

L'uso dei Farmaci in Italia

Rapporto Nazionale
Anno 2021



Prima edizione: luglio 2022
© Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Stampato in Italia da Ediguidea 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
e 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 2021.
Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2022"

*"The Medicines Utilisation Monitoring Centre.
National Report on Medicines use in Italy. Year 2021.
Rome: Italian Medicines Agency, 2022"*

Foto a pagina VI:
Filena Fortinguerra, *Infinito*

ISBN 979-12-80335-2 -

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
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:

Eva Alessi, Domenico Caiazza, Antonietta Colatrella, Eleonora Capannini, Antonio La Greca,
Annalisa Milano, Luciana Mucci, Giovanni Polimeni

UFFICIO MONITORAGGIO DELLA SPESA FARMACEUTICA E RAPPORTI CON LE REGIONI:

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

SETTORE INFORMATION COMMUNICATION TECHNOLOGY (ICT):

Andrea Fabrizi, Marco Fontanella, Maurizio Trapanese

UFFICIO REGISTRI DI MONITORAGGIO:

Valeria Angelini, Giorgia Bartocconi, Simone Celant, Pier Paolo Olimpieri, Daniele Ricagni,
Valentina Summa, Luca Tomassini, Pierluigi Russo

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 ECONOMIA E FINANZE

Dipartimento Ragioneria Generale dello Stato - IGESPES

Antonietta Cavallo, Sara Guerrini, Marco Martino

AGENZIA NAZIONALE PER I SERVIZI SANITARI REGIONALI (AGENAS)

Marco Di Marco, Elisa Guidotti

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

Silvio Andreoli, Stefania Chiapparino, Cinzia Friguglietti, Donato Sansone

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 il supporto al commento delle categorie terapeutiche:

Emilio Maestri (AUSL Reggio Emilia), Pier Mannuccio Mannucci (Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano), Alessandro Perrella (P.O. Domenico Cotugno - Ospedali Dei
Colli Di Napoli), Francesco Perrone (Istituto Nazionale Tumori di Napoli),
Nicola Vanacore (ISS), Giampiero Mazzaglia (Università di Milano Bicocca)

RINGRAZIAMENTI

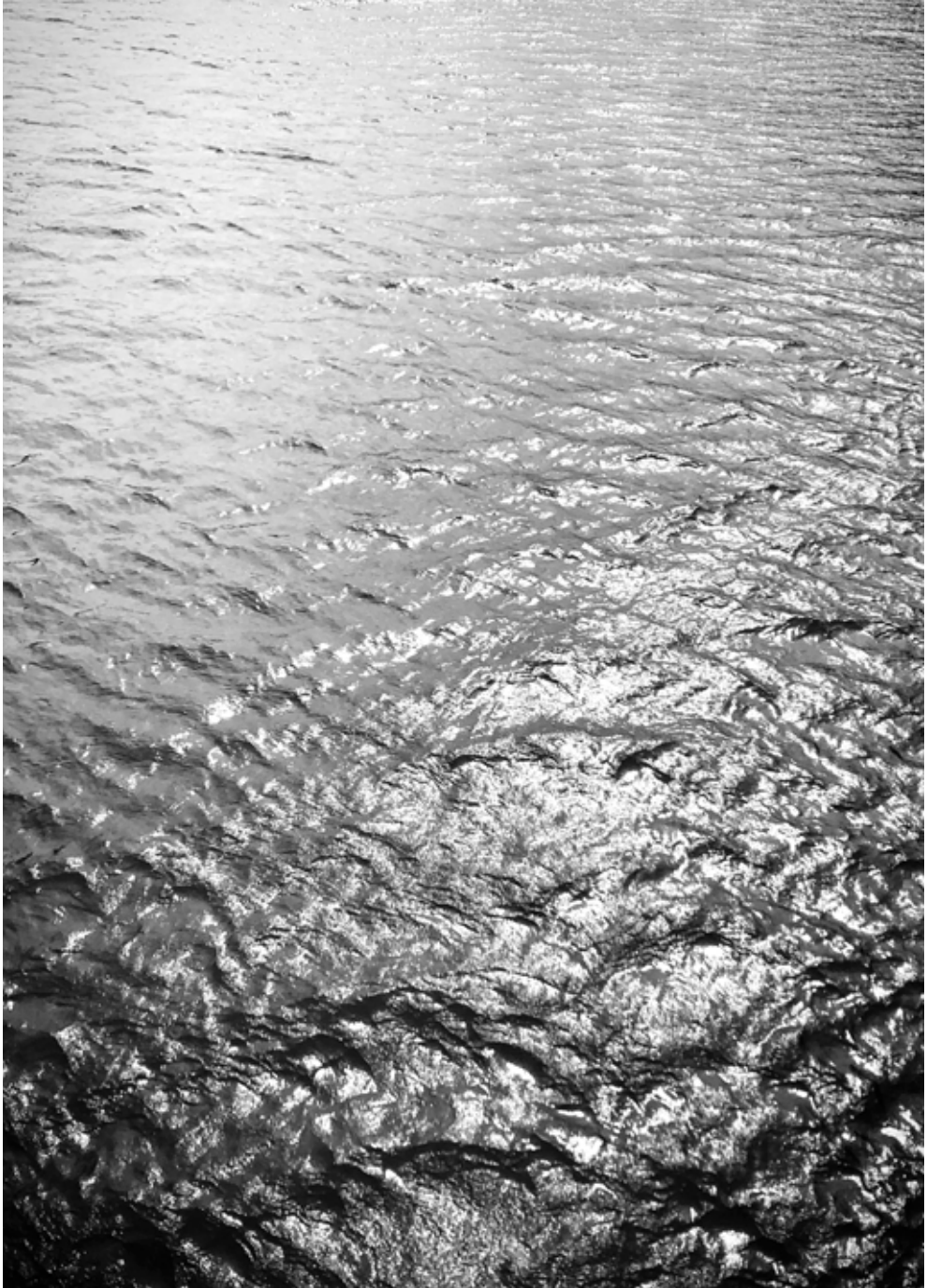
Si ringrazia: Federfarma e Assofarm per aver fornito i dati di prescrizione farmaceutica convenzionata;

Farmadati per aver contribuito all'anagrafica delle specialità medicinali;

Giovanni Affronti, Alice De Corato, Federica Cuppone, Cristiano Niccolini, Imma Pagano,

Arianna Pasquazi, Sandra Petraglia-Area Pre-autorizzazione (AIFA) per i dati sull'accesso ai farmaci
per malattie rare ai sensi della Legge 648, fondo AIFA 5% e D.M. 7

settembre 2017



Filena Fortinguerria, *Infinito*

PRESENTAZIONE DEL RAPPORTO OSMED 2021	XV
SINTESI	XIX
1. CARATTERISTICHE GENERALI DELL'USO DEI FARMACI IN ITALIA	1
1.1 Dati generali di spesa e consumo	3
1.2 Spesa e consumo territoriale dei farmaci	12
1.3 Acquisto dei farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche	21
1.4 Consumo dei farmaci per età e genere	25
1.5 Utilizzo dei farmaci in età pediatrica	30
1.6 Utilizzo dei farmaci in età geriatrica	39
1.7 Andamento temporale del consumo mensile dei farmaci	44
1.8 Andamento temporale del prezzo dei farmaci	46
1.9 Confronto internazionale	52
2. ANALISI DI DETTAGLIO DELLA SPESA E DEL CONSUMO DEI FARMACI	81
2.1 Farmaci a brevetto scaduto e biosimilari	83
2.2 Farmaci di classe C rimborsati dal SSN	115
2.3 Distribuzione diretta e per conto	125
2.4 Assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale	159
2.5 Rimborso di farmaci extra tariffa	170
2.6 Consumo di farmaci a carico del cittadino	173
Benzodiazepine	187
Contraccettivi	193
Farmaci per la disfunzione erettile	198
FANS e antipiretici	202
3. CONSUMI E SPESA PER CLASSE TERAPEUTICA	207
Dati generali di spesa e consumo per gruppi ATC	209
Le categorie terapeutiche a maggior prescrizione	
3.1 Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	262

3.1.1 Farmaci oncologici	266
Inquadramento epidemiologico	266
Dati nazionali di consumo e spesa	266
3.1.2 Immunosoppressori e immunomodulatori	272
Inquadramento epidemiologico	272
Dati nazionali di consumo e spesa	272
3.2 Apparato cardiovascolare	277
3.2.1 Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco	281
Inquadramento epidemiologico	281
Dati nazionali di consumo e spesa	281
Esposizione e aderenza nella popolazione	285
Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale	291
3.2.2 Ipolipemizzanti	298
Inquadramento epidemiologico	298
Dati nazionali di consumo e spesa	298
Esposizione e aderenza nella popolazione	302
Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale	308
3.2.3 Sindrome coronarica acuta	317
Inquadramento epidemiologico	317
Epidemiologia e Profili prescrittivi nella Medicina Generale	317
3.3 Apparato gastrointestinale e metabolismo	322
3.3.1 Antidiabetici	326
Inquadramento epidemiologico	326
Dati nazionali di consumo e spesa	326
Esposizione nella popolazione	331
3.3.2 Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE	339
Inquadramento epidemiologico	339
Dati nazionali di consumo e spesa	339
Esposizione nella popolazione	343
Profili prescrittivi nella Medicina Generale	345
3.3.3 Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare	350

Inquadramento epidemiologico	350
Dati nazionali di consumo e spesa	351
3.4 Antimicrobici generali per uso sistemico	357
3.4.1 Antibiotici	361
Inquadramento epidemiologico	361
Dati nazionali di consumo e spesa	361
Esposizione nella popolazione	366
3.4.2 Antivirali anti-HIV	370
Inquadramento epidemiologico	370
Dati nazionali di consumo e spesa	370
3.4.3 Vaccini	375
Inquadramento epidemiologico	375
Dati nazionali di consumo e spesa	375
3.4.4 Antivirali anti-HCV	382
Inquadramento epidemiologico	382
Dati nazionali di consumo e spesa	382
3.4.5 Antimicotici per uso sistemico	386
Inquadramento epidemiologico	386
Dati nazionali di consumo e spesa	386
3.5 Sangue e organi emopoietici	391
3.5.1 Anticoagulanti	394
Inquadramento epidemiologico	394
Dati nazionali di consumo e spesa	394
Esposizione e aderenza nella popolazione	399
3.5.2 Fattori della coagulazione	407
Inquadramento epidemiologico	407
Dati nazionali di consumo e spesa	407
3.5.3 Antiaggreganti	413
Inquadramento epidemiologico	413
Dati nazionali di consumo e spesa	413
Esposizione e aderenza nella popolazione	417

3.6 Sistema Nervoso Centrale	425
3.6.1 Farmaci per la sclerosi multipla	429
Inquadramento epidemiologico	429
Dati nazionali di consumo e spesa	429
3.6.2 Antidepressivi	434
Inquadramento epidemiologico	434
Dati nazionali di consumo e spesa	435
Esposizione e aderenza nella popolazione	438
Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale	443
3.6.3 Farmaci per la terapia del dolore	447
Inquadramento epidemiologico	447
Dati nazionali di consumo e spesa	447
Esposizione nella popolazione	451
3.6.4 Antiepilettici	455
Inquadramento epidemiologico	455
Dati nazionali di consumo e spesa	455
Esposizione nella popolazione	458
3.6.5 Antipsicotici	461
Inquadramento epidemiologico	461
Dati nazionali di consumo e spesa	461
Esposizione nella popolazione	465
3.6.6 Farmaci per il Parkinson	469
Inquadramento epidemiologico	469
Dati nazionali di consumo e spesa	469
Esposizione nella popolazione	473
3.6.7 Antiemetici	476
Inquadramento epidemiologico	476
Dati nazionali di consumo e spesa	476
Esposizione nella popolazione	479
3.6.8 Farmaci antidemenza	484
Inquadramento epidemiologico	484

Dati nazionali di consumo e spesa	484
Esposizione nella popolazione	487
3.7 Apparato respiratorio	490
3.7.1 Farmaci per asma e BPCO	493
Inquadramento epidemiologico	493
Dati nazionali di consumo e spesa	494
Esposizione e aderenza nella popolazione	498
Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale	503
3.7.2 Farmaci per la fibrosi cistica	512
Inquadramento epidemiologico	512
Dati nazionali di consumo e spesa	512
3.8 Apparato muscolo-scheletrico	516
3.8.1 Farmaci per l'osteoporosi	519
Inquadramento epidemiologico	519
Dati nazionali di consumo e spesa	520
Esposizione e aderenza nella popolazione	524
Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale	529
3.8.2 Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)	538
Inquadramento epidemiologico	538
Dati nazionali di consumo e spesa	538
Esposizione nella popolazione	542
3.9 Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali e le insuline	546
3.9.1 Farmaci per la tiroide	549
Inquadramento epidemiologico	549
Dati nazionali di consumo e spesa	549
Esposizione nella popolazione	553
3.10 Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	557
3.10.1 Farmaci per i disturbi genito-urinari	560
Inquadramento epidemiologico	560
Dati nazionali di consumo e spesa	560
Esposizione e aderenza nella popolazione	564

3.11 Organi di senso	570
3.11.1 Farmaci per i disturbi oculari	573
Inquadramento epidemiologico	573
Dati nazionali di consumo e spesa	574
3.12 Vari	579
3.12.1 Mezzi di contrasto	582
Inquadramento generale	582
Dati nazionali di consumo e spesa	582
3.12.2 Radiofarmaci	587
Inquadramento generale	587
Dati nazionali di consumo e spesa	588
3.13 Farmaci dermatologici	593
3.14 Farmaci utilizzati nei pazienti in condizioni critiche	596
Inquadramento generale	596
Dati nazionali di consumo e spesa	596
3.15 Farmaci utilizzabili nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19	601
Inquadramento generale	601
Dati nazionali di consumo e spesa	601
4. REGISTRI DI MONITORAGGIO E ACCORDI DI RIMBORSABILITÀ CONDIZIONATA	607
4.1 Registri di monitoraggio dei farmaci	609
4.2 Impatto finanziario degli accordi di rimborsabilità condizionata	636
5. NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE E FARMACI ORFANI	651
5.1 Nuove entità terapeutiche	653
5.2 Farmaci orfani	663
APPENDICE 1. REGOLAMENTAZIONE DELL'ASSISTENZA FARMACEUTICA IN ITALIA	685
1. Principali provvedimenti emanati nel 2021	687
2. Principali indicatori di contesto del sistema sanitario italiano	689

3. Analisi della spesa sanitaria in Italia e confronto internazionale	691
4. Rimborsabilità dei farmaci e regime di fornitura	696
5. Margini della distribuzione e sconti a beneficio del SSN	699
6. Compartecipazione	701
7. Prezzo dei farmaci	708
8. Note AIFA per l'uso appropriato dei farmaci	710
APPENDICE 2. FONTE DEI DATI E METODI	713
1. Dati di spesa e consumo dei farmaci	715
2. Sistemi di classificazione	719
3. Popolazione nazionale e standardizzazione della popolazione delle Regioni	719
4. Indicatori e misure di utilizzazione dei farmaci	721
5. Indicatori di aderenza e persistenza	726
6. Dati relativi alla prescrizione dei medicinali nella Medicina Generale	729
APPENDICE 3. ELENCO DELLE CATEGORIE TERAPEUTICHE UTILIZZATE NELLA SEZIONE 3 E DEI GRUPPI BIOSIMILARI UTILIZZATI NELLA SEZIONE 2	735

Presentazione del rapporto OsMed 2021

**L'uso dei
Farmaci
in Italia**

Rapporto Nazionale
Anno 2021

L'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed) pubblica il 22° *Rapporto Nazionale sull'uso dei Farmaci in Italia (relativo all'anno 2021)* con una descrizione sempre più esaustiva e critica dell'assistenza farmaceutica, uno snodo centrale per la tutela della salute, che, per la componente pubblica, impegna una quota pari a oltre il 17% della spesa sanitaria, a cui si aggiungono ulteriori 9 miliardi di spesa privata, pagata cioè direttamente dai cittadini.

La spesa farmaceutica in Italia è da considerarsi complessivamente sotto controllo, visto che cresce a ritmi meno sostenuti rispetto alle altre componenti della spesa sanitaria (personale, assistenza ospedaliera, ecc.) anche se con numerosi ambiti di miglioramento per una prescrizione basata sulle migliori evidenze scientifiche e più omogenea sull'intero territorio nazionale. Tuttavia, è opportuno tenere presente che vi è un forte aumento di spesa per vaccini, antivirali, anticorpi monoclonali per il COVID-19 che ammontano a oltre 2,3 miliardi di euro per il 2021, necessarie per fronteggiare la recente e inattesa emergenza sanitaria. L'andamento della spesa negli ultimi anni va visto quindi come un risultato virtuoso di AIFA, del SSN e dei SSR, avendo consentito pieno accesso in tempi relativamente rapidi a tutte le terapie innovative e tale sostenibilità è stata raggiunta grazie alla capacità dell'AIFA di governo della innovazione, associata ad una buona capacità negoziale e di programmazione anche a livello regionale.

I nuovi interventi normativi approvati dal Parlamento per il 2021 hanno determinato sia un aumento delle risorse disponibili sulla farmaceutica grazie all'aumento del FSN ma anche una rimodulazione dei tetti a favore degli acquisti diretti (da 6,89% a 7,85%); ciò ha fatto registrare una netta riduzione dello sfondamento che deve essere ripianato da Regioni e Aziende farmaceutiche.

Un commento particolare va dedicato alle nuove Note AIFA che hanno segnato un cambiamento importante di orientamento diventando note per patologie (vit.D, respiratorio, intra-vitreali e diabete) e non più per singolo farmaco, consentendo una maggiore capacità di indirizzo alla prescrizione secondo le migliori evidenze scientifiche.

Una nota critica e di cautela va formulata sulla spesa privata (a carico dei cittadini) che è un capitolo in progressivo aumento negli ultimi 10 anni e supera i 9 miliardi nel 2021: tale spesa va considerata a tutti gli effetti come una spesa sanitaria talvolta impropria e da tenere maggiormente sotto la lente di ingrandimento delle azioni di appropriatezza prescrittiva e buon uso dei farmaci.

Si è deciso di mantenere la struttura del Rapporto inalterata rispetto alla edizione precedente che già raggiungeva una notevole voluminosità; l'edizione di quest'anno si compone di 700 pagine, che rendono il volume OSMED "da consultazione" data la mole di dati resi disponibili.

Maggior enfasi è stata data ai trend temporali, al fine di cogliere i cambiamenti negli andamenti prescrittivi, di intercettare cambiamenti di salute nella popolazione nonché di analizzare l'impatto di azioni regolatorie come ad esempio su alcuni farmaci per il Covid-19 e le nuove Note AIFA per migliorare la appropriatezza prescrittiva.

Nell'importante capitolo relativo ai confronti internazionali, i prezzi italiani sono stati confrontati con quelli degli altri Paesi Europei, non solo per l'anno 2021, ma in un periodo più ampio, dal 2014 al 2021. I prezzi dei farmaci sono stati confrontati anche in base alla prima data di lancio in Europa e distinguendo il mercato dei farmaci a brevetto scaduto e da quello dei farmaci aventi l'esclusività di mercato. È stata ulteriormente approfondita l'analisi sull'andamento temporale dei prezzi in Italia inserendo approfondimenti, nell'ambito dell'assistenza convenzionata, relativi all'effetto sui prezzi dell'ingresso di nuovi medicinali in lista di trasparenza e, nell'ambito degli acquisti diretti, dell'ingresso sul mercato di nuove specialità. Nell'analisi dell'aderenza al trattamento farmacologico è stato valutato l'andamento nel triennio 2019-2021, anche con la finalità di verificare eventuali cambiamenti intervenuti nel periodo pandemico; oltre alla prevalenza, è stata valutata anche l'incidenza della patologia, attraverso l'analisi della prescrizione da parte dei Medici di Medicina Generale.

Infine, considerata l'importanza che rivestono le nuove entità terapeutiche, sia in termini di beneficio atteso sia in termini di governance della spesa, è stata introdotta una sezione specifica sull'evoluzione della spesa per valorizzare e monitorare l'impatto sulla spesa farmaceutica SSN delle nuove molecole, anche ai fini programmatori.

Ulteriori approfondimenti sono stati condotti in merito alle modalità di erogazione dei farmaci a livello regionale, in particolare, riguardo la distribuzione diretta (DD) e in nome e per conto (DPC) che mostrano una notevole, forse eccessiva, variabilità tra le diverse regioni.

Il Rapporto, attingendo dai diversi flussi informativi e con il suo dettaglio di analisi, mette in luce il potenziale informativo del nostro SSN, in grado di fornire gli elementi necessari per l'implementazione e la valutazione delle politiche per la sostenibilità della spesa farmaceutica. È necessario, però, un cambiamento culturale che porti a una programmazione quantomeno triennale (2022 – 2024) che definisca obiettivi programmatici di sistema nell'ambito della sostenibilità complessiva del SSN di cui AIFA è parte e fornisca maggiori elementi di comprensione a cittadini e pazienti di come tutte le terapie innovative più costose e croniche più importanti sono garantite in Italia in modo universalistico (a tutti) e gratuito.

Nicola Magrini
Direttore Generale AIFA

Sintesi

**L'uso dei
Farmaci
in Italia**

Rapporto Nazionale
Anno 2021

Sintesi

Nel Rapporto sono analizzati i dati di prescrizione farmaceutica in Italia nell'anno 2021 attraverso la disponibilità di diversi flussi informativi 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 è stato utilizzato il 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 stima 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 2021 pari a 32,2 miliardi di euro, in aumento del 3,5% in confronto al 2020, e rappresenta un'importante componente della spesa sanitaria nazionale che incide per l'1,9% sul Prodotto Interno Lordo (PIL). La **spesa pubblica**, con un valore di 22,3 miliardi, tiene conto del 69,2% della spesa farmaceutica complessiva e del 17,4% della spesa sanitaria pubblica, ed è in lieve crescita rispetto al 2020 (+2,6%) (**Tabella 1.1.1**).

Nel 2021 la **spesa farmaceutica territoriale complessiva**, pubblica e privata, è stata pari a 21,2 miliardi di euro con un aumento del 3,2% rispetto all'anno precedente. È possibile notare una stabilità della spesa territoriale pubblica e un aumento 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 12,0 miliardi di euro, stabile in confronto al 2020; tale andamento è stato determinato prevalentemente dalla stabilità della spesa in regime di assistenza convenzionata (-0,4%), dalla riduzione della spesa per i farmaci in distribuzione diretta (-1,1%) e dall'aumento della spesa per i farmaci in distribuzione per conto (+7,9%) (**Tabella 1.2.1**).

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), l'acquisto privato dei medicinali di classe A e la spesa dei farmaci di classe C, ha registrato un totale di 9,2 miliardi di euro con un aumento del 6,3% rispetto al 2020. Quasi tutte le componenti mostrano un aumento rispetto al 2020, in particolar modo la spesa per automedicazione (+9,5%) e quella per i farmaci erogati dagli esercizi commerciali (+14,9%). La

compartecipazione del cittadino rimane pressoché stabile (-0,4%), data la riduzione del ticket fisso (-2,7%), mentre la quota eccedente il prezzo di riferimento è invariata rispetto all'anno precedente (+0,4%).

Nel 2021 sono state consumate ogni giorno, in regime di assistenza convenzionata, **17 confezioni** per ogni cittadino e **1133,2 dosi** ogni mille abitanti, riprendendo, dopo il decremento osservato nel 2020, l'andamento crescente del periodo pre-pandemia (+3,2% rispetto al 2020; **Tabella 1.2.2**).

Nel complesso dell'assistenza territoriale, comprensiva di quella pubblica e privata, **le confezioni dispensate sono state circa 1,8 miliardi**, con una lieve riduzione rispetto all'anno precedente (-1,4%). Si nota come le confezioni erogate in distribuzione diretta si riducano del 12,0% mentre quelle erogate in distribuzione per conto siano in aumento (+7,1%). Si riducono notevolmente anche le confezioni di farmaci per automedicazione (-13,4%), nonostante l'incremento della spesa.

Le **principali componenti della variazione della spesa farmaceutica** convenzionata lorda 2021 (-0,5%) rispetto all'anno precedente evidenziano un incremento dei consumi (+2,2% in termini di dosi), una lieve riduzione dei prezzi medi (-0,5%), e, infine, uno spostamento della prescrizione verso specialità meno costose (effetto mix: -2,1%) (**Tabella 1.2.6**).

La **Regione con il valore più elevato di spesa lorda pro capite** per i farmaci di classe A-SSN è stata la Campania con 199,9 euro *pro capite*, mentre il valore più basso si registra nella PA di Bolzano (113,4 euro *pro capite*), con una differenza tra le due Regioni del 76% (**Tabella 1.2.4**). Per quanto concerne i **consumi**, la Regione con i livelli più elevati è stata la Campania con 1.334,3 DDD/1000 abitanti *die*, mentre i consumi più bassi si riscontrano nella PA di Bolzano (821,4 DDD/1000 abitanti *die*).

La spesa **per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche** è stata di circa 13,8 miliardi di euro (233,5 euro *pro capite*), in crescita rispetto al 2020 (+4,8%), mentre i consumi risultano pressoché stabili (-0,3%; **Tabella 1.3.1**).

Le Regioni in cui sono stati riscontrati i valori di spesa più elevati sono l'Umbria (269,3 euro *pro capite*), la Campania (266,7 euro *pro capite*), e la Puglia (260,3 euro *pro capite*); al contrario, in Valle d'Aosta (175,9 euro *pro capite*), in Lombardia (195,7 euro *pro capite*) e nella PA di Trento (197,9 euro *pro capite*) si rilevano i valori più bassi. Un incremento della spesa, rispetto al 2020, è stato registrato, ad eccezione della Toscana e della Basilicata, in tutte le Regioni, con le maggiori variazioni in Emilia Romagna (+11,7%) e in Sicilia (+9,7%).

Nel 2021 **poco più di 6 cittadini su 10 hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaci**, con una differenza tra uomini (58%) e donne (67%) (**Tabella 1.4.1 e Figura 1.4.1**). La spesa *pro capite* e i consumi crescono con l'aumentare dell'età, in particolare la popolazione con più di 64 anni assorbe circa il 70% della spesa e delle dosi. Le Regioni del Nord registrano una prevalenza inferiore (59,3%) rispetto al Centro (64,7%) e Sud Italia (66,7%) (**Tabella 1.4.2**).

Nel corso del 2021, **oltre 3,3 milioni di bambini e adolescenti** assistibili (35,1% della popolazione pediatrica generale) hanno ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica raggiungendo il 53,8% nella fascia di età prescolare (1-5 anni) (**Tabella 1.5.1** e **Figura 1.5.2**). Rispetto all'anno 2020, si registra un incremento delle confezioni *pro capite* sia nei maschi sia nelle femmine e si nota come l'aumento sia concentrato nei bambini nei primi 5 anni di vita, mentre si riducono i consumi nei bambini in età scolare e negli adolescenti (**Tabella 1.5.2**). Gli **antinfettivi per uso sistemico** si confermano i farmaci a maggior consumo, seguiti dai farmaci dell'apparato respiratorio; mentre per i primi si continua ad osservare una riduzione dei consumi (-4,2%) rispetto all'anno precedente, per i farmaci del sistema respiratorio si assiste ad un incremento dei consumi (+12,9%). I farmaci del sistema nervoso centrale si collocano al quarto posto tra i farmaci più prescritti, con un consumo pari al 10,7% del totale, confermando l'andamento crescente delle confezioni erogate (+5,9% rispetto al 2020; **Figura 1.5.3** e **Tabella 1.5.3**).

Nella **popolazione anziana** la spesa media per utilizzatore è stata di 557,6 euro (599,4 euro negli uomini e 525,1 nelle donne) e quasi l'intera popolazione (97,1%) ha ricevuto nel corso dell'anno almeno una prescrizione farmacologica (**Tabella 1.6.1**). Ogni utilizzatore ha consumato in media oltre 3,5 dosi al giorno (con maggiori livelli negli uomini rispetto alle donne) e assunto 7,4 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 (**Tabella 1.6.2**). Per entrambi i generi si è assistito a un progressivo incremento all'aumentare dell'età del numero di principi attivi assunti. Il 66,6% 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 2021 e circa un soggetto su 4 (26,8%) ha assunto almeno 10 principi attivi diversi (**Figura 1.6.2**).

Valutando l'**andamento temporale del consumo mensile** dei farmaci è evidente la *trend* di crescita dei farmaci di classe A in regime di assistenza convenzionata e dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche; per i farmaci di classe C con ricetta si registra un andamento decrescente nel periodo 2006-2017, mentre negli ultimi 4 anni (2018-2021) si osserva un incremento dei consumi (**Figura 1.7.1**, **Figura 1.7.2** e **Figura 1.7.3**).

L'analisi **sull'andamento temporale del prezzo** dei farmaci riporta una riduzione del prezzo medio per dose dei farmaci di classe A in regime di assistenza convenzionata (**Figura 1.8.1**) e un corrispettivo aumento per i farmaci territoriali di classe C con ricetta (**Figura 1.8.4**). Gli approfondimenti sui farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata che sono entrati in lista di trasparenza dopo il 1° gennaio 2018, mostrano come la scadenza del brevetto e conseguentemente l'ingresso nel mercato dei farmaci equivalenti sia in grado di incidere sulla riduzione dei prezzi (**Figura 1.8.3**); analogamente, sul versante degli acquisti diretti, è possibile notare l'effetto di riduzione dei prezzi dato dall'immissione in commercio di nuove

specialità, oltre all'ex-originator, a seguito della scadenza brevettuale (**Figura 1.8.6**).

Nel **confronto internazionale** si è valutata l'assistenza farmaceutica italiana rispetto ad altri 9 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 (Legge 405/2001). Si evidenzia ancora una bassa incidenza della spesa per i farmaci equivalenti (**Figura 1.9.7**) rispetto agli altri Paesi europei, sebbene l'Italia sia al 2° e 1° posto nell'incidenza, rispettivamente, della spesa e del consumo di farmaci biosimilari (**Figure 1.9.9 e 1.9.10**). È stata inoltre analizzata la penetrazione dei biosimilari e il livello di concentrazione del mercato, tramite l'indice di Herfindhal-Hirschman, 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 (**Figura 1.9.16**). L'Italia, con 31,2 euro *pro capite*, risulta al 6° posto per la spesa dei farmaci orfani, dopo Austria (43,4 euro), Germania (41,0 euro), Francia (40,3 euro), Spagna (36,7 euro) e Gran Bretagna (33,9 euro). Tutti i Paesi, dopo la riduzione registrata nel 2020, mostrano un aumento della spesa di questi farmaci rispetto all'anno precedente (**Figura 1.9.13**).

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

Nel 2021 i **farmaci a brevetto scaduto** hanno costituito il 69,8% della spesa e l'86,0% 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 21,0% della spesa e il 29,6% 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 18,3 euro *pro capite* (circa 1,1 miliardi di euro), rappresentando il 73% della compartecipazione totale del cittadino ed evidenziando un valore *pro capite* maggiore al Sud e nelle Isole (23,8 euro) rispetto al Centro (20,2) e al Nord (13,6 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** viene confermato 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, rituximab, trastuzumab e teriparatide), sebbene rimanga una certa variabilità regionale per consumo e incidenza di spesa (**Tabella 2.1.11**).

La **spesa totale dei farmaci di classe C-NN** è stata pari a circa 180 milioni, corrispondenti a una spesa *pro capite* di 3,04 euro che nel complesso risulta raddoppiata rispetto all'anno precedente (**Tabella 2.2.1**).

Nel caso dei medicinali di **classe C erogati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche** la spesa *pro capite* è stata pari a 10,03 euro (594 milioni di euro), in aumento dell'8,5% rispetto all'anno precedente.

La spesa per i farmaci erogati tramite **distribuzione diretta (DD) e per conto (DPC)** ha raggiunto nel 2021 gli 8,7 miliardi di euro (147,2 euro *pro capite*), di cui il 74,7% è attribuibile al canale erogativo della DD e il 25,3% alla DPC (**Tabella 2.3.1a**). Per quanto riguarda la distribuzione diretta, i farmaci di classe H rappresentano la maggior quota di spesa (67,4%), mentre nel canale della distribuzione per conto la totalità della spesa è assorbita dai farmaci di classe A (**Tablelle 2.3.2 e 2.3.3**).

Nel 2021 la spesa totale *pro capite* per i **medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera e ambulatoriale** è stata pari a 176,19 euro *pro capite* (10,4 miliardi di euro), con un incremento del 4,8% rispetto al 2020. Pembrolizumab è il primo principio attivo per spesa in ambito ospedaliero e ambulatoriale, seguito da lenalidomide e da daratumumab (**Tablelle 2.4.1 e 2.4.4**).

Nel 2021 la spesa per **farmaci di classe C** ha raggiunto i 6,1 miliardi di euro circa, con un andamento in crescita rispetto al 2020 di questi, il 56,9% (3,5 miliardi), è relativo a farmaci con ricetta e il 43,1% (2,6 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.

Tra i farmaci **di fascia A acquistati privatamente dal cittadino** nel 2021, il colecalciferolo, il pantoprazolo e l'amoxicillina in associazione all'acido clavulanico si collocano ai primi tre posti, presentando tutti un incremento della spesa rispettivamente dell'8,0%, del 9,3% e del 13,3% (**Tabella 2.6.7**).

Tra i **farmaci di automedicazione**, i derivati dell'acido propionico rappresentano il 10,2% della spesa complessiva e i primi principi attivi per spesa sono diclofenac, ibuprofene e paracetamolo (**Tablelle 2.6.3 e 2.6.4**).

Sezione 3. Consumi e spesa per classe terapeutica

Nel 2021 la **spesa farmaceutica a carico del SSN pro capite** è stata pari a 396,81 euro, in aumento del 2,8% rispetto all'anno precedente (**Tabella 3.1**). Questo andamento è stato determinato principalmente dall'aumento della spesa per le strutture sanitarie pubbliche (233,53 euro; +4,8%) mentre la spesa per i farmaci di classe A in assistenza convenzionata è rimasta pressoché stabile (163,28 euro; +0,2%). I consumi si attestano a 1.306,8 DDD/1000 abitanti *die* in aumento del 2,8%, in confronto al 2020 (**Tabella 3.2**).

I **farmaci cardiovascolari rappresentano la classe terapeutica a maggiore spesa** (49,51 euro *pro capite*) e consumo (486,9 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** (107,59 euro *pro capite*) e **consumo** (50,6 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 (273,7 milioni di euro), pantoprazolo (260,5 milioni) e colecalciferolo

(246,9 milioni), quest'ultimo, dopo la riduzione di spesa osservata nel 2020, registra un leggero incremento rispetto all'anno precedente dell'1,6% (**Tabella 3.11**).

Le molecole che presentano la maggiore variazione di spesa rispetto all'anno precedente sono state: dulaglutide, ezetimibe/rosuvastatina, e glicopirronio/beclometasone/formoterolo. Nel canale della convenzionata, colecalciferolo, ramipril e atorvastatina sono i principi attivi a maggior consumo (**Table 3.14 e 3.16**).

Considerando invece i **farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche**, i primi principi attivi per spesa sono stati i farmaci oncologici, quali pembrolizumab (379,8 milioni di euro) lenalidomide (323,9 milioni di euro) e daratumumab (240,8 milioni di euro). Dolutegravir/lamivudina per il trattamento dell'HIV e il vaccino antinfluenzale da virus inattivato antigene di superficie adiuvato, sono i principi attivi che hanno osservato la maggior variazione di spesa rispetto al 2020 (**Table 3.20 e 3.22**).

Per ogni I livello ATC, dopo aver presentato i dati complessivi di spesa, consumo ed esposizione, vengono mostrati degli approfondimenti per le categorie terapeutiche a maggior prescrizione, in cui vengono riportati oltre all'inquadramento epidemiologico, l'andamento temporale del consumo e della spesa, i dati nazionali e regionali e, ove possibile, analizzati gli indicatori di esposizione e aderenza al trattamento farmacologico nella popolazione, nonché i profili prescrittivi nella Medicina Generale.

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 i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie (asma e BPCO). La categoria terapeutica in cui si riscontra una più alta percentuale di soggetti con una **copertura terapeutica** superiore o uguale all'80% del periodo osservato è rappresentata dalla terapia con farmaci per l'osteoporosi (67,7%) seguita, per la sola popolazione maschile, dalla terapia con farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna (62,8%) e infine dalla terapia con farmaci antiaggreganti (59,7%). Al contrario, le categorie terapeutiche in cui si riscontrano percentuali più alte di soggetti con una copertura al trattamento inferiore al 40% del periodo osservato sono rappresentate dalla terapia con i farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie (42,2%) e dalla terapia con i farmaci antidiabetici (28,9%).

Per quanto riguarda la **persistenza**, le categorie terapeutiche che raggiungono percentuali più elevate 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 (es. 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 2021, erano disponibili **online 162 registri** (intesi come singole entità informatiche attive nel corso del 2021) (**Tabella 4.1.1**). In particolare, durante l'anno sono stati rilasciati online 24 nuovi registri e 13 registri sono stati modificati o sono confluiti in nuovi registri, attraverso l'aggiunta di una nuova indicazione o con l'estensione di una indicazione già monitorata e 25 registri sono stati chiusi.

Nel 2021, le categorie ATC D "Dermatologici", N "Sistema nervoso" e R "Apparato respiratorio" hanno fatto registrare un incremento relativo superiore al 50% in termini di nuovi pazienti inseriti, mentre la categoria B "Sangue ed organi emopoietici", includendo ancora i piani terapeutici dei nuovi anticoagulanti orali, raccoglie il più alto numero di pazienti all'interno della piattaforma dei Registri di Monitoraggio (**Tabella 4.1.2**).

Viene presentata un'analisi relativa ai trattamenti avviati con gli inibitori della PCSK-9 nella terapia dell'ipercolesterolemia, un'analisi relativa ai trattamenti con i farmaci anti-neovascolarizzanti per uso intravitreale e alla terapia cellulare a base di CAR-T.

Infine, si riportano i dati sui rimborsi versati dalle aziende nell'anno 2021 a seguito dell'applicazione degli accordi di rimborsabilità condizionata, 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 344,4 milioni di euro, con un impatto finanziario dei *Managed Entry Agreements* (MEA) sulla spesa SSN, pari all'1,4%.

Sezione 5. Nuove entità terapeutiche e farmaci orfani

Una delle novità importanti del Rapporto OsMed 2021 è rappresentata dall'analisi delle **nuove entità terapeutiche**, dato il loro impatto in termini di spesa farmaceutica e di benefici attesi. Le nuove entità terapeutiche sono state selezionate tra i farmaci di classe A e H commercializzati nel periodo 2014-2021 e movimentati nei flussi OsMed e Tracciabilità del Farmaco. Nel periodo indicato, le nuove entità terapeutiche sono passate da 210 a 274 (incidenti e prevalenti), tra queste, quelle incidenti nel 2021, cioè commercializzate per la prima volta nell'anno, sono state 35 (**Tabella 5.1.1 e Tabella 5.1.2**) con una spesa di 131,7 milioni di euro. La **spesa delle nuove entità terapeutiche incidenti e prevalenti è passata da circa 5.371 milioni di euro nel 2014 a circa 8.291 milioni di euro nel 2021**; anche l'incidenza della spesa delle nuove entità terapeutiche sul totale della spesa SSN è aumentata negli anni, passando da una quota del 27% nel 2014 al 35% nel 2021 (**Tabella 5.1.2**). La categoria ATC L "Farmaci antineoplastici e immunomodulatori", oltre ad essere quella con il maggior numero di farmaci di nuove entità terapeutiche, è anche quella con maggior spesa, in aumento nel periodo 2014-2021 (da 2.709 milioni di euro a 4.922 milioni di euro, aumentando del 92%) (**Tabella 5.1.3**).

I farmaci orfani sono medicinali utilizzati per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle malattie rare. Nell'anno 2021 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concesso complessivamente l'autorizzazione per 13 nuovi farmaci orfani; di questi, 11 hanno intrapreso l'iter della negoziazione del prezzo e rimborso e 2 sono già in commercio di cui uno in classe C.

Al 31 dicembre 2021, su un totale di 130 farmaci orfani autorizzati dall'EMA, 122 erano disponibili in Italia e, dei rimanenti 8 farmaci, 4 sono stati commercializzati a partire dal 2022, 2 sono in fase di definizione del prezzo e della rimborsabilità e 2 non sono stati oggetto di domanda per la negoziazione del prezzo e rimborso da parte delle aziende produttrici (**Figura 5.2.2**).

La spesa dei farmaci orfani, comprensiva dell'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche e dell'erogazione in regime di assistenza convenzionata, **per il 2021 ha fatto registrare un incremento del 9,4% rispetto al 2020, attestandosi al valore di 1,53 miliardi di euro**, corrispondente al 6,4% della spesa farmaceutica a carico del SSN (**Tabella 5.2.1**). La categoria terapeutica che si attesta al primo posto sia per la spesa che per i consumi è rappresentata dai farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (rispettivamente 57,8% e 56,4%) (**Figura 5.2.3**).

Sezione 1

Caratteristiche generali
dell'uso dei farmaci
in Italia

L'uso dei
Farmaci
in Italia

Rapporto Nazionale
Anno 2021

1.1 Dati generali di spesa e consumo

La spesa farmaceutica nazionale totale (pubblica e privata) è stata nel 2021 pari a 32,2 miliardi di euro, in aumento del 3,5% rispetto al 2020. Tale spesa rappresenta un'importante componente della spesa sanitaria che incide per l'1,9% sul Prodotto Interno Lordo nazionale (PIL) a prezzi correnti. La spesa farmaceutica pubblica lorda, pari a 22,3 miliardi, che rappresenta il 69,2% della spesa farmaceutica complessiva e il 17,4% della spesa sanitaria pubblica, è in lieve aumento rispetto al 2020 (+2,6%) e la voce a maggior incidenza sulla spesa è rappresentata dalle ASL, aziende ospedaliere, RSA e penitenziari (43,5% della spesa pubblica). La spesa privata, comprensiva della compartecipazione, è stata di 9,2 miliardi di euro, composta soprattutto dai farmaci di classe C con obbligo di ricetta medica (37,6% della spesa privata). L'incremento della spesa farmaceutica totale registrato rispetto al 2020 è dovuto principalmente all'andamento della spesa dei farmaci dispensati dalle ASL, Aziende ospedaliere, RSA e penitenziari (+4,4%) e dei farmaci di classe A erogati in distribuzione per conto (+7,9%), dei farmaci di automedicazione (+9,5%), dell'acquisto privato dei farmaci di classe A (+7,6%) e della spesa extra DRG (+13,2%); si registra, invece, una lieve riduzione della spesa convenzionata netta (-0,4%), dei farmaci di classe A erogati in distribuzione diretta (-1,1%) e del ticket fisso (-2,7%) (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 rispetto alle Regioni del Nord la quota della spesa dei farmaci di automedicazione, dei farmaci di classe A acquistati privatamente dal cittadino e dei farmaci di classe C con ricetta (Tabella 1.1.2).

Dalla Figura 1.1.1 si evince come la spesa territoriale pubblica sia in riduzione negli ultimi cinque anni (anche se nell'ultimo anno vi è stato un lieve incremento); 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 il Fondo Sanitario Nazionale (FSN), la spesa sanitaria pubblica corrente, la spesa farmaceutica pubblica, la spesa farmaceutica a carico del SSN calcolata ai fini del monitoraggio del rispetto dei tetti della farmaceutica (di seguito spesa farmaceutica SSN) e il finanziamento programmato per l'assistenza farmaceutica, corrispondente alla somma dei tetti della spesa farmaceutica come definiti dalle varie norme (inclusi i fondi per i farmaci innovativi), nel periodo 2014-2021. Per far fronte alla situazione emergenziale legata alla diffusione del virus SARS-COV-2, si assistito nel 2020 ad un incremento della spesa sanitaria del 6,1% rispetto al 2019, mentre fino al 2019 i tassi di variazione non hanno superato il 2%. Il confronto intertemporale tra il FSN e la spesa sanitaria mostra come le maggiori differenze tra i due valori siano state riscontrate proprio nel 2020, anno in cui il FSN è risultato inferiore di 3.148 milioni di euro. Nel 2021 la spesa sanitaria è risultata pari a 127.834 milioni¹ e la componente di spesa che ha registrato il maggior incremento è stata quella dei consumi intermedi, pari a 43.146

¹ Ministero dell'Economia e delle Finanze. Documento di Economia e Finanza 2022.
<https://www.mef.gov.it/documenti-pubblicazioni/doc-finanza-pubblica/index.html>

milioni, in crescita rispetto al 2020 del 10,1%. Tale incremento è attribuibile, in via minoritaria, alla spesa per l'acquisto dei prodotti farmaceutici.

Ha inciso maggiormente sull'aumento, invece, la restante parte della spesa dei consumi intermedi (+13,1%), specie quella necessaria a contrastare l'emergenza sanitaria da COVID-19. Se osserviamo infatti la spesa farmaceutica SSN, non si registrano nel 2020 importanti incrementi rispetto al 2019 (+0,8%).

Confrontando, invece, il finanziamento della spesa farmaceutica e la spesa farmaceutica SSN, si evince come la maggiore differenza sia stata riscontrata nell'anno 2016, per poi ridursi fortemente nel 2017 e aumentare di nuovo nel 2018 rimanendo stabile negli anni successivi. Nel 2021 è stato osservato un eccesso della spesa SSN rispetto al finanziamento del 6% e in confronto alla media del periodo 2014-2021, pari all'8%. Tuttavia, è opportuno sottolineare che tale dato si potrebbe discostare dal valore dello sfondamento, in particolar modo degli acquisti diretti, vista la presenza di tetti separati per l'assistenza convenzionata e per gli acquisti diretti. Inoltre, è possibile confrontare l'andamento della spesa farmaceutica SSN e della spesa farmaceutica pubblica che include altre componenti dell'assistenza farmaceutica a carico del SSN non rientranti nella definizione dei tetti (Farmaci di classe C e C-Non negoziata acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, farmaci esteri, vaccini, preparazioni galeniche, ed extra DRG). La spesa farmaceutica pubblica nel 2021 è stata pari a 22,3 miliardi di euro rispetto ai 20,2 miliardi di euro della spesa SSN; entrambe registrano un lieve aumento rispetto al 2020, rispettivamente del 2,4% e del 2,6%.

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 (1,1%), a fronte di una percentuale a livello nazionale dell'1,4%. L'incidenza della spesa farmaceutica pubblica sul PIL in Calabria (2,62%) 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). Analizzando, invece, la correlazione tra il reddito *pro capite* regionale e la spesa privata *pro capite*, non emerge una vera e propria correlazione tra le due variabili. Inoltre, si evidenzia come la Campania, tra le Regioni con il reddito più basso, presenti la spesa privata più elevata, e, al contrario la PA di Bolzano quella con il reddito più alto registri dopo la PA di Trento la spesa meno elevata (Figura 1.1.4).

Relativamente ai consumi, si osserva per i farmaci di classe A-SSN erogati in regime di assistenza convenzionata un andamento crescente fino al 2020, quando, si è registrata una riduzione dei consumi (1.098,4 DDD/1000 ab *die* nel 2020 rispetto a 1.143,9 nel 2019) probabilmente da ascrivere all'effetto della pandemia, mentre nel 2021 è stato osservato un incremento che ha riportato i livelli di consumo a quelli pre-pandemia (1.133,2 DDD). I farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche mostrano dal 2006 al 2013 un trend crescente dei consumi, per registrare successivamente una stabilità. Per quanto riguarda i consumi dei farmaci di classe C con ricetta, non si rilevano importanti modifiche nel periodo 2004-2020 (Figura 1.1.5). Si registra nel 2021 un incremento rispetto al 2020 dell'8,1%.

Tabella 1.1.1 Composizione della spesa farmaceutica: confronto 2021-2020 (Tabella e Figura)

	Spesa (milioni)	% [°]	% ^{°°}	Δ % 21-20
Spesa convenzionata netta [^]	7.582,9	23,5	34,0	-0,4
<i>di cui ossigeno e vaccini</i>	82,0			2,5
Distribuzione diretta classe A	2.180,6	6,8	9,8	-1,1
Distribuzione per conto classe A	2.218,0	6,9	10,0	7,9
ASL, Aziende ospedaliere, RSA e penitenziari*	9.690,1	30,1	43,5	4,4
<i>di cui ossigeno e vaccini</i>	804,1	-	-	0,5
Importazioni	47,9	0,1	0,2	-19,3
Galenici	42,4	0,1	0,2	1,5
Extra tariffa	526,7	1,6	2,4	13,2
Spesa pubblica	22.288,6	69,2	100,0	2,6
Ticket fisso	398,4	1,2	4,3	-2,7
Quota prezzo di riferimento	1.082,7	3,4	11,7	0,4
A privato	1.643,8	5,1	17,8	7,6
C con ricetta	3.466,4	10,8	37,6	6,0
SOP OTC	2.336,9	7,3	25,4	9,5
Esercizi commerciali	286,9	0,9	3,1	14,9
Spesa privata	9.215,1	28,6	100,0	6,3
Sconti convenzionata	708,5	2,2	-	-1,2
Totale	32.212,3	100,0		3,5

[^] comprensiva della spesa dei farmaci di classe C rimborsata (20,0 milioni di euro)

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

[°] calcolata sul totale

^{°°} calcolato su totali parziali (spesa pubblica e spesa privata)

Nota: i dati non includono i valori di spesa per l'acquisto da parte della struttura commissariale dei vaccini anti-Covid-19 pari 2.163,6 milioni di euro e degli antivirali e anticorpi monoclonali pari a 147,3 milioni di euro.

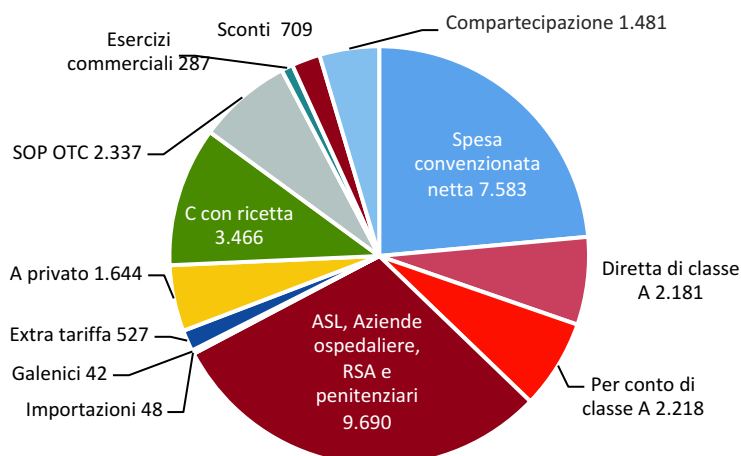
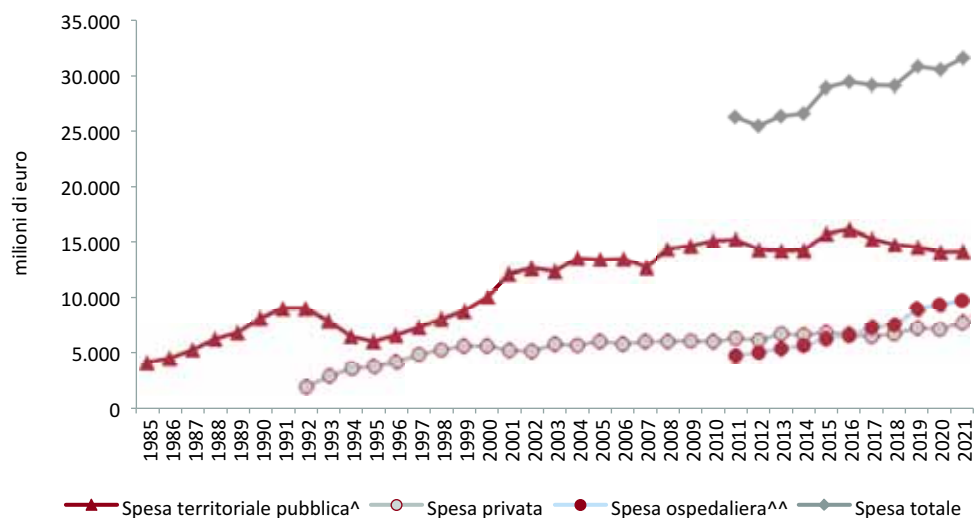


Tabella 1.1.2 Composizione della spesa farmaceutica totale 2021 per Regione

Regione	Spesa convenzionata lorda ¹		Classe A privato		Classe C con ricetta		Auto-medicazione (farmacie pubbliche e private)		Esercizi commerciali		Strutture pubbliche		Totale
	€°	%*	€°	%*	€°	%*	€°	%*	€°	%*	€°	%	€°
Piemonte	619	27,4	165	7,3	274	12,1	182	8,1	21	0,9	997	44,2	2258
Valle d'Aosta	17	29,7	3	5,4	7	12,6	5	9,0	1	1,8	23	41,4	55,5
Lombardia	1770	34,5	315	6,1	612	11,9	419	8,2	52	1,0	1968	38,3	5136
PA Bolzano	56	25,8	9	4,1	21	9,6	21	9,6	0	-	111	50,8	218,4
PA Trento	73	31,5	6	2,6	24	10,3	22	9,5	1	0,4	106	45,7	232
Veneto	645	27,7	121	5,2	252	10,8	202	8,7	19	0,8	1092	46,9	2331
Friuli VG	183	29,4	22	3,5	61	9,8	49	7,9	4	0,6	303	48,7	622
Liguria	240	26,4	62	6,8	117	12,9	80	8,8	9	1,0	401	44,1	909
Emilia R.	572	24,7	101	4,4	252	10,9	189	8,1	30	1,3	1175	50,7	2319
Toscana	523	26,6	89	4,5	222	11,3	168	8,6	25	1,3	937	47,7	1964
Umbria	148	30,0	15	3,0	49	9,9	32	6,5	4	0,8	246	49,8	494,4
Marche	245	29,1	40	4,8	85	10,1	60	7,1	7	0,8	404	48,1	840,6
Lazio	1037	33,4	125	4,0	343	11,1	235	7,6	18	0,6	1343	43,3	3101
Abruzzo	236	33,0	21	2,9	64	9,0	45	6,3	6	0,8	342	47,9	713,8
Molise	50	32,9	5	3,3	15	9,9	9	5,9	1	0,7	72	47,4	151,9
Campania	1060	31,6	193	5,8	425	12,7	229	6,8	32	1,0	1415	42,2	3354
Puglia	725	33,3	77	3,5	193	8,9	131	6,0	18	0,8	1035	47,5	2179
Basilicata	103	35,1	11	3,7	23	7,8	15	5,1	3	1,0	139	47,2	294,3
Calabria	350	34,0	39	3,8	99	9,6	57	5,5	9	0,9	475	46,2	1029
Sicilia	843	33,6	194	7,7	238	9,5	133	5,3	14	0,6	1086	43,3	2508
Sardegna	277	31,4	31	3,5	91	10,3	53	6,0	12	1,4	418	47,4	882,4
Italia	9.772	30,9	1.644	5,2	3.466	11,0	2.337	7,4	287	0,9	14.089	44,6	31.595
Nord	4046	29,0	804	5,8	1619	11,6	1169	8,4	137	1,0	6177	44,3	13952
Centro	1953	30,5	269	4,2	699	10,9	495	7,7	54	0,8	2930	45,8	6400
Sud e Isole	3773	33,6	571	5,1	1148	10,2	673	6,0	95	0,8	4982	44,3	11242

¹ la spesa si riferisce ai farmaci di classe A-SSN e ai farmaci di classe C (20,0 milioni di euro) rimborsati dal SSN
° milioni di euro

* calcolata sul totale della spesa regionale

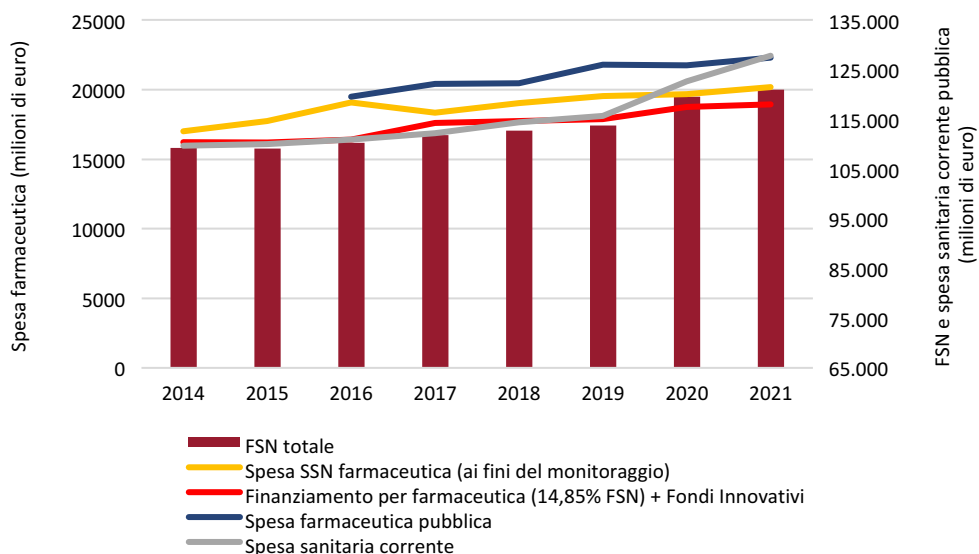
Figura 1.1.1 Spesa farmaceutica nel periodo 1985-2021 (Figura e Tabella)

Anno	Spesa convenzionata lorda*	DD e DPC di fascia A	Spesa territoriale pubblica^ (1)	Spesa privata (2)	Spesa ospedaliera^^ (3)	Spesa totale (1+2+3)
1995	6.087		6.087	3.785		
1996	6.638		6.638	4.216		
1997	7.321		7.321	4.919		
1998	8.113		8.113	5.332		
1999	8.760		8.760	5.640		
2000	10.041		10.041	5.684		
2001	12.154		12.154	5.232		
2002	12.644		12.644	5.204		
2003	12.354		12.354	5.849		
2004	13.491		13.491	5.694		
2005	13.408		13.408	6.046		
2006	13.440		13.440	5.814		
2007	12.712		12.712	6.046		
2008	12.724	1.651	14.375	6.088		
2009	12.928	1.767	14.695	6.122		
2010	12.985	2.144	15.129	6.046		
2011	12.387	2.832	15.219	6.346	4.774	26.339
2012	11.488	2.837	14.325	6.152	5.055	25.532
2013	11.226	3.003	14.229	6.732	5.421	26.383
2014	10.988	3.250	14.238	6.648	5.744	26.630
2015	10.863	4.921	15.784	6.859	6.282	28.926
2016	10.638	5.556	16.194	6.681	6.587	29.461
2017	10.499	4.792	15.291	6.526	7.332	29.149
2018	10.141	4.620	14.761	6.771	7.594	29.126
2019	10.089	4.481	14.570	7.261	8.980	30.811
2020	9.820	4.259	14.080	7.180	9.284	30.544
2021	9.772	4.399	14.171	7.734	9.690	31.595

^ 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

Figura 1.1.2 Andamento del FSN, della spesa sanitaria, del finanziamento della spesa farmaceutica e della spesa farmaceutica a carico del SSN nel periodo 2014-2021



Fonte: Per la spesa sanitaria 2014-2017 elaborazione AIFA dei dati provenienti da: MEF-Monitoraggio della spesa sanitaria- Rapporto N.8. Per gli anni 2018-2021 è stato utilizzato il dato pubblicato nel DEF 2022.

La spesa SSN farmaceutica ai fini del monitoraggio include:

- la spesa convenzionata netta, cioè quella al netto degli sconti versati dalle farmacie, del payback 1,83% versato alle regioni al lordo dei ticket regionali;
- spesa acquisti diretti dei medicinali di fascia A e H al netto dei vaccini e dei payback, inclusa la spesa dei farmaci innovativi.

La spesa farmaceutica pubblica include la spesa convenzionata netta, gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche compreso ossigeno e vaccini, farmaci di classe C e C-NN, i farmaci importati dall'estero, le preparazioni galeniche e la spesa extra DRG.

Tabella 1.1.3 Incidenza regionale della spesa farmaceutica pubblica sul PIL: periodo 2017-2021

Regione	Incidenza (%)				
	2017	2018	2019	2020	2021
Piemonte	1,15	1,11	1,18	1,27	1,26
Valle d'Aosta	0,77	0,76	0,80	0,86	0,84
Lombardia	0,90	0,87	0,93	1,00	1,01
PA Bolzano	0,64	0,61	0,65	0,71	0,69
PA Trento	0,80	0,78	0,82	0,89	0,89
Veneto	1,00	0,96	1,01	1,11	1,13
Friuli VG	1,26	1,19	1,27	1,36	1,31
Liguria	1,23	1,24	1,25	1,36	1,38
Emilia R.	0,99	0,98	1,01	1,08	1,15
Toscana	1,25	1,17	1,21	1,34	1,30
Umbria	1,60	1,59	1,64	1,79	1,84
Marche	1,53	1,47	1,52	1,64	1,63
Lazio	1,16	1,14	1,18	1,25	1,26
Abruzzo	1,66	1,68	1,71	1,85	1,86
Molise	1,84	1,80	1,94	2,07	1,98
Campania	2,16	2,11	2,25	2,38	2,37
Puglia	2,38	2,30	2,32	2,45	2,45
Basilicata	1,91	1,80	1,91	2,04	2,08
Calabria	2,40	2,39	2,46	2,56	2,62
Sicilia	2,08	2,02	2,12	2,22	2,25
Sardegna	2,14	1,93	1,95	2,13	2,13
Italia	1,30	1,26	1,32	1,41	1,42
Nord	0,99	0,96	1,01	1,09	1,11
Centro	1,26	1,21	1,25	1,35	1,35
Sud e Isole	2,15	2,09	2,17	2,29	2,30

Figura 1.1.3 Relazione tra la spesa farmaceutica pubblica *pro capite* e il reddito *pro capite* regionale nel 2021

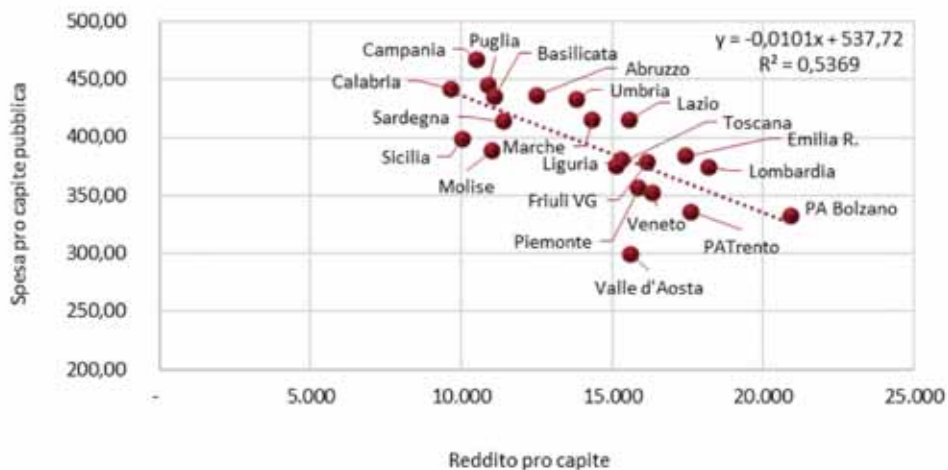


Figura 1.1.4 Relazione tra la spesa farmaceutica privata *pro capite* e il reddito *pro capite* regionale nel 2021

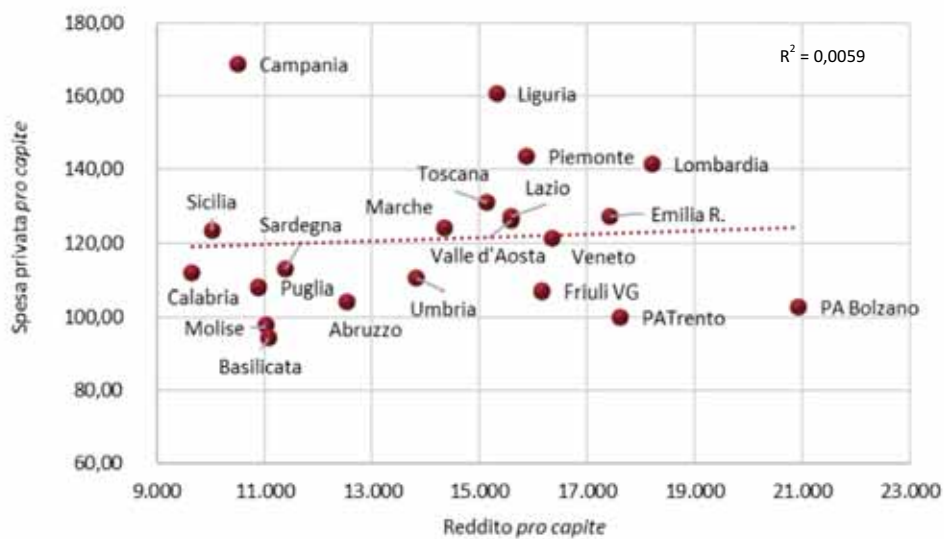
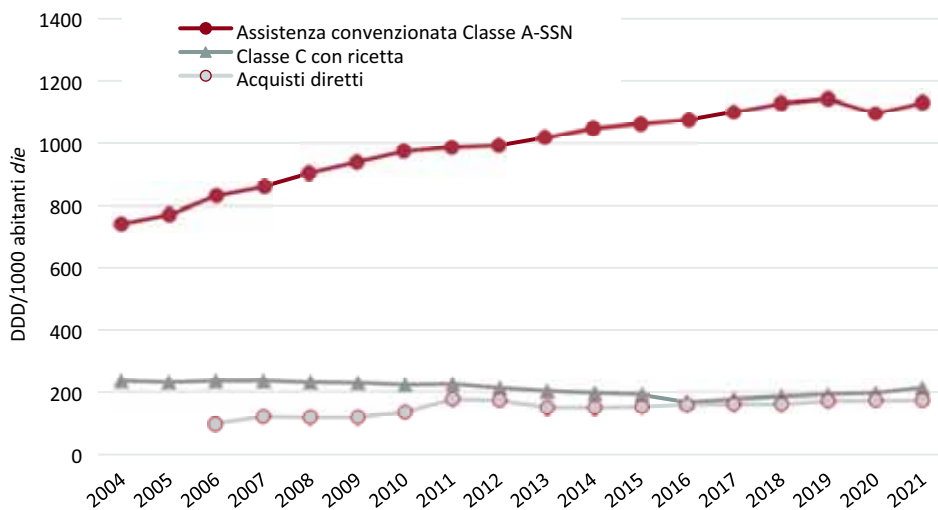


Figura 1.1.5 Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) nel periodo 2004-2021 (Figura e Tabella)

Anno	DDD/1000 ab <i>die</i>		
	Assistenza convenzionata Classe A-SSN	Classe C con ricetta	Acquisti diretti
2004	743,6	235,9	
2005	771,9	231,7	
2006	833,0	235,4	100,6
2007	861,6	235,0	121,7
2008	904,9	231,9	120,4
2009	939,4	229,6	120,9
2010	973,9	223,8	136,5
2011	987,0	225,7	178,8
2012	992,3	212,2	175,1
2013	1019,2	202,4	150,9
2014	1047,9	195,8	151,2
2015	1062,4	193,0	154,3
2016	1074,3	168,2	159,1
2017	1101,6	178,8	162,1
2018	1130,8	186,0	161,5
2019	1143,9	193,2	171,8
2020	1098,4	196,7	173,1
2021	1133,2	212,8	173,5

1.2 Spesa e consumo territoriale dei farmaci

Nel 2021 la spesa farmaceutica territoriale complessiva, pubblica e privata, è stata pari a 21.196 milioni di euro, in aumento rispetto all'anno precedente del 3,2% (Tabella 1.2.1). La spesa farmaceutica territoriale a carico del SSN si compone della spesa netta per i medicinali erogati in regime di assistenza convenzionata (7.583 milioni di euro), a cui si aggiunge la spesa per quelli erogati in distribuzione diretta e per conto di classe A (rispettivamente 2.181 e 2.218 milioni di euro) (Tabella 1.2.1). La spesa territoriale pubblica è risultata pari a 11.981 milioni di euro (202,3 euro *pro capite*), che, rispetto al 2020, ha evidenziato un andamento stabile, a fronte di una lieve riduzione della spesa dei farmaci di classe A erogati in distribuzione diretta (-1,1%) e di un incremento della spesa dei farmaci di classe A erogati in distribuzione per conto (+7,9%); mentre rimane stabile la spesa convenzionata netta (-0,4%).

Nel 2021 la spesa territoriale pubblica ha rappresentato il 56,5% della spesa farmaceutica territoriale totale; tale incidenza negli ultimi 5 anni ha mostrato un andamento decrescente dovuto, da una parte, alla riduzione della spesa pubblica e, dall'altra, all'aumento della spesa privata.

La spesa a carico del cittadino (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 pari a 9.215 milioni di euro, in aumento del 6,3% rispetto al 2020. A influire su questo andamento sono stati l'aumento della spesa privata dei farmaci di classe A (+7,6%), l'incremento della spesa dei farmaci di classe C con ricetta (+6,0%), di quella dei medicinali per automedicazione (+9,5%) e di quelli dispensati negli esercizi commerciali (+14,9%). Si registra, invece, un andamento stabile della spesa per la compartecipazione del cittadino (-0,4%) con un valore pari a 1.481 milioni di euro (circa 25,0 euro *pro capite*) e un'incidenza sulla spesa farmaceutica convenzionata lorda del 15,2%. Rispetto al 2020, la variazione della spesa (-0,4%) è stata essenzialmente determinata dalla riduzione della spesa relativa al ticket per ricetta/confezione (-2,7%), mentre rimane stabile la compartecipazione per la quota eccedente il prezzo di riferimento dei medicinali a brevetto scaduto (+0,4%).

Sul versante dei consumi, si registra una stabilità delle confezioni erogate in regime di assistenza convenzionata (+0,4%) (Tabella 1.2.2). In media, ogni giorno durante il 2021 sono state consumate 1.133,2 dosi ogni 1000 abitanti (di seguito DDD) di farmaci di fascia A rimborsati dal SSN, con un incremento rispetto al 2020 del 3,2% (l'anno precedente erano 1098,4 DDD), corrispondenti ad oltre 1 miliardo di confezioni dispensate (17,4 confezioni per abitante). Il costo medio per giornata di terapia, pari a 0,39 euro nel 2021, in riduzione del 2,6% rispetto all'anno precedente, conferma l'andamento decrescente dei precedenti 4 anni. Per quanto riguarda l'acquisto dei farmaci di classe C, rimangono stabili le confezioni dei farmaci con ricetta, mentre si riducono fortemente le confezioni dei farmaci per automedicazione (-13,2%), a fronte di un incremento della spesa del 9,5% (Tabelle 1.2.1 e 1.2.2).

A livello nazionale la spesa netta è stata pari a 7.583 milioni di euro (Tabella 1.2.3), con i valori più elevati, in termini assoluti, rilevati in Lombardia (1.367,9 milioni di euro), nel Lazio (795,0 milioni di euro) e in Campania (778,0 milioni di euro). Le Regioni che in

termini assoluti hanno la maggior spesa per ticket sono la Lombardia (118,9 milioni di euro), la Campania (72,1 milioni di euro) e il Veneto (55,7 milioni di euro). Le maggiori riduzioni rispetto all'anno 2020 sono state riscontrate in Toscana (-97,8%), Basilicata (-97,1%), Umbria (-89,4%) e in Emilia Romagna (-85,7%); queste Regioni nel corso del 2020 hanno abolito il ticket fisso. Per quanto riguarda la compartecipazione per la quota eccedente il prezzo di riferimento, il Lazio (141,6 milioni di euro), la Lombardia (137,3 milioni di euro), la Campania (131,7 milioni di euro) e la Sicilia (111,8 milioni di euro) presentano la spesa in termini assoluti più elevata. La maggiore riduzione rispetto al 2020 è stata registrata in Molise (-2,3%), mentre il maggior incremento è stato osservato in Basilicata (+3,2%).

La Regione con il valore più elevato di spesa lorda *pro capite* per i farmaci di classe A-SSN è stata la Campania con 199,9 euro *pro capite*, mentre il valore più basso si registra nella PA di Bolzano (113,4 euro *pro capite*), con una differenza tra le due Regioni del 76% (Tabella 1.2.4). Sul lato dei consumi, la Regione che evidenzia i livelli più elevati è sempre la Campania con 1.334,3 DDD/1000 abitanti *die*, mentre i consumi più bassi si riscontrano nella PA di Bolzano (821,4 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 130,6 euro *pro capite*; si osserva, tuttavia, una discreta variabilità tra le Regioni, che oscilla tra il valore massimo della Campania di 168,7 euro *pro capite* e il minimo del Molise di 96,4 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.

Da un'analisi della relazione tra costo medio e consumi erogati in regime di assistenza convenzionata (Tabella e Figura 1.2.5) emerge che Campania, Basilicata, Puglia, Calabria, Lazio, Abruzzo e Sicilia sono le Regioni con un consumo e un costo medio 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.

La spesa lorda nel 2021 ha registrato una lieve riduzione rispetto all'anno precedente, pari, a livello nazionale allo 0,5%. Le maggiori riduzioni sono state riscontrate in Molise (-2,9%) e in Valle d'Aosta (-2,7%), mentre Emilia Romagna (+1,5%), Basilicata (+1,9%) e Campania (+0,4%) sono le uniche Regioni a presentare incrementi nella spesa (Tabella 1.2.6). Le principali componenti della variazione della spesa farmaceutica convenzionata lorda (i.e. effetto quantità, prezzi e mix) (Figura 1.2.2 e Tabella 1.2.6) evidenziano rispetto all'anno precedente un incremento dei consumi di farmaci prescritti (+2,2% in termini di DDD), una lieve riduzione dei prezzi medi (-0,5%), 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: -2,1%). Analogamente al 2020, anche nel 2021 si rileva una riduzione del costo medio DDD del 2,6% legata alla scadenza del brevetto di molecole a largo utilizzo. Rispetto a questi riferimenti medi nazionali, la variabilità regionale risulta molto ampia: la variazione dei prezzi rispetto all'anno precedente oscilla tra il -4,1% della Valle d'Aosta e il -0,6% della Campania; l'effetto mix varia tra il -2,3% della Campania e del Piemonte e il +1,7% della Valle d'Aosta. La variazione dei consumi oscilla tra

il +5,2% della Basilicata e il -0,3% della Valle d'Aosta, unica Regione a registrare una riduzione dei consumi rispetto al 2020.

Nella Tabella 1.2.7 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 (176,3 euro *pro capite*), mentre Campania, Puglia e Basilicata sono le Regioni con la più alta spesa pubblica territoriale (rispettivamente 287,4, 279,9 e 272,8 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 277,2 e 456,1 euro *pro capite*) (Tabella e Figura 1.2.7).

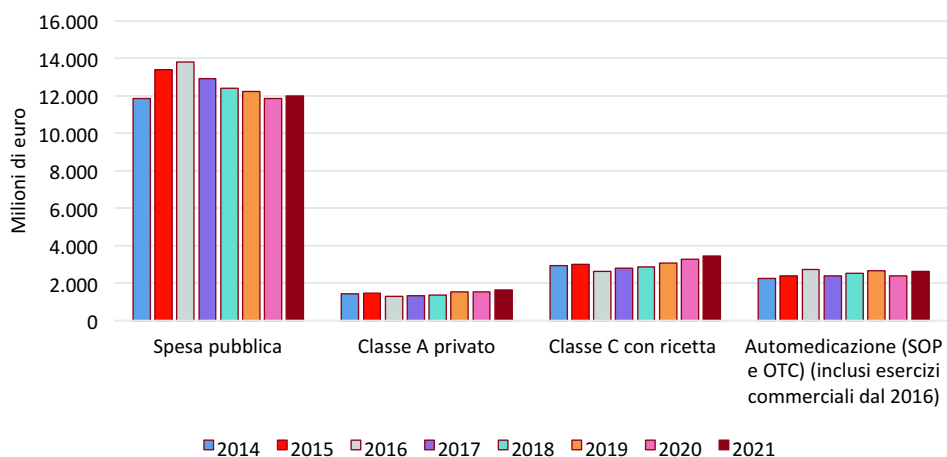
Tabella 1.2.1 Spesa farmaceutica territoriale pubblica e privata: confronto 2017-2021

	2017 (milioni)	2018 (milioni)	2019 (milioni)	2020 (milioni)	2021 (milioni)	Δ % 18-17	Δ % 19-18	Δ % 20-19	Δ % 21-20
1 Spesa convenzionata lorda	10.499	10.141	10.089	9.820	9.772	-3,4	-0,5	-2,7	-0,5
2 Compartecipazione del cittadino	1.549	1.608	1.582	1.487	1.481	3,8	-1,6	-6,0	-0,4
3 Ticket fisso	499	482	459	409	398	-3,4	-4,7	-10,9	-2,7
4 Quota prezzo di riferimento	1.050	1.126	1.123	1.078	1.083	7,2	-0,3	-4,0	0,4
5 Sconto [^]	830	751	743	717	709	-9,5	-1,1	-3,4	-1,2
6=1-2-5 Spesa convenzionata netta	8.120	7.781	7.764	7.616	7.583	-4,2	-0,2	-1,9	-0,4
7 Distribuzione diretta di fascia A [°]	3.171	2.829	2.541	2.205	2.181	-10,8	-10,2	-13,2	-1,1
8 Distribuzione per conto di Fascia A	1.622	1.794	1.939	2.055	2.218	10,6	8,1	6,0	7,9
9=6+7+8 Spesa territoriale pubblica	12.913	12.404	12.244	11.875	11.981	-3,9	-1,3	-3,0	0,9
10 Compartecipazione del cittadino	1.549	1.608	1.582	1.487	1.481	3,8	-1,6	-6,0	-0,4
11 Acquisto privato di fascia A	1.317	1.360	1.544	1.528	1.644	3,3	13,5	-1,1	7,6
12 Classe C con ricetta	2.813	2.875	3.066	3.269	3.466	2,2	6,6	6,6	6,0
13 Automedicazione	2.109	2.270	2.392	2.134	2.337	7,6	5,4	-10,8	9,5
14 Esercizi commerciali	286	266	259	250	287	-7	-2,5	-3,7	14,9
15=10+11+12+13+14 Totale spesa privata	8.074	8.379	8.843	8.668	9.215	3,8	5,5	-2,0	6,3
16=9+15 Totale spesa farmaceutica	20.987	20.783	21.087	20.543	21.196	-1,0	1,5	-2,6	3,2
9/16 Quota a carico SSN (%)	61,5	59,7	58,1	57,8	56,5				

[^] Comprendente lo sconto per fasce di prezzo posto a carico delle farmacie, l'extrascosto da Determinazione AIFA 15 giugno 2012 e da art. 15, comma 2 della L. 135/2012 e, a carico dell'industria, sia lo sconto da Determinazione AIFA 30 dicembre 2005 che il *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 2021 ad alcuna Regione

Fonte: elaborazione OsMed su dati NSIS

Figura 1.2.1 Composizione della spesa farmaceutica territoriale: confronto 2014-2021**Tabella 1.2.2** Consumi per assistenza farmaceutica territoriale pubblica e privata: confronto 2017-2021

	2017 (milioni) [^]	2018 (milioni) [^]	2019 (milioni) [^]	2020 (milioni) [^]	2021 (milioni) [^]	Δ % 18-17	Δ % 19-18	Δ % 20-19	Δ % 21-20
1 Convenzionata	1.110	1.102	1.083	1.034	1.029	-0,7	-1,7	-4,6	-0,4
2 Classe A privato*	216	162	190	215	227	-25,0	17,4	13,3	5,3
3 Distribuzione diretta di fascia A	66	175	64	50	44	164,7	-63,2	-22,9	-12,0
4 Distribuzione per conto di fascia A	38	44	47	52	55	15,2	7,3	8,7	7,1
5=1+2+3+4 Totale confezioni classe A	1.431	1.484	1.385	1.350	1.355	3,7	-6,6	-2,5	0,4
6 Classe C con ricetta	222	229	234	243	244	3,2	2,1	4,1	0,4
7 Automedicazione (SOP e OTC)	231	241	242	248	215	4,3	0,6	2,2	-13,4
8 Esercizi commerciali	30	29	28	27	28	-3,3	-4,0	-1,9	2,0
9=6+7+8 Totale confezioni classe C	484	498	504	519	487	2,9	1,2	2,9	-6,1
10=5+9 Totale confezioni	1.915	1.982	1.889	1.869	1.842	3,5	-4,6	-1,1	-1,4
DDD/1000 ab <i>die</i> #	1101,6	1130,8	1143,9	1098,4	1133,2	2,7	1,2	-4,0	3,2
Costo medio DDD#	0,43	0,41	0,40	0,41	0,39	-5,7	-1,5	0,9	-2,6
Ricette #	581	576	570	541	552	-0,9	-1,0	-5,2	2,2

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

* 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)

relative al consumo di medicinali di fascia A erogati in regime di assistenza convenzionata

Tabella 1.2.3 Spesa e consumi dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata nel 2021

Regione	Spesa lorda (milioni)	Compartecipazione				Sconto [^] (milioni)	Spesa netta ^{^^} (milioni)
		Ticket fisso (milioni)	Δ % 21-20	Prezzo di riferimento (milioni)	Δ % 21-20		
Piemonte	619,1	0,4	0,0	62,1	-1,1	40,3	516,2
Valle d'Aosta	16,5	1,4	-0,9	1,6	-1,7	0,9	12,6
Lombardia	1.770,4	118,9	0,7	137,3	0,0	146,3	1.367,9
PA Bolzano	56,4	4,3	3,8	5,9	0,5	4,0	42,2
PA Trento	73,0	0,1	10,1	6,8	1,0	4,9	61,2
Veneto	644,6	55,7	2,5	68,5	0,9	41,9	478,6
Friuli VG	183,0	0,0	-	18,4	-1,8	12,1	152,6
Liguria	240,0	17,9	3,0	24,7	-1,5	15,5	181,9
Emilia R.	572,4	0,3	-85,7	65,6	2,7	34,2	472,3
Toscana	523,2	0,3	-97,8	52,8	2,1	35,4	434,7
Umbria	148,4	0,0	-89,4	18,0	-0,3	10,0	120,4
Marche	244,6	0,0	-	29,3	0,3	17,0	198,4
Lazio	1.036,8	20,7	1,6	141,6	1,2	79,8	795,0
Abruzzo	235,8	6,9	-0,5	27,2	0,3	15,7	185,9
Molise	49,9	2,6	3,3	6,5	-2,3	2,9	37,8
Campania	1.059,5	72,1	1,2	131,7	0,5	77,8	778,0
Puglia	724,7	43,7	2,2	85,0	0,8	53,8	542,2
Basilicata	103,3	0,1	-97,1	12,9	3,2	6,8	83,5
Calabria	350,2	9,3	0,4	46,1	0,9	22,1	272,7
Sicilia	843,0	44,0	2,8	111,8	-1,1	68,1	619,2
Sardegna	277,4	0,0	-	28,8	-0,4	19,0	229,6
Italia	9.772,3	398,4	-2,7	1.082,7	0,4	708,5	7.582,9
Nord	4.046,0	194,6	0,5	378,3	0,3	224,3	3.285,4
Centro	1.953,1	21,0	-35,9	241,8	1,2	109,8	1.548,4
Sud e Isole	3.773,2	182,9	-0,1	462,7	0,2	212,6	2.749,0

[^] comprendente lo sconto per fasce di prezzo posto a carico delle farmacie, l'extra sconto 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

^{^^} la spesa netta è ottenuta sottraendo alla spesa lorda lo sconto e il ticket a carico dei pazienti

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

I dati contenuti nelle successive tabelle sono calcolati al netto dell'ossigeno

Tabella 1.2.4 Variabilità regionale dei consumi farmaceutici dispensati attraverso le farmacie territoriali, pubbliche e private: anno 2021 (Tabella e Figura)

Regione	Fascia A rimborsata dal SSN				Acquisto privato di classe A, C, SOP e OTC		
	Spesa lorda A-SSN [^]	Spesa lorda pro capite pesata	Δ % 21-20	DDD 1000 ab die	Δ % 21-20	Spesa pro capite	Δ % 21-10
Piemonte	618	138,1	-1,2	1031,4	3,3	143,3	6,1
Valle d'Aosta	16	129,6	-2,7	917,0	1,0	122,2	-16,6
Lombardia	1753	177,4	-0,3	1077,7	3,6	141,5	7,8
PA Bolzano	56	113,4	-1,1	821,4	2,3	100,9	3,0
PA Trento	73	136,8	-0,2	1043,8	3,6	101,0	4,1
Veneto	640	130,8	-0,5	1003,1	1,6	121,4	4,8
Friuli VG	182	143,1	-1,8	1080,4	2,3	107,2	-2,3
Liguria	239	143,2	-1,7	983,5	2,5	160,7	6,2
Emilia R.	571	126,8	1,5	1103,3	6,1	127,1	11,6
Toscana	518	134,7	-0,4	1091,7	3,3	130,9	7,6
Umbria	148	163,7	-0,7	1234,5	2,2	110,5	34,1
Marche	244	157,8	-0,9	1115,6	3,8	124,3	36,1
Lazio	1028	181,6	-0,6	1185,2	2,0	127,4	5,1
Abruzzo	234	179,2	0,0	1186,0	3,8	104,7	-5,2
Molise	49	160,8	-2,9	1150,0	4,3	96,4	10,6
Campania	1042	199,9	0,4	1334,3	4,6	168,7	14,8
Puglia	718	184,9	-0,1	1255,6	2,6	107,9	5,6
Basilicata	103	186,8	1,9	1249,1	6,6	96,5	10,4
Calabria	342	187,8	-1,6	1214,3	2,0	111,7	13,4
Sicilia	820	175,0	-1,9	1182,9	1,5	123,5	7,1
Sardegna	277	167,0	-0,9	1183,4	2,6	112,8	12,8
Italia	9672	163,3	-0,5	1133,2	3,2	130,6	8,5
Nord	4148	149,0	-0,4	1049,8	3,5	133,9	6,8
Centro	1939	162,1	-0,6	1149,9	2,6	126,8	10,7
Sud e Isole	3585	184,6	-0,6	1242,6	3,1	128,0	9,6

Importi in milioni di euro

[^] spesa di fascia A al netto della fascia C rimborsata (20 milioni di euro) e dell'ossigeno comprensiva della spesa per i vaccini

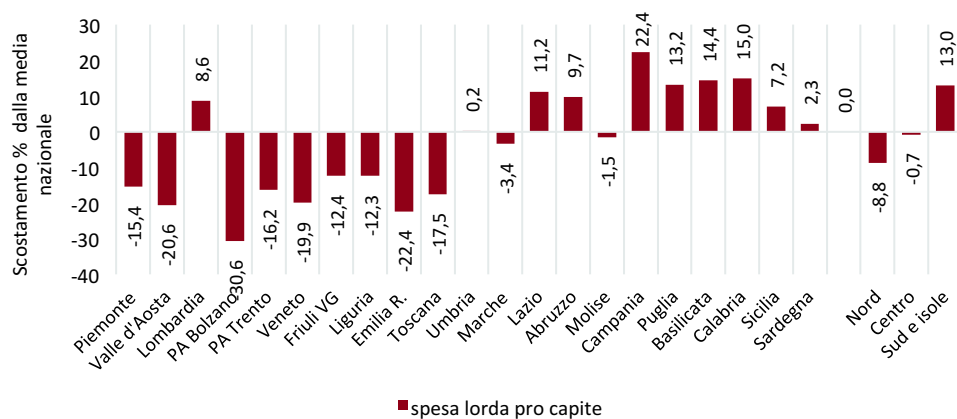


Tabella 1.2.5 Variabilità regionale dei consumi farmaceutici in regime di assistenza convenzionata 2021 per quantità, costo medio per giornata di terapia e spesa (scostamenti % dalla media nazionale) (Tabella e Figura)

Regione	Scostamento % dalla media nazionale			Rango spesa
	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa lorda pro capite	
Campania	18	4	22	1
Calabria	7	7	15	2
Basilicata	10	4	14	3
Puglia	11	2	13	4
Lazio	5	6	11	5
Abruzzo	5	5	10	6
Lombardia	-5	15	9	7
Sicilia	4	3	7	8
Sardegna	4	-2	2	9
Umbria	9	-8	0	10
Molise	1	-3	-2	11
Marche	-2	-2	-3	12
Liguria	-13	1	-12	13
Friuli VG	-5	-8	-13	14
Piemonte	-9	-7	-16	15
PA Trento	-8	-9	-16	16
Toscana	-4	-14	-18	17
Veneto	-11	-9	-20	18
Valle d'Aosta	-19	-2	-21	19
Emilia R.	-3	-20	-22	20
PA Bolzano	-28	-4	-31	21
Nord	-7	-1	-9	
Centro	1	-2	-1	
Sud e isole	10	3	13	

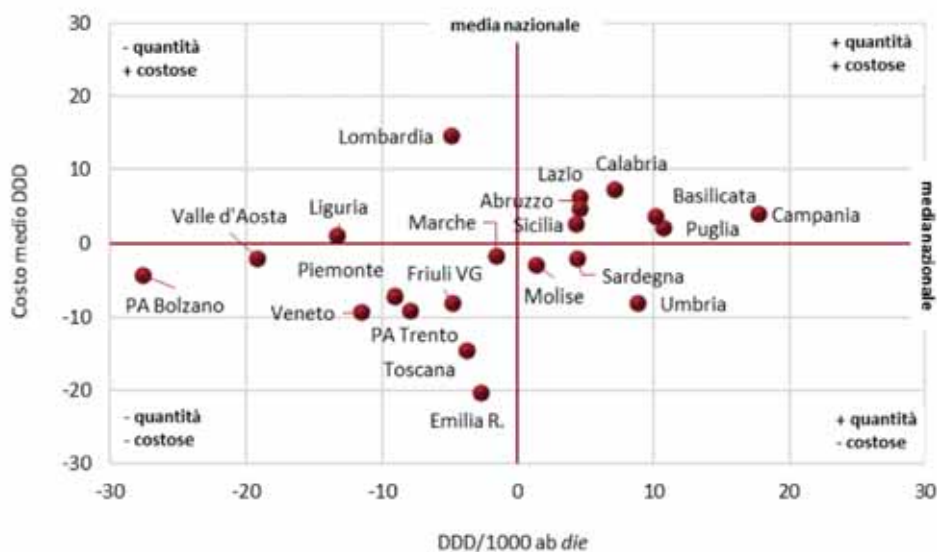
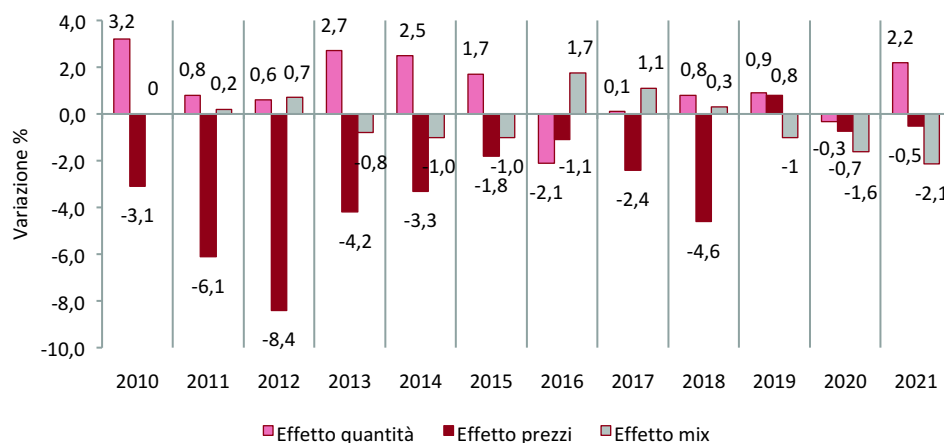


Figura 1.2.2 Andamento della spesa farmaceutica in regime di assistenza convenzionata nel periodo 2010-2021 per i farmaci di classe A-SSN: effetto consumi, prezzi e mix**Tabella 1.2.6** Effetto consumi, prezzi e “mix” sulla variazione della spesa farmaceutica in regime di assistenza convenzionata regionale di classe A-SSN: confronto 2021-2020

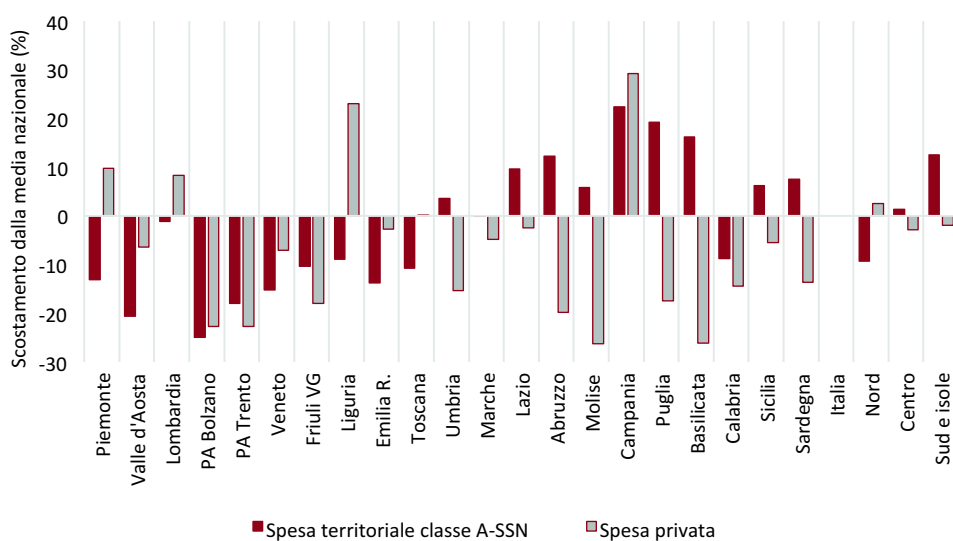
Regione	Spesa lorda 2021 (milioni)	Δ % 2021-2020			Costo medio DDD 2021	Δ % costo medio DDD	
		spesa	DDD	prezzi			mix
Piemonte	617,8	-1,2	1,8	-0,8	-2,3	0,4	-3,0
Valle d'Aosta	16,4	-2,7	-0,3	-4,1	1,7	0,4	-2,4
Lombardia	1.753,0	-0,3	2,4	-0,7	-2,0	0,5	-2,7
PA Bolzano	56,3	-1,1	1,8	-2,4	-0,5	0,4	-2,9
PA Trento	72,6	-0,2	2,2	-1,8	-0,6	0,4	-2,4
Veneto	640,4	-0,5	1,0	-0,8	-0,7	0,4	-1,5
Friuli VG	182,2	-1,8	1,2	-1,3	-1,7	0,4	-3,0
Liguria	239,0	-1,7	1,2	-1,0	-1,8	0,4	-2,8
Emilia R.	570,5	1,5	4,7	-0,9	-2,1	0,3	-3,0
Toscana	518,5	-0,4	2,6	-0,8	-2,1	0,3	-2,9
Umbria	148,3	-0,7	1,4	-1,2	-0,9	0,4	-2,1
Marche	244,3	-0,9	2,5	-1,2	-2,2	0,4	-3,3
Lazio	1.028,4	-0,6	1,4	-1,0	-1,0	0,4	-2,0
Abruzzo	234,3	-0,0	2,7	-0,9	-1,7	0,4	-2,6
Molise	49,3	-2,9	2,4	-3,1	-2,2	0,4	-5,2
Campania	1.041,8	0,4	3,3	-0,6	-2,3	0,4	-2,9
Puglia	717,6	-0,1	2,3	-0,7	-1,6	0,4	-2,3
Basilicata	102,8	1,9	5,2	-1,9	-1,2	0,4	-3,1
Calabria	342,2	-1,6	0,7	-0,9	-1,4	0,4	-2,3
Sicilia	820,3	-1,9	1,0	-1,5	-1,5	0,4	-2,9
Sardegna	276,7	-0,9	1,9	-1,1	-1,7	0,4	-2,8
Italia	9.672,4	-0,5	2,2	-0,5	-2,1	0,4	-2,6
Nord	4.148,2	-0,4	2,3	-0,6	-2,1	0,4	-2,7
Centro	1.939,4	-0,6	1,9	-0,7	-1,7	0,4	-2,4
Sud e Isole	3.584,8	-0,6	2,2	-0,5	-2,2	0,4	-2,7

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

Tabella 1.2.7 Spesa farmaceutica *pro capite* territoriale (pubblica e privata) 2021 (popolazione pesata) (Tabella). Scostamento % dalla media nazionale (Figura)

Regione	Spesa territoriale [^] classe A-SSN <i>pro capite</i>	Spesa privata <i>pro capite</i> (A, C, SOP e OTC)	Spesa farmaceutica territoriale <i>pro capite</i>
Piemonte	204,0	143,3	347,3
Valle d'Aosta	186,4	122,2	308,6
Lombardia	231,9	141,5	373,3
PA Bolzano	176,3	100,9	277,2
PA Trento	192,4	101,0	293,4
Veneto	198,9	121,4	320,4
Friuli VG	210,3	107,2	317,5
Liguria	213,9	160,7	374,6
Emilia R.	202,3	127,1	329,4
Toscana	209,5	130,9	340,4
Umbria	243,2	110,5	353,6
Marche	234,5	124,3	358,8
Lazio	257,3	127,4	384,6
Abruzzo	263,6	104,7	368,3
Molise	248,5	96,4	344,9
Campania	287,4	168,7	456,1
Puglia	279,9	107,9	387,9
Basilicata	272,8	96,5	369,3
Calabria	214,1	111,7	325,8
Sicilia	249,2	123,5	372,7
Sardegna	252,4	112,8	365,3
Italia	234,7	130,6	365,3
Nord	212,8	133,9	346,7
Centro	237,9	126,8	364,7
Sud e Isole	264,2	128,0	392,2

[^] 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 13,8 miliardi di euro (233,5 euro *pro capite*) (Tabella 1.3.1) e ha registrato un incremento del 4,8% rispetto al 2020, a fronte di una sostanziale stabilità dei consumi (-0,3%; 173,0 DDD/1000 *ab die*) e un aumento del costo medio per DDD del 4,8%. 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 l'Umbria (269,3 euro *pro capite*), la Campania (266,7 euro *pro capite*), e la Puglia (260,3 euro *pro capite*); al contrario, in Valle d'Aosta (175,9 euro *pro capite*), in Lombardia (195,7 euro *pro capite*) e nella PA di Trento (197,9 euro *pro capite*) si rilevano i valori più bassi. L'incremento della spesa, rispetto al 2020, è stato registrato, ad eccezione della Toscana e della Basilicata, in tutte le Regioni, con le maggiori variazioni in Emilia Romagna (+11,7%) e in Sicilia (+9,7%).

In termini di consumo, Emilia Romagna (300,1 DDD) e Lombardia (111,7 DDD) rappresentano, rispettivamente, le Regioni con i più alti e i più bassi livelli di consumo. Le Regioni che registrano gli incrementi maggiori dei consumi rispetto all'anno 2020 sono Sicilia (+12,8%), Molise (+9,4%) e Friuli Venezia Giulia (+8,2%), mentre i decrementi maggiori sono stati osservati in Valle d'Aosta (-7,8%), Abruzzo (-7,5%), Toscana (-4,8%) e Liguria (-4,5%).

Dall'analisi della relazione tra costo medio per DDD e acquisti dei farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche (Tabella e Figura 1.3.2) si rileva che solo la Sardegna consuma maggiori quantità e principi attivi lievemente più costosi e solo la Valle d'Aosta consuma meno quantità a un minor costo rispetto alla media nazionale. Lombardia, Lazio, Abruzzo, Basilicata, Molise, Calabria, Campania, Puglia e Sicilia registrano minori consumi, ma con un costo medio per DDD superiore alla media nazionale, mentre Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Marche, Veneto, Toscana, Umbria, Liguria, Piemonte, 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 nel 2021 ha fatto registrare, a livello nazionale, un aumento del 3,6%, determinato principalmente da uno spostamento verso molecole più costose (effetto mix: +11,9%), mentre rimangono pressoché stabili i consumi (-0,8%) e si registra una riduzione dei prezzi del 6,7%. Aumenta, tuttavia, il costo medio per DDD del 4,4%, con le maggiori variazioni registrate nelle Regioni Emilia Romagna (+12,5%) e Abruzzo (+11,2%).

Tabella 1.3.1 Spesa e consumi per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto 2021-2020 (popolazione pesata) (Tabella e Figura)

Regione	Spesa SSN (milioni)	Spesa SSN pro capite		DDD/1000 abitanti die		Costo medio DDD	
		€	Δ % 21/20	N.	Δ % 21/20	€	Δ % 21/20
Piemonte	975,5	218,1	1,9	189,4	-3,9	3,1	5,7
Valle d'Aosta	22,3	175,9	7,9	169,3	-7,8	2,8	16,7
Lombardia	1.934,1	195,7	4,7	111,7	1,2	4,8	3,2
PA Bolzano	109,3	220,2	3,2	195,9	-2,2	3,1	5,2
PA Trento	105,0	197,9	7,1	198,1	4,3	2,7	2,3
Veneto	1.082,5	221,2	4,4	210,2	-4,3	2,9	8,8
Friuli VG	300,1	235,8	2,2	193,5	8,2	3,3	-5,9
Liguria	397,5	238,2	4,4	207,1	-4,5	3,1	9,0
Emilia R.	1.157,1	257,1	11,7	300,1	-2,1	2,3	13,8
Toscana	926,9	240,8	-0,7	204,0	-4,8	3,2	4,0
Umbria	243,9	269,3	7,0	222,3	0,5	3,3	6,2
Marche	398,1	257,2	3,7	223,4	-1,1	3,1	4,7
Lazio	1.321,1	233,3	4,3	131,8	-2,3	4,8	6,5
Abruzzo	335,6	256,6	3,4	138,5	-7,5	5,1	11,5
Molise	70,2	229,4	2,3	144,0	9,4	4,4	-6,8
Campania	1.389,9	266,7	4,0	157,6	3,0	4,6	0,7
Puglia	1.010,3	260,3	4,6	152,8	-0,6	4,7	5,0
Basilicata	136,0	247,3	0,0	147,7	0,7	4,6	-1,0
Calabria	461,9	253,5	6,9	150,9	6,6	4,6	0,0
Sicilia	1.047,8	223,5	9,7	155,4	12,8	3,9	-3,0
Sardegna	408,1	246,2	3,3	181,4	6,0	3,7	-2,7
Italia	13.833,2	233,5	4,8	173,0	-0,3	3,7	4,8
Nord	6.083,3	218,5	5,3	184,8	-1,8	3,2	6,9
Centro	2.890,0	241,5	2,8	173,7	-2,8	3,8	5,5
Sud e isole	4.859,9	250,2	5,3	155,7	4,4	4,4	0,6

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

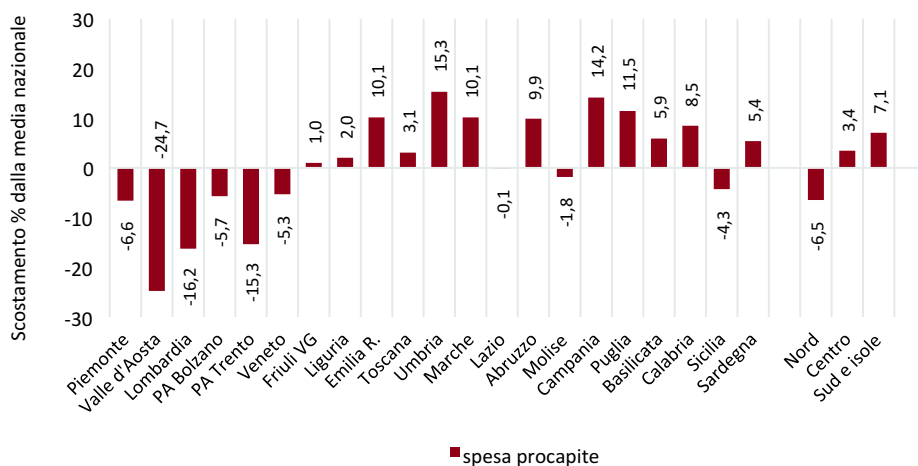


Tabella 1.3.2 Variabilità regionale dei consumi 2021 dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche per quantità, costo medio di giornata di terapia e spesa (scostamenti % dalla media nazionale) (Tabella e Figura)

Regione	Scostamento % dalla media nazionale			Rango spesa
	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa lorda pro capite	
Umbria	28	-10	15	1
Campania	-9	25	14	2
Puglia	-12	26	11	3
Marche	29	-15	10	4
Emilia R.	73	-37	10	5
Abruzzo	-20	37	10	6
Calabria	-13	24	9	7
Basilicata	-15	24	6	8
Sardegna	5	1	5	9
Toscana	18	-13	3	10
Liguria	20	-15	2	11
Friuli VG	12	-10	1	12
Lazio	-24	31	0	13
Molise	-17	18	-2	14
Sicilia	-10	7	-4	15
Veneto	21	-22	-5	16
PA Bolzano	13	-17	-6	17
Piemonte	9	-15	-7	18
PA Trento	14	-26	-15	19
Lombardia	-35	30	-16	20
Valle d'Aosta	-2	-23	-25	21
Nord	7	-12	-6	
Centro	0	3	3	
Sud e isole	-10	19	7	

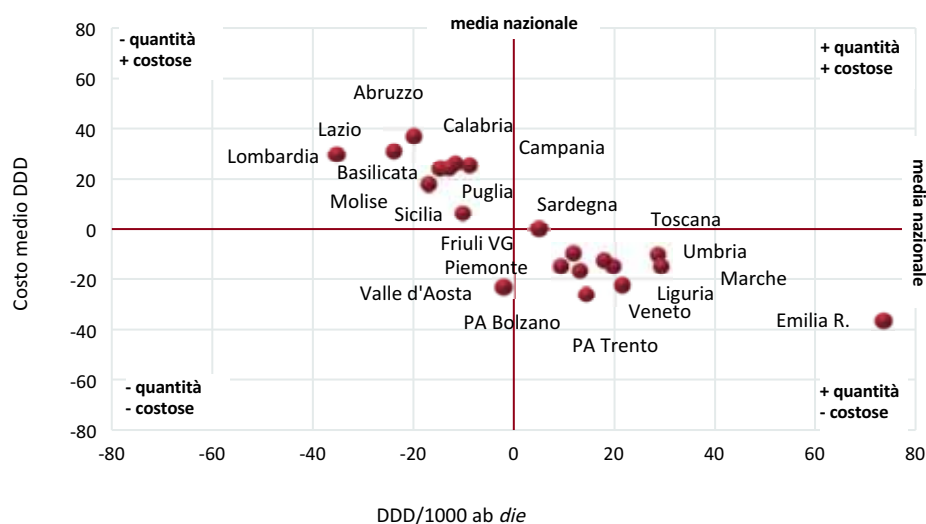


Tabella 1.3.3 Effetto consumi, prezzi e mix sulla variazione della spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto 2021-2020

Regione	Spesa lorda 2021 (milioni)	Δ % 2021-2020				Costo medio DDD 2021	Δ % 21-20
		spesa	DDD	prezzi	mix		
Piemonte	943	0,5	-4,8	-10,1	17,5	3,1	5,6
Valle d'Aosta	21	5,7	-2,9	-29,6	54,5	2,5	8,8
Lombardia	1.831	2,9	0,0	-8,2	12,1	4,6	2,8
PA Bolzano	104	2,5	-2,5	-28,6	47,1	2,9	5,1
PA Trento	99	5,8	3,6	-26,2	38,4	2,6	2,1
Veneto	1.028	3,8	-4,4	-9,3	19,8	2,7	8,6
Friuli VG	286	-0,3	7,3	-31,2	35,2	3,2	-7,0
Liguria	382	2,5	-5,0	-13,3	24,5	3,0	7,9
Emilia R.	1.101	9,5	-2,6	-9,9	24,9	2,2	12,5
Toscana	894	-0,7	-4,9	-13,8	21,2	3,1	4,4
Umbria	233	4,9	0,1	-12,1	19,2	3,2	4,8
Marche	384	2,4	-1,9	-10,1	16,1	3,0	4,4
Lazio	1.259	4,4	-2,6	-10,2	19,3	4,6	7,1
Abruzzo	323	1,6	-8,6	-11,3	25,4	4,9	11,2
Molise	67	-0,8	7,0	-21,2	17,7	4,2	-7,3
Campania	1.330	2,3	2,2	-9,9	11,2	4,5	0,2
Puglia	965	4,4	-0,6	-10,3	17,1	4,5	5,1
Basilicata	131	-1,7	-0,2	-23,0	27,9	4,4	-1,5
Calabria	443	5,0	5,3	-13,4	15,2	4,4	-0,3
Sicilia	991	8,9	13,0	-8,8	5,7	3,7	-3,6
Sardegna	395	2,4	5,8	-15,4	14,5	3,6	-3,2
Italia	13.212	3,6	-0,8	-6,7	11,9	3,5	4,4
Nord	5.795	3,7	-2,4	-7,2	14,5	3,1	6,3
Centro	2.771	2,4	-3,1	-7,7	14,5	3,7	5,7
Sud e Isole	4.645	4,1	3,9	-6,8	7,5	4,2	0,2

Nota: la spesa è al netto dei vaccini e dell'ossigeno

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 2021 il 62,8% degli assistiti ha ricevuto almeno una prescrizione di farmaci, con una spesa *pro capite* di 201 euro e un consumo di 1.184 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 58% negli uomini e il 67% nelle donne mentre, per quanto riguarda consumo e spesa, si registrano valori di 1.107 DDD negli uomini e 1.257 nelle donne, nonché 197 euro *pro capite* negli uomini e 204 nelle donne (Tabella 1.4.1 e Figura 1.4.1).

Come atteso, l'andamento della spesa e del consumo risulta crescente con l'età. Nella fascia superiore ai 75 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 con età inferiore ai 40 anni (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 49 anni a oltre il 90% nella popolazione con età fino ai 74 anni, fino al 100% nella popolazione con età superiore ai 74 anni; i consumi si attestano tra le 325 e le 496 DDD/1000 abitanti *die* nella fascia compresa tra i 40 e i 49 anni e a oltre 3.000 nella popolazione di 70 anni e oltre (Figure 1.4.1 e 1.4.2, 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 70% della spesa e 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 nel 2021 pari a 62,8%, tra le diverse Regioni i valori oscillano tra il 48,2% della PA di Bolzano e il 69,9% in Abruzzo (Tabella 1.4.2). Le Regioni del Nord registrano una prevalenza inferiore (59,3%) rispetto al Centro (64,7%) e Sud Italia (66,7%). Per ogni utilizzatore è stata sostenuta una spesa di 339,0 euro al Sud (+6,1% in confronto alla media nazionale di 319,4 euro), rispetto ai 300,4 euro al Nord e ai 324,1 euro al Centro. Tali differenze sono dovute principalmente ad un maggior consumo e alla prescrizione di specialità più costose e al minor ricorso ai farmaci equivalenti. Infatti, vengono erogate maggiori dosi per utilizzatore al Sud (696,6 DDD) rispetto al Centro (692,2 DDD) e al Nord (676,8 DDD), ciò potrebbe riflettere un diverso andamento epidemiologico delle patologie, sia per gravità che per la presenza di

comorbidità. Rispetto al 2020, sia la prevalenza d'uso sia le dosi per utilizzatore registrano un incremento, rispettivamente del 1% e del 2,0%, con i maggiori incrementi al Sud. In queste Regioni, a fronte dell'incremento delle dosi per utilizzatore (+2,2%), si registra una stabilità nella spesa per utilizzatore (+0,5%), probabilmente dovuta ad un maggior ricorso ai farmaci con un costo medio più basso rispetto all'anno precedente (Tabella 1.4.2). Relativamente ai due generi (Tabella 1.4.3), non si evidenziano differenze nell'età media degli utilizzatori che è pari a 53 anni e 55 anni rispettivamente negli uomini e nelle donne, mentre si riscontrano differenze nei consumi, più elevati negli uomini in termini di DDD per utilizzatore (692,8 negli uomini e 683,8 nelle donne) e in termini di confezioni per utilizzatore (29,8 negli uomini e 28,2 nelle donne); tale andamento dei consumi si riflette anche nella spesa sostenuta per ogni utilizzatore, che è pari a 337,9 euro negli uomini e 304,1 euro nelle donne (Tabella 1.4.3).

Tabella 1.4.1 Distribuzione per età della spesa e dei consumi territoriali 2021

Fascia d'età	Spesa lorda <i>pro capite</i>			Spesa totale		DDD/1000 <i>ab die</i>			DDD totali	
	uomini	donne	totale	%	% cum.	uomini	donne	totale	%	% cum.
0-4	18,9	16,4	17,7	0,3	0,3	103	95	100	0,3	0,3
5-9	17,5	15,6	16,6	0,4	0,7	51	45	48	0,2	0,5
10-14	27,8	20,8	24,4	0,6	1,3	58	52	55	0,2	0,7
15-19	37,0	25,3	31,3	0,8	2,0	81	91	86	0,3	1,1
20-24	32,9	34,6	33,7	0,8	2,9	100	134	116	0,5	1,6
25-29	39,7	42,0	40,8	1,0	3,9	119	165	141	0,6	2,2
30-34	43,5	54,9	49,1	1,3	5,2	145	213	179	0,8	3,0
35-39	54,5	71,8	63,1	1,9	7,1	197	271	234	1,2	4,1
40-44	70,4	86,3	78,4	2,6	9,7	293	358	325	1,9	6,0
45-49	96,7	105,3	101,1	4,0	13,7	465	526	496	3,3	9,3
50-54	137,6	143,2	140,4	5,7	19,4	741	824	783	5,4	14,7
55-59	204,2	194,6	199,3	7,8	27,2	1.171	1.220	1.196	7,9	22,6
60-64	299,6	264,7	281,6	9,3	36,5	1.765	1.721	1.742	9,8	32,4
65-69	414,7	354,9	383,4	11,2	47,7	2.485	2.351	2.414	12,0	44,4
70-74	519,2	445,5	480,0	13,9	61,6	3.137	2.959	3.042	14,9	59,3
75-79	666,6	570,4	613,5	13,1	74,8	4.006	3.755	3.867	14,0	73,3
80-84	719,3	613,6	657,8	12,6	87,4	4.290	4.002	4.122	13,4	86,7
85+	783,8	630,5	681,8	12,6	100,0	4.611	4.041	4.232	13,3	100,0
Totale	197,0	204,0	201,0	100,0		1.107	1.257	1.184	100,0	

Figura 1.4.1 Andamento della prevalenza d'uso per età e genere dei farmaci territoriali 2021

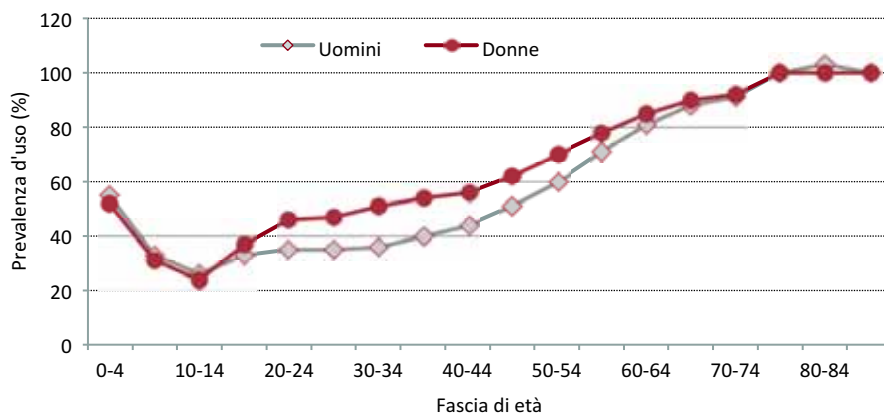


Figura 1.4.2 Andamento delle DDD/1000 abitanti *die* territoriali 2021 per età e genere

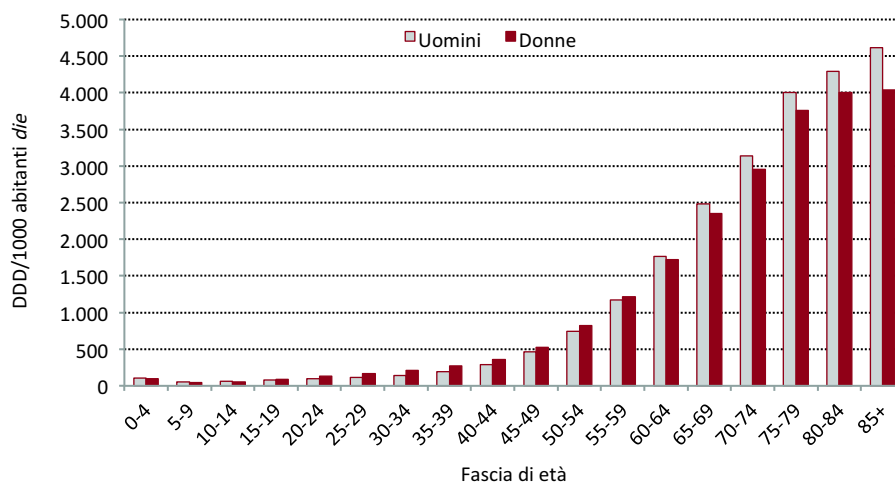


Tabella.1.4.2 Prevalenza e intensità d'uso in ambito territoriale per Regione (2019-2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)				Spesa per utilizzatore				DDD per utilizzatore			
	2019	2020	2021	Δ % 21-20	2019	2020	2021	Δ % 21-20	2019	2020	2021	Δ % 21-20
Piemonte	65,7	60,9	61,7	1,3	272,4	292,5	291,8	-0,2	639,6	666,5	675,7	1,4
Valle d'Aosta	62,8	58,2	57,9	-0,4	259,0	275,4	274,1	-0,5	582,0	607,0	615,2	1,3
Lombardia	63,0	57,5	58,0	0,9	314,4	348,1	347,3	-0,2	637,5	673,2	686,0	1,9
PA Bolzano	53,0	47,7	48,2	0,9	240,3	265,7	267,8	0,8	579,4	595,5	604,9	1,6
PA Trento	66,5	61,7	62,3	0,9	238,2	259,1	263,4	1,7	590,1	605,8	617,2	1,9
Veneto	62,6	57,3	57,4	0,3	251,2	277,2	280,4	1,1	658,5	666,1	673,1	1,1
Friuli VG	65,1	60,7	61,2	0,8	292,5	315,0	311,8	-1,0	678,0	706,4	716,4	1,4
Liguria	65,1	60,6	61,0	0,7	303,9	321,8	316,5	-1,7	662,4	685,9	691,0	0,7
Emilia R.	67,2	62,2	62,6	0,7	209,7	224,1	229,0	2,2	604,8	639,3	659,3	3,1
Toscana	66,7	62,3	62,9	1,0	249,1	273,0	277,1	1,5	655,5	681,3	695,2	2,0
Umbria	71,2	67,1	67,2	0,0	313,7	336,4	338,2	0,5	689,7	731,5	746,8	2,1
Marche	72,1	66,5	67,1	0,9	284,2	304,1	306,1	0,7	626,8	652,1	668,0	2,4
Lazio	68,1	64,8	64,9	0,2	337,5	352,6	355,8	0,9	645,8	673,9	687,8	2,1
Abruzzo	74,1	69,4	69,9	0,7	283,7	317,2	319,7	0,8	604,8	640,1	658,2	2,8
Molise	72,6	68,3	69,2	1,4	309,6	327,6	331,2	1,1	605,9	652,8	682,5	4,6
Campania	69,3	65,4	67,0	2,5	324,1	350,2	353,0	0,8	646,3	694,1	712,7	2,7
Puglia	73,2	68,9	69,5	0,8	307,8	330,4	341,0	3,2	640,0	661,6	677,0	2,3
Basilicata	71,8	67,6	69,6	3,0	307,8	330,4	334,9	1,4	637,0	673,0	696,0	3,4
Calabria	65,0	61,7	63,4	2,6	359,9	381,3	365,6	-4,1	663,5	706,7	720,9	2,0
Sicilia	66,5	63,1	64,1	1,7	303,7	323,6	323,9	0,1	641,3	685,4	692,4	1,0
Sardegna	69,5	66,1	67,2	1,6	298,7	321,5	316,8	-1,4	659,4	694,2	706,8	1,8
Italia	66,6	62,2	62,8	1,0	294,6	317,8	319,4	0,5	642,9	674,3	687,9	2,0
Nord	64,0	58,9	59,3	0,8	274,8	299,6	300,4	0,2	637,6	665,0	676,8	1,8
Centro	68,4	64,3	64,7	0,5	301,9	321,1	324,1	0,9	649,9	677,9	692,2	2,1
Sud e Isole	69,4	65,6	66,7	1,8	313,8	337,3	339,0	0,5	643,0	681,8	696,6	2,2

Tabella 1.4.3 Prevalenza e intensità d'uso in ambito territoriale per Regione e per genere (anno 2021)

Regione	Età media		Spesa per utilizzatore		DDD per utilizzatore		Confezioni per utilizzatore	
	U	D	U	D	U	D	U	D
Piemonte	55	57	309,4	277,4	695,5	659,6	29,5	27,0
Valle d'Aosta	54	56	293,9	258,3	638,9	596,2	27,6	24,9
Lombardia	53	55	373,7	325,4	697,0	676,9	28,9	26,6
PA Bolzano	52	54	288,3	251,3	616,1	595,8	25,0	22,6
PA Trento	51	53	276,7	252,3	632,9	604,1	27,3	25,3
Veneto	54	56	300,8	263,2	695,0	654,7	28,2	25,1
Friuli VG	56	57	337,4	291,3	749,5	689,8	31,2	28,0
Liguria	57	59	331,3	304,6	692,5	689,8	29,4	28,3
Emilia R.	53	55	238,8	221,0	664,7	654,8	27,8	26,5
Toscana	55	57	291,8	265,1	702,1	689,5	29,1	27,7
Umbria	54	56	358,9	321,2	768,0	729,5	32,8	30,8
Marche	53	55	326,1	289,4	694,4	645,8	30,0	27,6
Lazio	52	54	384,9	332,1	692,7	683,8	30,7	29,7
Abruzzo	52	54	331,7	309,6	661,8	655,2	29,1	28,2
Molise	54	56	354,3	311,7	676,3	687,8	30,3	29,3
Campania	50	52	361,7	345,7	690,9	731,0	30,7	30,4
Puglia	52	53	354,7	329,5	669,4	683,4	30,1	29,4
Basilicata	53	55	349,4	322,6	683,3	706,7	31,1	30,4
Calabria	53	54	399,3	337,3	730,5	712,9	33,6	32,1
Sicilia	52	54	336,2	313,8	692,1	692,7	30,4	29,7
Sardegna	54	56	331,2	305,0	689,3	721,2	29,8	28,8
Italia	53	55	337,9	304,1	692,8	683,8	29,8	28,2
Nord	54	56	320,5	283,8	690,8	665,4	28,7	26,5
Centro	53	55	346,9	305,5	701,9	684,4	30,3	28,9
Sud e Isole	52	53	352,9	327,4	688,0	703,7	30,6	29,9

1.5 Utilizzo dei farmaci in età pediatrica

In questa sezione viene presentata un'analisi dell'utilizzo dei farmaci in età pediatrica attraverso i dati provenienti da tutte le Regioni italiane, con una popolazione pediatrica (età <18 anni) residente nel 2021 pari a 9,3 milioni di individui.

Nel corso del 2021, quasi 3,3 milioni di bambini e adolescenti assistibili hanno ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica, pari al 35,1% della popolazione pediatrica generale, con una prevalenza leggermente maggiore nei maschi rispetto alle femmine (35,9% vs 34,3%). Inoltre, nello stesso anno, sono state effettuate 13,3 milioni di prescrizioni, per un totale di circa 13,6 milioni di confezioni (circa 1,5 confezioni per utilizzatore) e una spesa di 207,6 milioni di euro (22,2 euro *pro capite* e 63,3 euro per utilizzatore). Differentemente dall'anno 2020, si osserva nel 2021 un incremento dei consumi in termini sia di prescrizioni (+6,5%) e di confezioni (+5,3%) che della spesa *pro capite* (+2,1%) e della spesa per utilizzatore (+5,1%). In media nel corso dell'anno ogni bambino ha ricevuto 1,4 prescrizioni e 1,5 confezioni di farmaci, con una lieve differenza tra maschi e femmine: rispettivamente 1,5 prescrizioni vs 1,3 e 1,5 confezioni vs 1,4 (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 27% nella PA di Bolzano al 43% in Abruzzo (Figura 1.5.1).

La prevalenza d'uso registra un picco nella fascia di età prescolare (1-5 anni) (53,8%), per poi diminuire progressivamente negli anni successivi fino a raggiungere il valore del 28,7% 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 2,1 nei bambini in età prescolare (1-5 anni) a 1,1 nei bambini in età scolare (6-11 anni) a 1,4 negli adolescenti (12-17 anni), con una trascurabile differenza per genere: 1,5 confezioni per i maschi vs 1,3 confezioni per le femmine. Rispetto all'anno 2020, si registra un incremento delle confezioni *pro capite* sia nei maschi sia nelle femmine e si nota, analizzando le fasce di età, come l'aumento si sia concentrato nei bambini nei primi 5 anni di vita, mentre si riducono i consumi nei bambini in età scolare e negli adolescenti (Tabella 1.5.2).

Come atteso, gli antimicrobici per uso sistemico sono i farmaci a maggior consumo (33,6% del totale delle confezioni prescritte nella popolazione pediatrica italiana), seguiti dai farmaci dell'apparato respiratorio (26,7%); gli antimicrobici per uso sistemico fanno rilevare anche nel 2021 una riduzione delle prescrizioni rispetto all'anno precedente, sebbene di minore entità rispetto a quella osservata nel 2020 (2021-2020: -4,2% e 2020-2019: -46,0%). Al contrario per i farmaci del sistema respiratorio, dopo l'importante riduzione delle confezioni osservata nel 2020 (-30,3%), si è assistito nel 2021 ad una ripresa dei consumi con un incremento del 12,9% rispetto al 2020. Tra le categorie i farmaci più utilizzati si collocano al quarto posto i farmaci del sistema nervoso centrale, con un consumo pari al 10,7% del totale, continuando a registrare un aumento delle confezioni rispetto all'anno precedente, anche di entità superiore rispetto a quello registrato nel 2020 (2021-2020: +5,9% e 2020-2019: +3,0%) (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 63% vs maschi 37%), degli antiparassitari, insetticidi e repellenti (femmine 52% vs maschi 48%) e dei farmaci appartenenti alla categoria del sangue e organi emopoietici (femmine 51% vs maschi 49%) (Figura 1.5.4).

Come già evidenziato, gli antimicrobici per uso sistemico si confermano la categoria terapeutica a maggiore consumo in età pediatrica (490,8 confezioni per 1000 assistibili), nonostante il trend in riduzione degli ultimi due anni, con l'associazione amoxicillina/acido clavulanico che risulta essere il farmaco più prescritto della categoria (179,1 prescrizioni per 1000 assistibili), sebbene in riduzione rispetto al 2020 (-5,8%; Tabella 1.5.3). 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 20 principi attivi a maggior consumo anche nel 2021, mentre l'amoxicillina da sola, 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 terzo posto per consumi nella categoria e al sesto posto nella classifica dei primi 20 principi attivi per consumo (70,0 confezioni per 1000 assistibili) con una riduzione rispetto al 2020 del 7,5% (Tabelle 1.5.3 e 1.5.4). Il secondo antibiotico per numero di confezioni è rappresentato dall'azitromicina (71,5 confezioni per 1000 assistibili), in forte crescita rispetto al 2020 (+19,4%).

Nella graduatoria delle categorie più prescritte, seguono i farmaci del sistema respiratorio con una prevalenza di 257,2 per 1000 assistibili e 389,3 confezioni per 1000 assistibili. 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, fanno registrare valori di prevalenza d'uso più elevati all'interno della categoria con forti incrementi delle prescrizioni rispetto al 2020 (dal +15,7% del salbutamolo al +48,9% del budesonide), dopo le forti contrazioni registrate nel 2020 (Tabella 1.5.3). L'antistaminico cetirizina si colloca al terzo posto per prevalenza d'uso (107,6 per 1000 bambini) e per numero di confezioni per 1000 assistibili (57,0 registrando un incremento del 3,7%) (Tabelle 1.5.3 e 1.5.4). La terza categoria per consumi è rappresentata dai farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo che con 159,8 confezioni per 1000 assistibili rilevate nel 2021 ha registrato un notevole incremento rispetto al 2020 (+13,3%). Il colecalciferolo è il medicinale più prescritto (84,2 confezioni per 1000 assistibili), seguito dal lansoprazolo e da insulina lispro, entrambe con 8,3 confezioni e dall'insulina aspart con 6,9 confezioni per 1000 assistibili.

La quarta categoria più prescritta è quella dei farmaci per il sistema nervoso centrale (156,7 confezioni per 1000 assistibili, in aumento del 5,9% in confronto al 2020), con l'acido valproico che risulta essere il principio attivo più prescritto della categoria (51,5 confezioni per 1000 assistibili), seguito da altri due farmaci antiepilettici (carbamazepina e levetiracetam); considerando anche lamotrigina e etosuccimide, altri farmaci antiepilettici in quinta e nona posizione per consumo, questi principi attivi coprono oltre la metà dei consumi della categoria dei farmaci del sistema nervoso. Anche se fa rilevare un consumo ridotto (8,2 confezioni per 1000 assistibili) l'aripirazolo, indicato per il

trattamento della schizofrenia a partire dai 15 anni di età e del disturbo bipolare a partire dai 13 anni, è la seconda sostanza con il maggior aumento sia nel 2021 sia nel 2020, con variazioni in confronto all'anno precedente, rispettivamente del +32,9% e del +16,8%. Il principio attivo con il maggiore aumento (+49,8%) è rappresentato dalla 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 (Tabella 1.5.3).

Tra i primi 20 principi attivi a maggior consumo (Tabella 1.5.4) nella popolazione pediatrica per l'anno 2021 se ne trovano 7 appartenenti alla categoria dei farmaci dell'apparato respiratorio, 6 antibiotici, 3 nella categoria degli ormoni (esclusi quelli sessuali), 2 del sistema nervoso centrale (antiepilettici), uno appartenente alla categoria dei farmaci del tratto gastrointestinale e uno appartenente alla categoria degli antiparassitari, insetticidi e repellenti. Dopo l'associazione amoxicillina/acido clavulanico, il colecalciferolo, il betametassone e l'azitromicina si collocano nelle prime posizioni per consumo con, rispettivamente, 84,2, 81,1 e 71,5 confezioni per 1000 assistibili. Tutti questi principi attivi, ad eccezione dell'associazione amoxicillina/acido clavulanico, registrano un incremento rispetto al 2020, che varia dal 30,6% del betametassone al 19,4% dell'azitromicina. Tra tutti i principi attivi a maggior consumo, solo per levotiroxina (farmaco indicato nelle forme di ipotiroidismo), colecalciferolo 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 2021

	Maschi	Femmine	Totale
Utilizzatori	1.727.741	1.554.440	3.282.181
Prevalenza (%)	35,9	34,3	35,1
Prescrizioni	7.267.825	6.033.683	13.301.508
<i>Pro capite</i>	1,5	1,3	1,4
Δ % 20-19	-31,3	-32,8	-32,0
Δ % 21-20	5,7	7,4	6,5
Confezioni	7.460.039	6.187.434	13.647.473
<i>Pro capite</i>	1,5	1,4	1,5
Δ % 20-19	-31,5	-33,0	-32,2
Δ % 21-20	4,5	6,3	5,3
Spesa	121.934.344	85.670.300	207.604.644
<i>Pro capite</i>	25,3	18,9	22,2
Δ % 20-19	-19,9	-22,4	-20,9
Δ % 21-20	0,6	4,3	2,1
Per utilizzatore	70,6	55,1	63,3
Δ % 20-19	4,8	3,5	4,4
Δ % 21-20	4,0	6,9	5,1

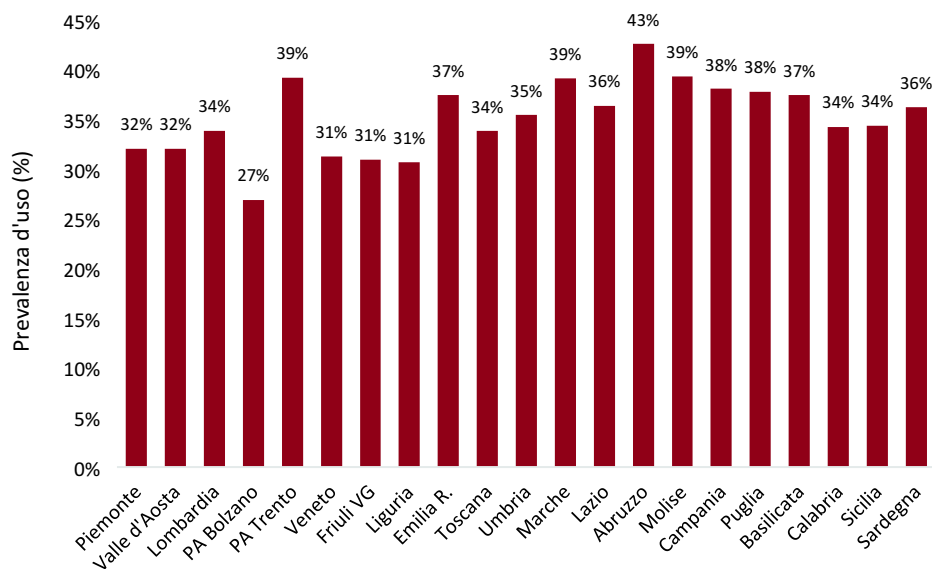
Figura 1.5.1 Andamento regionale della prescrizione nella popolazione pediatrica nel 2021

Figura 1.5.2 Andamento della prevalenza d'uso e della prescrizione nella popolazione pediatrica per età nel 2021**Tabella 1.5.2** Distribuzione per età e genere dei consumi (confezioni) in età pediatrica nel 2021

Fascia d'età	Confezioni pro capite					
	maschi	Δ % 21-20	femmine	Δ % 21-20	totale	Δ % 21-20
< 1	1,3	89,2	1,1	91,6	1,2	90,3
1 - 5	2,2	35,1	2,0	35,9	2,1	35,5
6 - 11	1,2	-13,9	1,0	-15,5	1,1	-14,6
12 - 17	1,5	-6,0	1,3	-1,5	1,4	-4,0
Totale	1,5	4,5	1,4	6,3	1,5	5,3

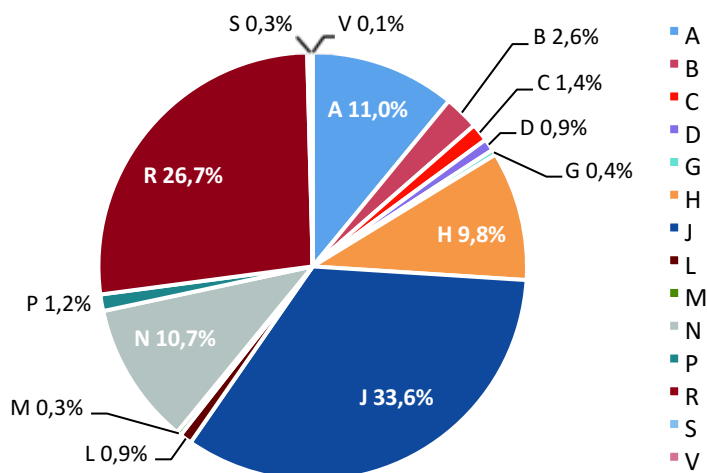
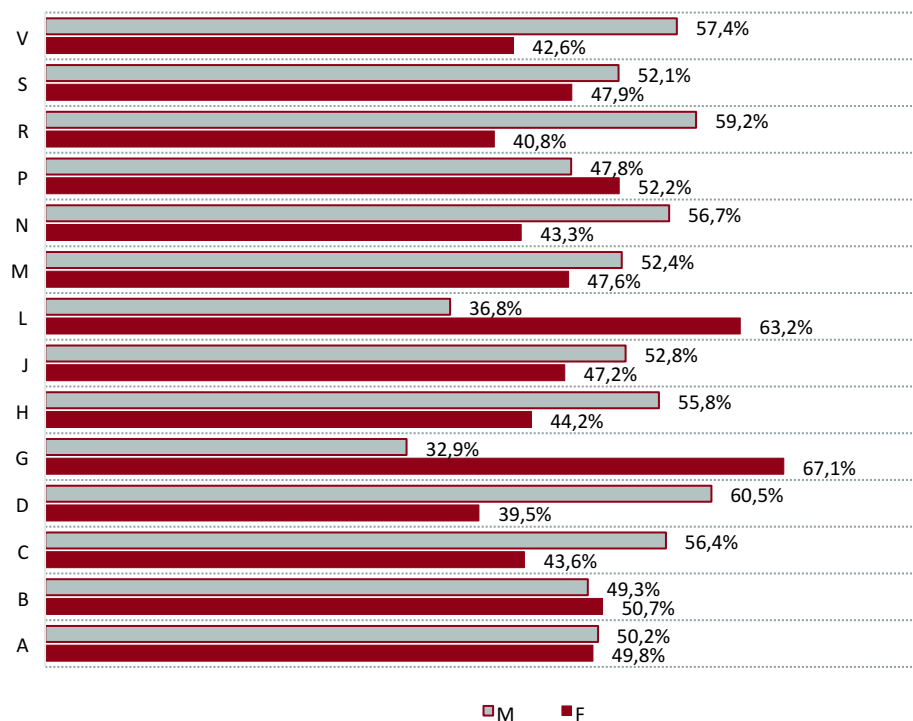
Figura 1.5.3 Distribuzione percentuale dei consumi (confezioni) in età pediatrica per il livello di ATC nel 2021

Figura 1.5.4 Distribuzione percentuale dei consumi (confezioni) in età pediatrica per I livello di ATC e genere nel 2021



A Gastrointestinale e metabolismo
 B Sangue e organi emopoietici
 C Cardiovascolare
 D Dermatologico
 G Genito-urinario ed ormoni sessuali

H Ormoni (esclusi quelli sessuali)
 J Antimicrobici per uso sistemico
 L Antineoplastici e immunomodulatori
 M Muscolo-scheletrico

N Nervoso centrale
 P Antiparassitari
 R Respiratorio
 S Organi di senso
 V Vari

Tabella 1.5.3 Sostanze a maggior prescrizione in età pediatrica per categoria terapeutica (75% delle confezioni) nel 2021

Categoria terapeutica/ sostanza	Confezioni (per 1000 ab)	Δ % 21-20	Δ % 20-19	Prevalenza (per 1000 ab)	Rapp M/F
J - Antinfettivi per uso sistemico	490,8	-4,2	-46,0	475,8	1,1
amoxicillina/acido clavulanico	179,1	-5,8	-46,6	367,2	1,1
azitromicina	71,5	19,4	-35,5	163,2	1,2
amoxicillina	70,0	-7,5	-53,1	131,0	1,1
cefixima	53,4	2,8	-44,7	126,2	1,0
R - Sistema respiratorio	389,3	12,9	-30,3	257,2	1,3
beclometasone	70,5	30,5	-38,3	221,8	1,2
salbutamolo	60,7	15,7	-39,6	178,9	1,5
cetirizina	57,0	3,7	-5,0	107,6	1,5
budesonide	56,9	48,9	-42,8	169,9	1,2
fluticasone	26,5	-0,9	-27,4	62,7	1,7
salbutamolo/ipratropio	25,8	40,2	-47,9	92,3	1,2
A - Gastrointestinale e metabolismo	159,8	13,3	-5,5	82,8	1,0
colecalfiferolo	84,2	22,0	-5,7	649,6	1,0
lansoprazolo	8,3	1,8	-1,6	31,0	1,0
insulina lispro	8,3	12,2	12,3	16,7	1,1
insulina aspart	6,9	3,8	2,7	10,5	1,1
esomeprazolo	6,1	5,8	-0,5	30,9	1,0
acido ursodesossilico	5,0	8,0	7,5	6,8	1,0
omeprazolo	4,3	1,5	-13,6	24,5	0,9
N - Sistema nervoso	156,7	5,9	3,0	15,8	1,3
acido valproico	51,5	-1,3	0,2	167,8	2,0
carbamazepina	14,9	4,1	3,4	56,1	1,3
levetiracetam	13,4	-0,1	1,0	81,6	0,8
aripirazolo	8,2	32,9	16,8	69,0	1,0
lamotrigina	7,1	4,3	1,3	27,7	0,6
sertralina	6,4	49,8	7,6	69,4	0,5
metilfenidato	6,2	24,2	3,2	50,9	6,2
fenobarbitale	4,9	-7,3	-0,3	16,6	1,2
risperidone	4,4	5,1	5,1	70,6	2,7
etosuccimide	4,3	1,2	5,2	22,3	0,7
H - Ormoni, esclusi quelli sessuali	142,4	16,1	-28,8	104,9	1,3
betametasone	81,1	30,6	-42,3	811,7	1,3
somatropina	21,0	-5,3	3,9	11,8	1,4
levotiroxina	15,5	1,9	-0,4	33,6	0,6
B - Sangue e organi emopoietici	38,1	25,1	-20,0	19,8	0,9
enoxaparina	6,7	30,8	-21,4	149,8	1,7
ferroso solfato	4,9	32,1	-16,3	182,6	0,3
sodio cloruro	4,9	-16,5	-28,6	58,1	1,2
acido folico	4,6	25,8	-16,7	181,9	0,5
ferro polimaltosato	4,2			138,5	1,1
acido tranexamico	2,2	3,8	-34,1	90,6	1,0
sodio ferrigluconato	1,4	13,7	-26,0	48,2	1,2

segue

Caratteristiche generali dell'uso dei farmaci in Italia

Tabella 1.5.3 - *continua*

Categoria terapeutica/ sostanza	Confezioni (per 1000 ab)	Δ % 21-20	Δ % 20-19	Prevalenza (per 1000 ab)	Rapp M/F
C - Sistema cardiovascolare	19,9	-0,4	9,7	4,5	1,2
enalapril	2,0	-1,4	-1,2	76,7	1,4
ramipril	1,9	-1,7	-6,4	80,4	1,6
flecainide	1,6	4,6		48,2	1,1
furosemide	1,5	-0,8	-2,8	86,6	1,1
bisoprololo	1,4	4,8	13,0	75,4	1,2
carvedilolo	1,3	1,9	7,0	35,8	1,3
losartan	1,3	-0,5	0,6	35,2	1,9
spironolattone	1,0	8,6	7,4	30,4	0,7
amlodipina	1,0	-5,4	2,8	54,5	1,4
propranololo	0,9	9,8	9,1	47,5	0,6
omega 3	0,5	21,2	17,5	23,9	1,4
pravastatina	0,4	5,0	3,7	10,4	1,1
atorvastatina	0,4	-5,6	4,3	30,1	1,2
P - Antiparassitari, insetticidi e repellenti	18,2	-4,8	-14,1	21,0	0,9
mebendazolo	14,1	-6,1	-9,8	780,5	0,9
L - Antineoplastici ed immunomodulatori	13,5	8,9	7,4	2,3	0,5
triptorelina	3,6	39,5	17,2	290,7	0,1
metotrexato	3,0	-0,6	3,6	266,2	0,5
tacrolimus	2,2	0,3	11,1	69,2	1,2
azatioprina	1,1	8,4	-4,0	95,7	1,0
ciclosporina	0,8	-11,8	-11,1	70,2	1,1
D - Dermatologici	13,4	17,6	2,2	7,2	1,3
isotretinoina	7,6	29,0	10,8	338,1	2,0
calcipotriolo/betametasona	1,1	-8,3	-11,2	118,4	0,9
metilprednisolone	1,0	8,1	-4,1	141,3	1,1
clobetasolo	0,9	14,9	13,3	88,8	0,9
G - Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	6,0	8,6	-5,0	2,5	0,3
oxibutinina	2,0	7,6	-3,2	195,8	1,6
ciproterone/etinilestradiolo	0,8	1,2	-15,1	88,2	0,0
didrogesterone	0,5	14,2	-1,5	120,5	0,0
estradiolo	0,5	4,7	-1,5	43,1	0,0
cabergolina	0,3	9,8	-4,6	61,2	0,1
nomegestrolo	0,3	29,9	54,6	96,8	0,0
progesterone	0,2	7,5	-13,1	82,2	0,0
M - Sistema muscolo- scheletrico	5,0	9,8	-14,9	4,5	1,0
ketoprofene	1,0	11,1	-30,2	265,8	1,0
ibuprofene	0,9	51,2	23,0	238,2	1,0
baclofene	0,7	-3,8	1,8	27,6	1,5
allopurinolo	0,4	3,2	12,9	41,5	1,7
diclofenac	0,4	4,4	-18,9	100,5	1,0
colchicina	0,2	11,6	10,6	28,5	1,3
nimesulide	0,2	13,1	-21,5	61,0	1,0

segue

Tabella 1.5.3 - continua

Categoria terapeutica/ sostanza	Confezioni (per 1000 ab)	Δ % 21-20	Δ % 20-19	Prevalenza (per 1000 ab)	Rapp M/F
S - Organi di senso	4,1	-3,7	-1,1	1,1	0,9
acetazolamide	1,2	1,9	9,1	121,1	0,9
timololo	0,7	13,1	0,4	321,5	0,7
dorzolamide/timololo	0,5	-0,1	7,5	123,1	1,3
timololo/brinzolamide	0,2	-12,1		45,0	1,4
brinzolamide	0,2	-1,7	11,7	35,1	1,8
dorzolamide	0,2	5,2	4,1	49,4	1,0
bimatoprost	0,2	-4,2	-1,2	39,2	1,2
V - Vari	2,0	-7,7	23,3	0,7	1,4
ossigeno	0,6	-5,2	14,9	440,7	1,1
deferasirox	0,3	4,2	7,8	52,6	1,3
polline graminacee phleum pratense/dactylis glomerata/ anthoxanthum odoratum/lolium perenne/poa pratensis	0,2	-12,2	-16,0	214,8	2,4
polline graminacee (phleum pratense)	0,2	-6,9	93,9	150,2	2,0
calcio levofolinato	0,2	-27,9	50,6	20,5	1,0

Tabella 1.5.4 Primi 20 principi attivi per consumo in età pediatrica nel 2021

ATC I	Principio attivo	Confezioni (per 1000 ab.)	Δ % 21-20	Δ % 20-19	Consumi (%)*		Inc. cum***%
					maschi	femmine	
J	amoxicillina/acido clavulanico	179,1	-5,8	-46,6	53,7	46,3	17,4
A	colecalfiferolo	84,2	22,0	-5,7	49,3	50,7	25,6
H	betametassone	81,1	30,6	-42,3	57,5	42,5	33,5
J	azitromicina	71,5	19,4	-35,5	54,0	46,0	40,4
R	beclometassone	70,5	30,5	-38,3	55,3	44,7	47,3
J	amoxicillina	70,0	-7,5	-53,1	53,0	47,0	54,1
R	salbutamolo	60,7	15,7	-39,6	60,5	39,5	60,0
R	cetirizina	57,0	3,7	-5,0	61,8	38,2	65,5
R	budesonide	56,9	48,9	-42,8	56,2	43,8	71,1
J	cefixima	53,4	2,8	-44,7	50,2	49,8	76,3
N	acido valproico	51,5	-1,3	0,2	66,8	33,2	81,3
J	claritromicina	29,8	-23,5	-49,7	54,5	45,5	84,2
R	fluticasone	26,5	-0,9	-27,4	63,6	36,4	86,7
R	salbutamolo/ipratropio	25,8	40,2	-47,9	55,2	44,8	89,3
R	montelukast	24,0	-19,9	-14,1	63,9	36,1	91,6
J	cefepodoxima	21,1	-10,8	-51,9	53,2	46,8	93,6
H	somatropina	21,0	-5,3	3,9	60,6	39,4	95,7
H	levotiroxina	15,5	1,9	-0,4	38,7	61,3	97,2
N	carbamazepina	14,9	4,1	3,4	56,1	43,9	98,6
P	mebendazolo	14,1	-6,1	-9,8	48,1	51,9	100,0
	Totale	1028,4	6,6	-37,2	55,6	44,4	100,0

* calcolati rispetto al totale dei consumi della molecola in età pediatrica

** calcolata su consumi totali in età pediatrica

1.6 Utilizzo dei farmaci in età geriatrica

In Italia la popolazione con età uguale o superiore ai 65 anni ha raggiunto nel 2021 circa 13,9 milioni di individui, pari al 24% della popolazione italiana. Le donne sono circa 7,8 milioni e rappresentano il 56,3% 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 4.087,4 e 3.853,8 DDD/1000 utilizzatori *die*), con una spesa per utilizzatore pari a 652,3 e 620,9 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 dell'8% a quello delle donne (Figura 1.6.1). Nel complesso, la spesa media per utilizzatore è stata di 557,6 euro (599,4 euro negli uomini e 525,1 nelle donne), stabile rispetto al 2020 (-0,7%). L'analisi del consumo di farmaci nei soggetti che nel 2021 hanno ricevuto almeno una prescrizione farmacologica ha evidenziato come il numero di DDD/1000 utilizzatori *die* sia stato maggiore negli uomini rispetto alle donne (3.586,8 vs 3.438,8) e una stabilità delle dosi erogate per ogni utilizzatore nel 2021 rispetto al 2020 (+0,8%).

Se si analizza la prevalenza d'uso, si osserva come quasi l'intera popolazione (97%) abbia ricevuto nel corso dell'anno almeno una prescrizione farmacologica, senza particolari differenze nei due generi e un andamento stabile rispetto al 2020. Valutando, invece, l'incidenza d'uso si assiste a un incremento, rispetto al 2020, del 35,4%, più elevato nella popolazione fino ai 79 anni per poi ridursi nei grandi anziani. È da sottolineare che nel 2020, era stata registrata una riduzione rispetto al 2019 dell'incidenza d'uso per diverse categorie di farmaci utilizzati nel trattamento di patologie croniche (farmaci per il diabete, per l'osteoporosi, per l'ipertensione, depressione, anticoagulanti) e tale riduzione era stata osservata soprattutto nelle fasce di età più giovani (in particolare 65-69 anni). Ciò è spiegabile dalle mancate nuove diagnosi a causa di un ridotto accesso, durante il *lockdown* nel corso della prima fase della pandemia, alle prestazioni ambulatoriali e dal fatto che le fasce di età più giovani sono proprio quelle in cui più comunemente vengono formulate nuove diagnosi di malattie croniche e intrapresi nuovi trattamenti farmacologici (*Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia. Rapporto Nazionale 2019*).

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

Nel 2021 ogni utilizzatore ha assunto in media 7,4 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 negli ultra-ottantacinquenni. Un andamento simile è stato riscontrato anche nelle donne con 5,9 sostanze diverse assunte nella fascia di età 65-69 anni e 8,3 differenti principi attivi assunti dalle donne con età uguale o superiore 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 66,6% 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 (26,8%) 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. Inoltre, se si osservano le 3 combinazioni di categorie terapeutiche più frequenti nei soggetti che assumono 5 sostanze, notiamo come tali soggetti assumano almeno due antipertensivi, un ipolipemizzante e un antiaggregante. Tra i soggetti che assumono 8 sostanze, alle categorie sopra citate si aggiungono gli antidiabetici, i farmaci per l'ulcera peptica e i farmaci antigottosi (Tabella 1.6.3).

Tabella 1.6.1 Distribuzione per età e genere della prescrizione farmaceutica nella popolazione di età ≥65 anni nel 2021

Fascia d'età	Spesa per utilizzatore				DDD/1000 utilizzatori die				Prevalenza d'uso (%)				Incidenza d'uso (%)					
	U		T		U		T		U		D		U		D		T	
	U	Δ % 21-20	T	Δ % 21-20	U	Δ % 21-20	T	Δ % 21-20	U	Δ % 21-20	D	Δ % 21-20	U	Δ % 21-20	D	Δ % 21-20	T	Δ % 21-20
65-69	470,5	394,7	430,4	-0,4	2.818,9	2.613,7	2.710,3	0,7	88,1	89,9	89,1	1,6	6,3	5,8	6,0	38,7		
70-74	568,5	486,6	524,9	-0,6	3.435,0	3.231,4	3.326,5	0,5	91,3	91,6	91,5	-5,2	3,9	3,6	3,7	33,0		
75-79	652,6	568,5	606,5	-1,1	3.922,0	3.742,1	3.823,4	0,5	102,1	100,3	101,1	8,0	2,9	2,6	2,7	51,8		
80-84	701,0	616,1	652,3	-1,0	4.180,7	4.018,2	4.087,4	0,8	102,6	99,6	100,9	-2,1	2,0	1,9	1,9	29,9		
85+	684,4	586,9	620,9	-0,3	4.026,4	3.761,2	3.853,8	1,5	114,5	107,4	109,8	-0,4	2,2	2,2	2,2	14,9		
Totale	599,4	525,1	557,6	-0,7	3.586,8	3.438,8	3.503,5	0,8	97,1	97,1	97,1	0,1	3,8	3,4	3,6	35,4		

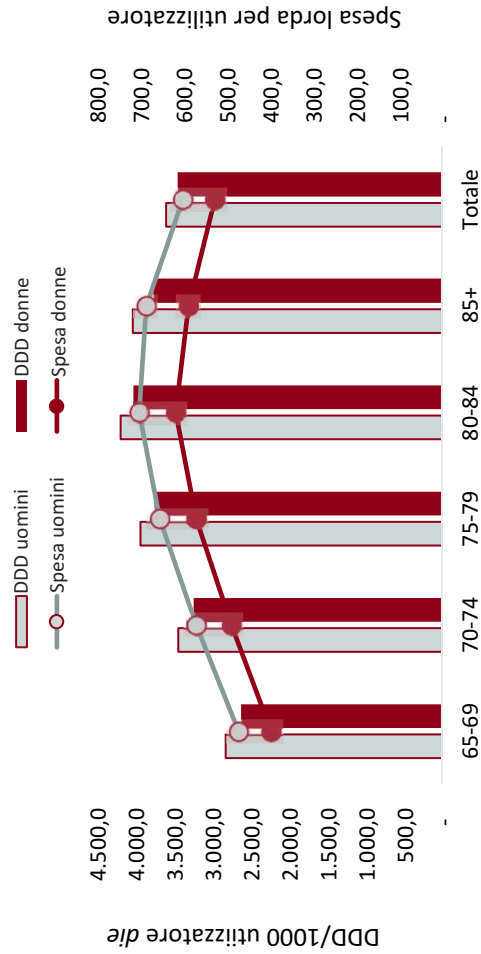
Figura 1.6.1 Andamento della prescrizione nella popolazione di età ≥65 anni (DDD/1000 utilizzatori die e spesa lorda per utilizzatore) nel 2021

Tabella 1.6.2 Numero medio di sostanze per età e genere nel 2021

Fascia d'età	Numero medio di sostanze			Media ultimi 5 anni
	Uomini	Donne	Totale	
65-69	5,8	5,9	5,8	6,0
70-74	6,8	6,8	6,8	7,0
75-79	7,6	7,7	7,6	7,9
80-84	8,2	8,2	8,2	8,5
≥85	8,6	8,3	8,4	8,6
Totale	7,4	7,4	7,4	7,6

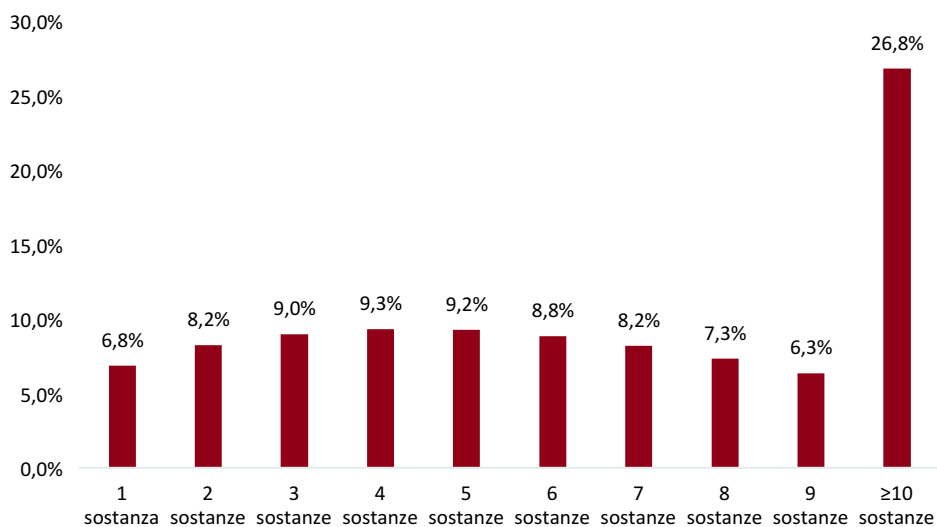
Figura 1.6.2 Distribuzione percentuale degli utilizzatori nella popolazione di età ≥65 anni per numero di sostanze diverse nel 2021

Tabella 1.6.3 La frequenza delle principali combinazioni di categorie terapeutiche per numero di sostanze ricevute nel 2021

Numero sostanze ricevute	Combinazioni di categorie terapeutiche	Numero utilizzatori	% di utilizzatori
2	Antipertensivi (2 categorie)	122.442	11,0
	Antipertensivi – Ipolipemizzanti	58.811	5,3
	Antibiotici – Antipertensivi	49.512	4,5
3	Antipertensivi (2 categorie) - Ipolipemizzanti	33.684	2,8
	Antipertensivi (3 categorie)	30.059	2,5
	Antibiotici - Antipertensivi (2 categorie)	22.904	1,9
4	Antiaggreganti - Antipertensivi (2 categorie) - Ipolipemizzanti	19.084	1,5
	Antiaggreganti - Antipertensivi - Farmaci per l'ulcera Peptica e Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE) - Ipolipemizzanti	15.108	1,2
	Antipertensivi (3 categorie) – Ipolipemizzanti	10.279	0,8
5	Antiaggreganti - Antipertensivi (2 categorie) - Farmaci per l'ulcera Peptica - Ipolipemizzanti	19.268	1,5
	Antiaggreganti - Antipertensivi (3 categorie) - Ipolipemizzanti	7.337	0,6
	Antiaggreganti - Antidiabetici - Antipertensivi (2 categorie) – Ipolipemizzanti	4.583	0,4
6	Antiaggreganti - Antipertensivi (3 categorie) - Farmaci per l'ulcera Peptica - Ipolipemizzanti	9.229	0,8
	Antiaggreganti - Antibiotici - Antipertensivi (2 categorie) - Farmaci per l'ulcera Peptica– Ipolipemizzanti	4.709	0,4
	Antiaggreganti - Antidiabetici - Antipertensivi (2 categorie) - Farmaci per l'ulcera Peptica – Ipolipemizzanti	4.003	0,3
7	Antiaggreganti - Antipertensivi (4 categorie) - Farmaci per l'ulcera Peptica - Ipolipemizzanti	2.997	0,3
	Antiaggreganti - Antidiabetici (2 categorie) - Antipertensivi (2 categorie) - Farmaci per l'ulcera Peptica e Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE) - Ipolipemizzanti	2.492	0,2
	Antiaggreganti - Antibiotici - Antipertensivi (3 categorie)- Ipolipemizzanti	2.305	0,2
8	Antiaggreganti - Antidiabetici (2 categorie) - Antipertensivi (3 categorie) - Farmaci per l'ulcera Peptica - Ipolipemizzanti	1.429	0,1
	Antiaggreganti - Antidiabetici (3 categorie) - Antipertensivi (2 categorie) - Farmaci per l'ulcera Peptica - Ipolipemizzanti	1.096	0,1
	Antiaggreganti - Antipertensivi (4 categorie)- Farmaci Antigottosi - Farmaci per l'ulcera Peptica - Ipolipemizzanti	769	0,1

*calcolato sul totale degli utilizzatori che assumono n sostanze diverse

1.7 Andamento temporale del consumo mensile dei farmaci

Assistenza convenzionata Classe A-SSN

La Figura 1.7.1 mostra l'andamento dei consumi, espressi in DDD/1000 abitanti *die*, dei farmaci di classe A-SSN nel periodo 2002-2021.

Il consumo di medicinali in tale periodo ha mostrato un andamento crescente, passando dalle 743,6 DDD/1000 abitanti *die* del 2004 alle 1133,2 DDD del 2021.

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 riportati nella Figura 1.7.1. 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.

Se analizziamo il trend per quadriennio, osserviamo come i consumi siano incrementati maggiormente nel periodo 2006-2009 (CAGR: +0,3%), e come siano risultati stabili nel periodo 2013-2017 (CAGR: +0,0%), e in lieve decrescita nell'ultimo periodo 2018-2021 (CAGR: -0,1%). L'andamento dell'ultimo periodo è stato influenzato dalla riduzione dei consumi registrata nel 2020 a seguito della pandemia da SARS-CoV-2, che ha portato alla riduzione dei consumi di alcune categorie di farmaci a prevalente erogazione in regime di assistenza convenzionata come gli antibiotici.

Farmaci di classe C con ricetta

Nella Figura 1.7.2 è presentato l'andamento temporale delle DDD/1000 abitanti *die* dei farmaci di classe C con ricetta a partire da gennaio 2006. L'andamento del consumo potrebbe essere influenzato da decisioni regolatorie che nel tempo hanno determinato l'inserimento o l'esclusione di medicinali dalla rimborsabilità e dall'aggiornamento dei prezzi effettuata ogni due anni. Nei periodi 2006-2009, 2010-2013 e 2014-2017 i consumi risultano decrescenti con una variazione media annuale rispettivamente del -0,3%, -0,4% e -0,6%; mentre negli ultimi 4 anni si registra un incremento dei consumi, infatti, si passa da una media annua di 186,0 DDD del 2018 ad una media di 212,8 DDD del 2021, in aumento del 14,4% e con una variazione media annuale dello 0,3% (per ulteriori dettagli Sezione 2.6). Nel 2021 i mesi che fanno registrare i consumi mediamente più elevati sono ottobre (249,2 DDD) e novembre (249,0 DDD); al contrario agosto è quello con i consumi più bassi (176,1 DDD).

Farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche

La Figura 1.7.3 mostra l'andamento del consumo dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche nel periodo 2006-2021. I consumi evidenziano un andamento crescente che passa da una media di 100,6 DDD del 2006 a una media di 173,5 DDD del 2021 (+72,5%). Dal grafico si evince come il più elevato incremento dei consumi sia stato registrato nel periodo 2006-2009, mentre rimangono abbastanza stabili nei successivi periodi. Nel 2021 i consumi più bassi sono stati osservati nei mesi di agosto con 104,2 DDD e di dicembre con 154,2 DDD, mentre i mesi di luglio con 216,4 DDD e di novembre con 203,6 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 e di stagionalità. 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 2002-2021 del totale delle DDD/1000 ab *die* dei farmaci di classe A-SSN in regime di assistenza convenzionata

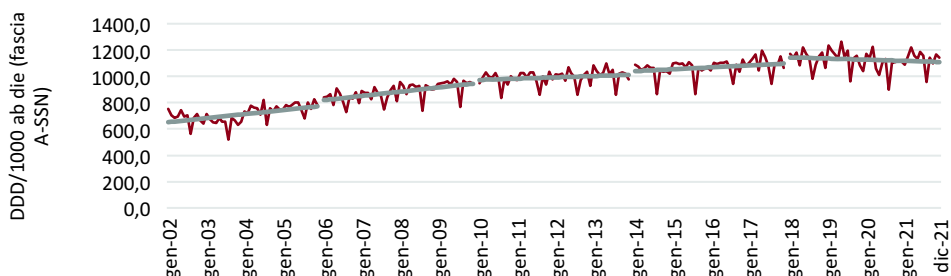


Figura 1.7.2 Serie storica 2006-2021 del totale delle DDD/1000 ab *die* dei farmaci di classe C con ricetta

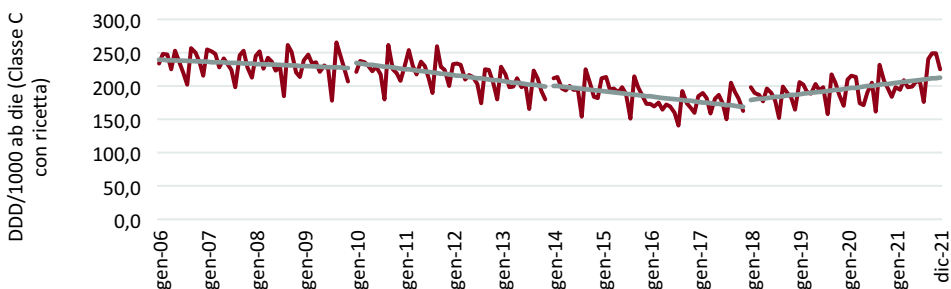
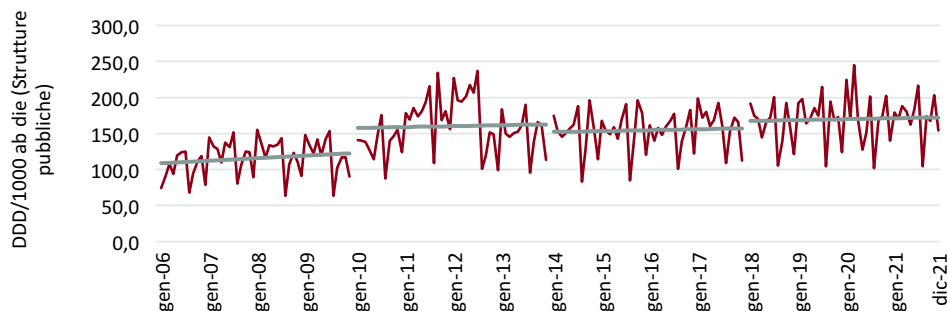


Figura 1.7.3 Serie storica 2006-2021 delle DDD/1000 ab *die* dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



1.8 Andamento temporale del prezzo dei farmaci

Assistenza convenzionata-Classe A-SSN

I dati riportati nella Figura 1.8.1 mostrano l'andamento del prezzo medio ponderato per DDD per i farmaci di classe A-SSN nel periodo che va da gennaio 2002 a dicembre 2021. La serie storica mostra un andamento decrescente, soprattutto a partire dal 2006-2009 (CAGR: -0,6%) e nel periodo 2010-2013 (CAGR: -0,5%). Tale riduzione è stata determinata essenzialmente dalle scadenze brevettuali di importanti molecole avvenute in tale periodo (ad esempio valsartan e atorvastatina), dalle manovre di riduzione dei prezzi messe in atto a livello nazionale a partire dal 2006 e dagli effetti economici della Determina AIFA dell'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, Gran Bretagna, 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 in regime di assistenza convenzionata come rosuvastatina, l'associazione simvastatina/ezetimibe e dutasteride, risultante in una riduzione su base annuale del costo medio del 5,7% rispetto al 2017.

La Figura 1.8.2 confronta l'andamento del prezzo medio ponderato per confezione e del prezzo medio ponderato per DDD dei farmaci contenuti nella lista di trasparenza e di quelli non presenti nella lista nel periodo 2017-2021. Sia i farmaci in lista che quelli non in lista presentano una sostanziale stabilità nei prezzi medi (per DDD e per confezione) nel periodo analizzato, sebbene, come atteso, il prezzo medio dei farmaci in lista di trasparenza sia ben al di sotto di quelli non in lista; infatti, nel 2021 il prezzo per DDD dei farmaci in lista, pari a 0,32 euro, è stato pari quasi alla metà di quello dei farmaci non in lista (0,72 euro).

La Figura 1.8.3 mostra l'andamento dei prezzi medi nel periodo che va da gennaio 2017 a dicembre 2021 dei farmaci che hanno fatto ingresso in lista di trasparenza a partire dal 1°

gennaio 2018. È evidente l'effetto dell'ingresso in lista di trasparenza sulla riduzione del prezzo, che si riduce fortemente in confronto all'anno precedente negli anni 2018 e 2019 (rispettivamente del -28,3% e del -21,6%), anni d'introduzione in lista di trasparenza di molecole ad alto consumo come rosuvastatina e associazione simvastatina/ezetimibe, mentre la riduzione di prezzo è stata di entità inferiore negli anni 2020 e 2021 (rispettivamente del -8,4% e del -10,2%).

Farmaci di classe C con ricetta

La Figura 1.8.4 riporta l'andamento del prezzo medio ponderato per confezione e per DDD dei farmaci di classe C con ricetta nel periodo 2004-2021. 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 0,6 euro per DDD) del 2004 ai 14,15 euro per confezione (e 0,76 euro per DDD) del 2021, con un aumento in confronto al 2004 rispettivamente del 39,7% e del 26,7%. Nel 2021, anno dispari in cui è stato possibile modificare da parte delle aziende farmaceutiche il prezzo di questi farmaci² è stato registrato un aumento rispetto al 2020 del 3,8%, leggermente più contenuto di quello registrato nel 2019 (+4,4%) (per ulteriori dettagli si rimanda alla Sezione 2.6).

Farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche

La Figura 1.8.5 mostra l'andamento del costo medio per confezione e per DDD dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche nel periodo 2006-2021. L'andamento dei prezzi risulta crescente dal 2006 al 2009 per poi stabilizzarsi nel periodo 2010-2013 e aumentare nuovamente dal 2014 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 (es. trastuzumab, bevacizumab, pegfilgrastim, gefitinib, erlotinib e dasatinib). Per approfondire tale effetto, è stata condotta un'analisi dei farmaci che a partire da gennaio 2017 hanno perso l'esclusività di mercato. Come proxy della perdita di esclusività, è stato utilizzato l'ingresso nel mercato di almeno un'altra specialità a base dello stesso principio attivo. Nella Figura 1.8.6 è evidente l'effetto sul prezzo dato dall'ingresso nel mercato dei *competitor*. Confrontando, infatti, il prezzo medio per DDD e per confezione all'inizio del periodo con quello del 2021, si registra una riduzione di oltre il 50%. Il prezzo medio per confezione passa da 304,57 euro nel 2016 euro a 151,60 euro nel 2021 e il prezzo per DDD da 27,02 euro a 13,44 euro. In tale periodo hanno fatto ingresso nel mercato diversi generici e biosimilari di molecole prevalentemente acquistati dalle strutture pubbliche.

Se consideriamo i farmaci che per ogni anno hanno nel mercato una sola specialità (Figura 1.8.7) si nota come sia il prezzo per DDD che per confezione è in riduzione nel periodo 2016-2021. Nel dettaglio il prezzo per confezione passa da 221,60 euro nel 2016 a 196,38 euro nel 2021 mentre il prezzo per DDD passa da 15,37 euro del 2016 a 9,18 euro nel 2021. Tali valori sono ben al di sopra dei prezzi di tutti i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (Figura 1.8.5), trattandosi di farmaci in cui non si esplicano gli effetti della concorrenza.

² D.L. n 87 del 27 maggio 2005 all'art 1, comma 3

Figura 1.8.1 Andamento 2004-2021 del prezzo medio per i farmaci di classe A-SSN in regime di assistenza convenzionata

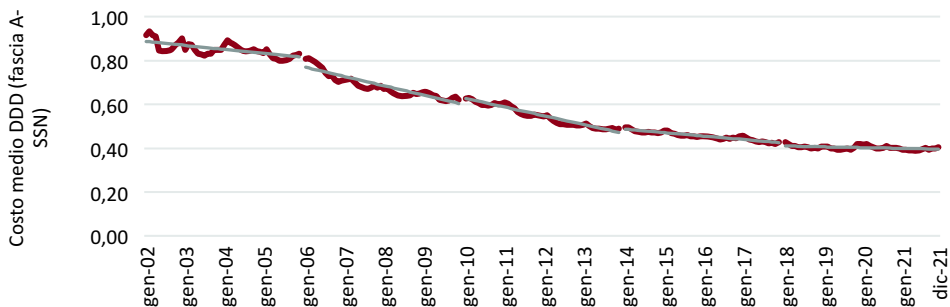


Figura 1.8.2 Andamento 2017-2021 del prezzo medio per i farmaci contenuti nella lista di trasparenza e non presenti nella lista (assistenza convenzionata)

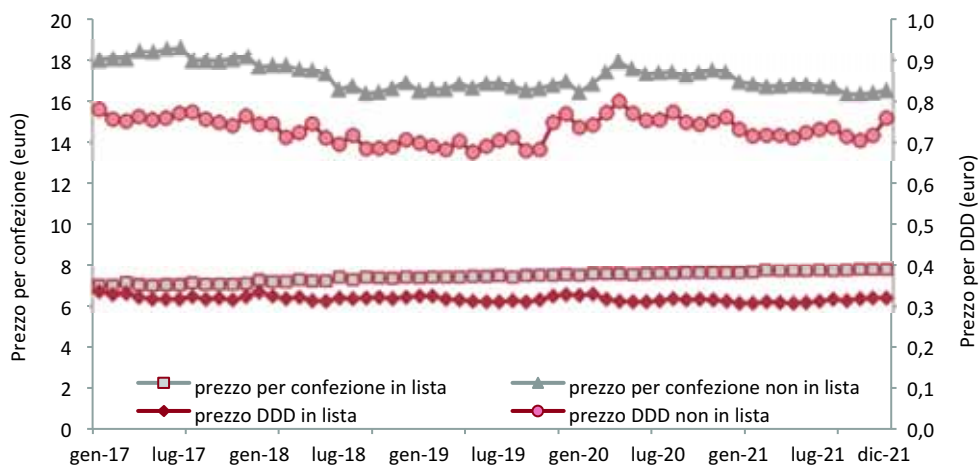


Figura 1.8.3 Andamento 2017-2021 del prezzo medio per i farmaci con ingresso nella lista di trasparenza dopo il 1° gennaio 2018 (convenzionata)

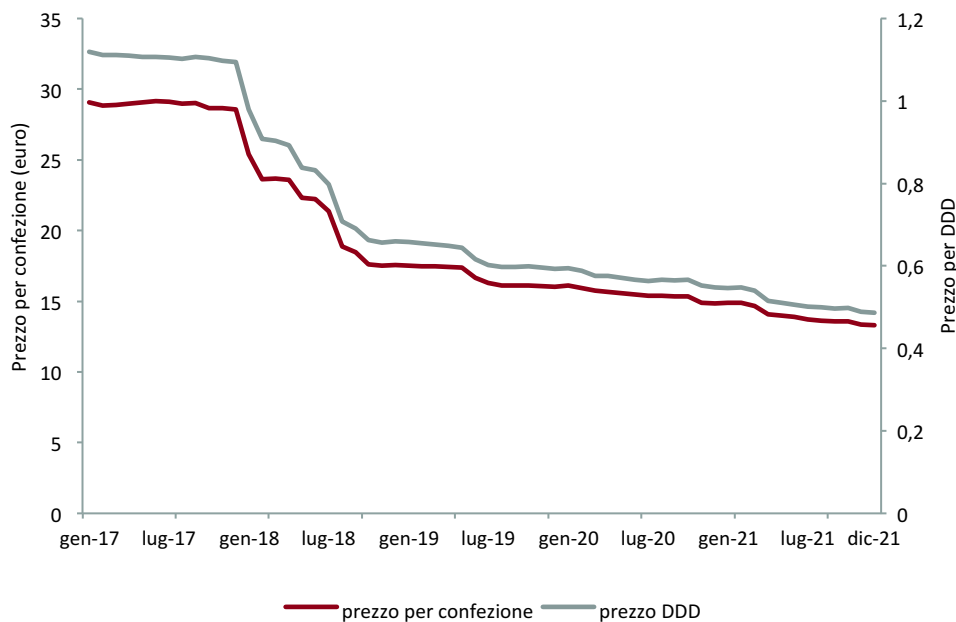


Figura 1.8.4 Andamento 2004-2021 del prezzo medio per i farmaci territoriali di classe C con ricetta

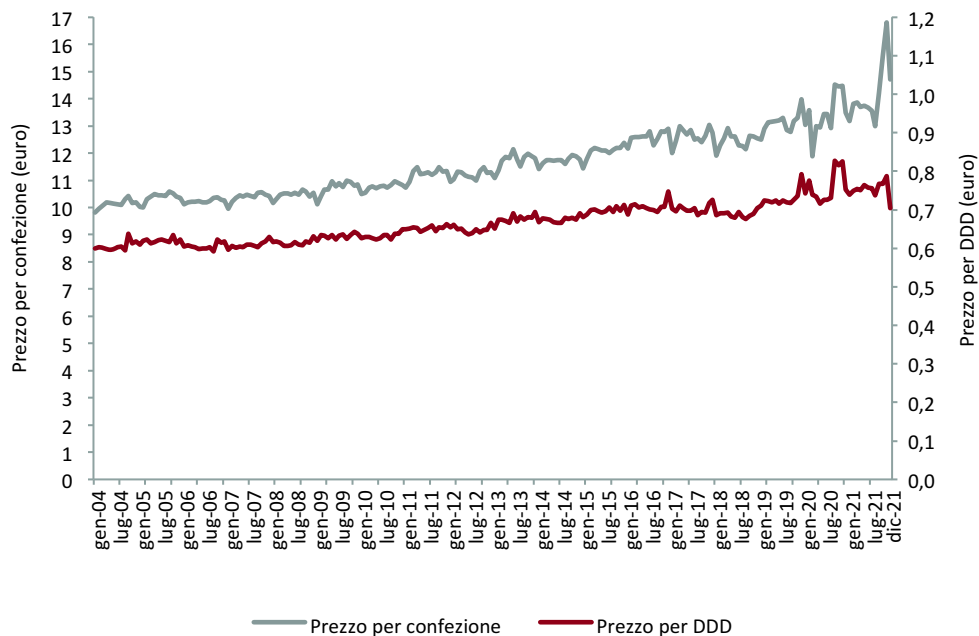


Figura 1.8.5 Andamento 2006-2021 del prezzo medio per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche

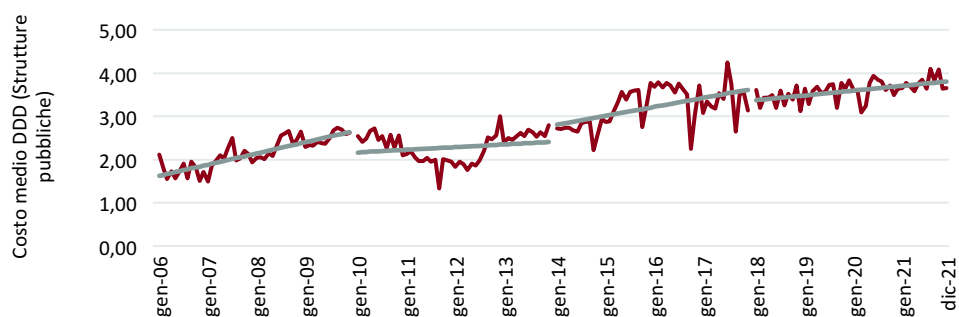


Figura 1.8.6 Andamento 2016-2021 del prezzo medio per i farmaci che hanno perso l'esclusività di mercato dal 1° gennaio 2017 (strutture sanitarie pubbliche)

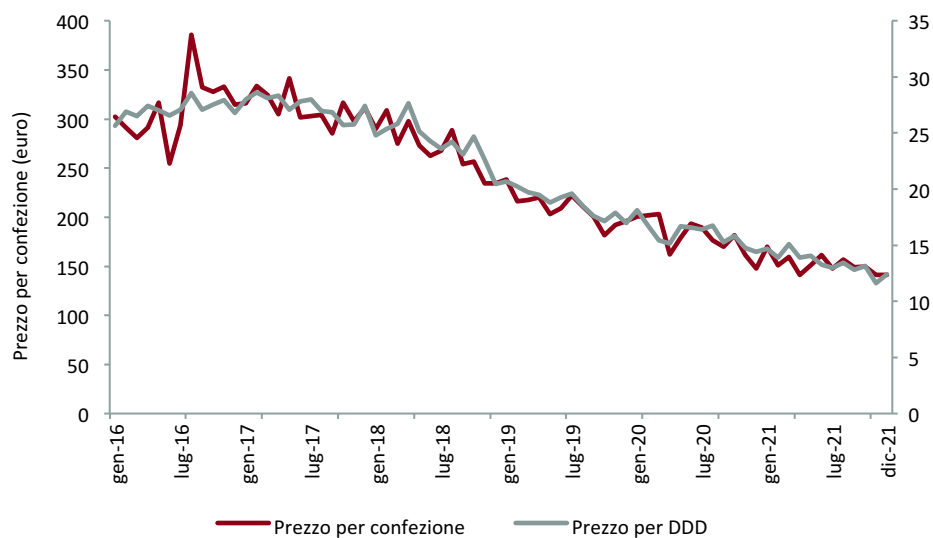
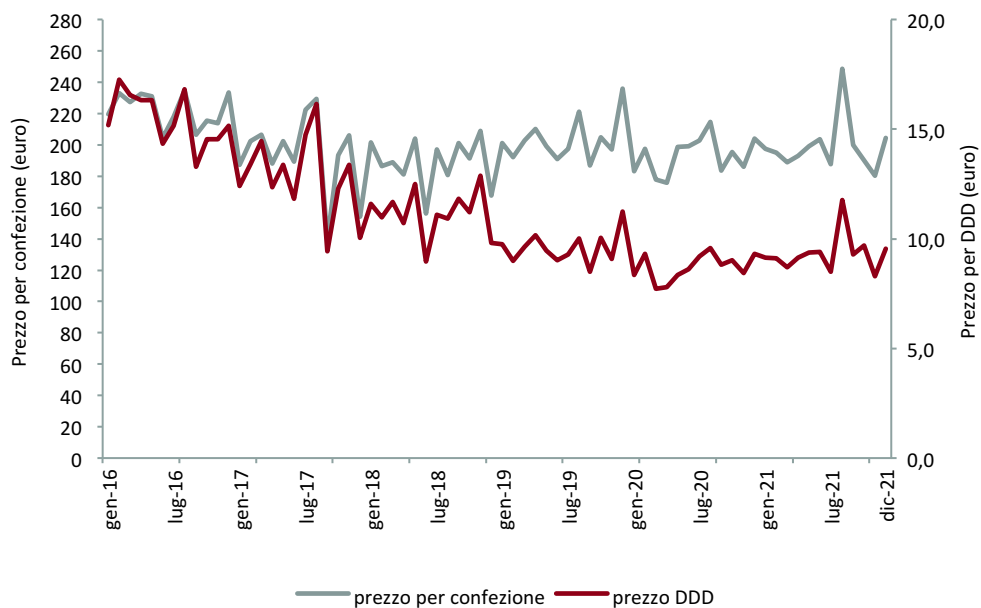


Figura 1.8.7 Andamento 2016-2021 del prezzo medio per i farmaci con una sola specialità nel mercato (strutture sanitarie pubbliche)



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;
- il confronto internazionale nel costo medio per Standard Unit e il confronto con l'anno precedente in merito a:
 - 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 2021;
- un'analisi storica (2014-2021) di comparazione dei prezzi a realizzo industria verso la media europea per i prodotti coperti e non coperti da brevetto;
- un'analisi di comparazione dei prezzi a realizzo industria in Italia, nel periodo 2014-2021, verso la media europea per panieri di prodotti farmaceutici, definiti sulla base della loro data di lancio.

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 date di lancio, copertura brevettuale, specialità di appartenenza, 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, Gran Bretagna e Polonia (EU 10) e la media dei Paesi Europei (Europa)³.

Confronto della spesa e dei consumi

In Italia nel 2021 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 Gran Bretagna (1,1%) (Figura 1.9.1). Tutti i Paesi hanno osservato un incremento dal 2019 al 2020 del peso della spesa farmaceutica sul PIL. Tale andamento è dovuto essenzialmente ad una decrescita del PIL registrato in tutti i Paesi, a fronte di una crescita della spesa farmaceutica. Nel 2021, invece, si registra, rispetto al 2020, una sostanziale stabilità dell'incidenza della spesa farmaceutica totale sul PIL.

La spesa farmaceutica totale italiana, comprensiva della spesa territoriale pubblica e

³ Austria, Bielorussia, Belgio, Bosnia Erzegovina, Bulgaria, Croazia, Repubblica Ceca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Gran Bretagna, Irlanda, Italia, Kazakistan, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Olanda, Norvegia, Polonia, Portogallo, Romania, Russia, Serbia, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia, Svizzera, Turchia, Ungheria.

privata e della spesa ospedaliera, è stata pari a 507 euro *pro capite*, inferiore rispetto a quella registrata in Germania (610 euro), Austria (572 euro), Belgio (563 euro) e Spagna (520 euro), mentre è ben al di sopra dei valori di Polonia (197 euro), Portogallo (377 euro), Gran Bretagna (428 euro), Svezia (444 euro) e della media dei Paesi europei che è pari a 328 euro (Figura 1.9.2). Si riscontrano importanti differenze nella ripartizione della spesa farmaceutica nei due canali di erogazione: la spesa ospedaliera sul totale oscilla, infatti, tra il 67% dell'Italia e il 23% e il 29% rispettivamente di Germania e Polonia (Figura 1.9.2). Tali differenze potrebbero essere dovute alla eterogeneità nella modalità di erogazione dei farmaci e dal fatto che per l'Italia i farmaci distribuiti in distribuzione diretta e per conto rientrano nel bilancio della spesa ospedaliera.

Il confronto internazionale è stato effettuato 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 preconfezionate 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 838 SU, inferiore a tutti i Paesi considerati (media Paesi analizzati (EU 10) 1.097 SU *pro capite* e media Europa 1.093). Tale posizionamento dipende prevalentemente dal canale territoriale, inferiore a tutti i Paesi, mentre sul versante ospedaliero l'Italia risulta essere seconda nel consumo *pro capite* con 65 SU, inferiore unicamente a Gran Bretagna (72 SU). È importante sottolineare che il dato di consumo si riferisce alle Standard Unit erogate e non a quelle effettivamente consumate dal paziente, pertanto il diverso confezionamento, o la numerosità delle unità posologiche all'interno delle singole confezioni, può avere un impatto sui livelli di consumo rilevati. A parità di aderenza al trattamento, un Paese che ha mediamente un numero minore di unità posologiche per confezione risconterà un minor consumo di un Paese con numero maggiore di unità posologiche per confezionamento, dato dal minor numero di unità posologiche non assunte dal singolo paziente. La differenza riscontrata nei consumi in Italia rispetto alla media europea può essere, pertanto, anche attribuibile al fatto che in Italia le confezioni erogate in ambito territoriale contengono mediamente un numero inferiore di SU e di DDD rispetto alla media europea. Se osserviamo il costo medio per unità posologica, l'Italia con 0,21 euro presenta un valore in ambito territoriale inferiore rispetto alla media (0,26 euro) dei 10 paesi analizzati del 19% (Figura 1.9.4). In Italia, il costo medio è pressoché stabile rispetto al 2020 (+1,0%), mentre le maggiori variazioni si riscontrano in Austria (+10,3%) e in Germania (+9,3%). In ambito ospedaliero l'Italia presenta un costo medio per Standard Unit (5,25 euro) superiore alla media dei Paesi analizzati (3,84 euro), con una differenza percentuale del 36,6%. È importante sottolineare che il confronto non è effettuato su un paniere comune di farmaci e che il diverso confezionamento (numero di unità posologiche contenute) potrebbe riverberarsi sulla definizione del costo per unità posologica, a causa di un potenziale effetto prezzo/volume. In tutti i Paesi analizzati, ad eccezione di Polonia e Portogallo, si registra un incremento rispetto al 2020 (Figura 1.9.5).

Nell'ambito dell'assistenza territoriale, in Italia la maggior quota di spesa pari al 20,4% è rappresentata dai farmaci del sistema cardiovascolare, superiore a quella registrata negli

altri Paesi; ad esempio, in Svezia, solo il 5,2% della spesa territoriale è rappresentato da questa categoria di farmaci. In Gran Bretagna e in Spagna, entrambi con un valore del 23%, si registra la maggior incidenza della spesa per i farmaci del sistema nervoso centrale. La Polonia (13,5%) e la Gran Bretagna (12,3%) rappresentano i Paesi 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 (22,7%), Gran Bretagna (21,1%) e Spagna (21,1%). Svezia (9,8%) e Francia (9,1%) fanno rilevare una proporzione di spesa di antimicrobici notevolmente superiore rispetto all'Italia (4,2%) (Tabella 1.9.1).

L'Italia risulta al primo posto in termini di incidenza dei consumi territoriali dei farmaci del sistema cardiovascolare (26,2%; Tabella 1.9.2), seguita subito dopo dal Portogallo (22,6%). La percentuale di SU consumate per i farmaci del sistema nervoso centrale (14,2%) risulta inferiore a quasi tutti i Paesi considerati ad eccezione della Germania (14,0%) e della Polonia (14,2%): Spagna 26,5%, Svezia 24,6%, Francia 23,1%, Portogallo 22,6%, Belgio 21,9%, Gran Bretagna 21,9% e Austria 16,2%. Anche la percentuale di consumo dei farmaci del sistema respiratorio presenta in Italia un basso valore, 10,7%, inferiore a tutti gli altri Paesi in analisi, ad eccezione del Portogallo (9,3%). Per quanto riguarda gli antimicrobici per uso sistemico, rappresentati a livello territoriale prevalentemente dagli antibiotici (J01), in Italia si registra la maggior quota di consumi, inferiore solo a Polonia, Francia e Gran Bretagna.

Sul versante dell'assistenza ospedaliera (Tabella 1.9.3), in Italia la prima voce di spesa è rappresentata dai farmaci antineoplastici (42,8%), sebbene si osservino percentuali superiori in quasi tutti i Paesi considerati, ad eccezione della Germania (37,8%) e Svezia (41,3%). Per gli antimicrobici, in Germania (21,8%), Portogallo (18,8%), Spagna (17,0%) e Italia (15,6%) si riscontrano le maggiori incidenze della spesa rispetto agli altri Paesi. Tale incidenza in Italia sta gradualmente diminuendo, infatti nel 2019 era pari al 22,6% e nel 2020 al 17,6%. L'Italia presenta la più alta incidenza, dopo la Svezia (12,8%), della spesa dei farmaci ematologici (12,7%), rispetto ai Paesi considerati nell'analisi (media 9,0%) e alla media Europea (9,1%) (Tabella 1.9.3).

I farmaci del sistema nervoso centrale risultano i primi in termini di incidenza sul consumo ospedaliero (25,1%), superiore alla media dei Paesi considerati nell'analisi (24,1%) e a quella europea (19,1%). Analogamente alla spesa, l'Italia presenta la più alta incidenza di consumi per i farmaci ematologici, con una percentuale (24,0%) molto al di sopra di quella rilevata negli altri Paesi (media EU10: 7,4% e media europea: 6,1%). Anche per i farmaci dell'apparato gastrointestinale l'Italia presenta la più alta incidenza sui consumi ospedalieri (17,6% vs media EU10: 13,8% e media Europa: 12,2%). Bassa, invece, è la percentuale di SU consumate in ospedale per i farmaci del sistema respiratorio, pari al 2,8% rispetto alle percentuali di consumo di tutti i Paesi in analisi (media EU10: 11,2% e media Europa: 9,6%) (Tabella 1.9.4).

Ampie differenze si riscontrano nei ranghi dei principi attivi a maggior spesa, sia in ambito territoriale che ospedaliero. Ad esempio, il paracetamolo che è al primo posto in Italia in Germania ricopre la 254^a posizione e il colecalciferolo che in Italia è al 2° posto (nel 2020 era al 4° posto) in Francia è all'87^a posizione. 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^a posizione in Svezia e nel Gran Bretagna. Tali differenze, oltre ai diversi profili prescrittivi, potrebbero essere attribuite anche alle diverse modalità di rimborso dei medicinali (Tabelle 1.9.5 e 1.9.6). Relativamente all'assistenza ospedaliera, si nota come il pembrolizumab, primo in Italia, ricopra le prime 2 posizioni in tutti i Paesi (ad eccezione della Gran Bretagna in cui si trova alla 5^a posizione). Anche il nivolumab, terzo in Italia per spesa, è nelle prime 10 posizioni in tutti i Paesi analizzati ad eccezione della Gran Bretagna (19^a posizione), mentre per la lenalidomide si riscontra un'elevata eterogeneità tra i paesi analizzati: secondo in Italia, è alla 202^a posizione in Germania, 156^a in Austria e 144^a posizione in Svezia. L'associazione sofosbuvir/velpatasvir, indicata nel trattamento dell'infezione da HCV, si posiziona al 8° posto in Italia (nel 2020 era al 4° posto) in termini di spesa, mentre si trova oltre la 600^a posizione in Austria e oltre la 350^a 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 (Tabella 1.9.7). 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^a posizione in 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 (Tabella 1.9.8).

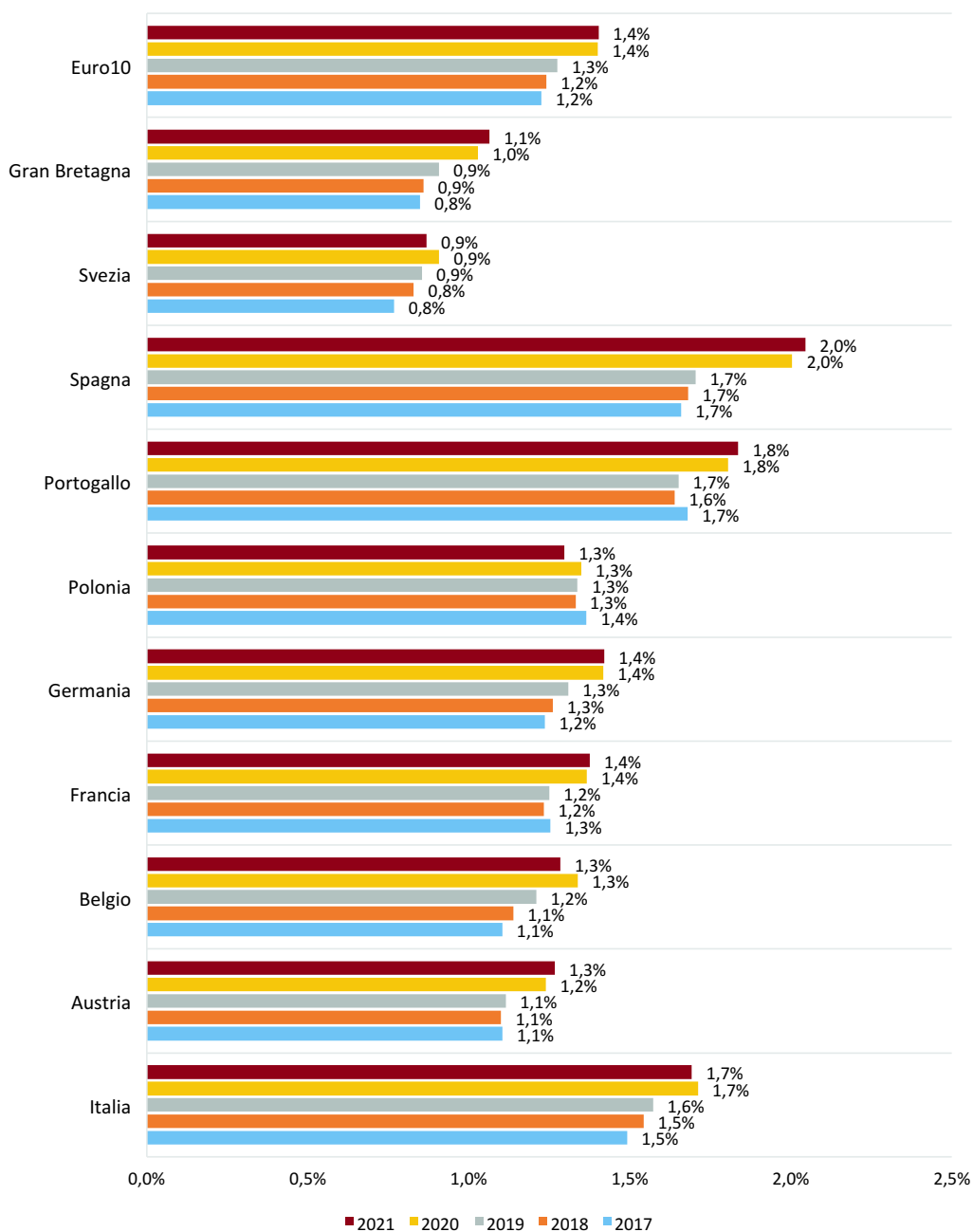
Figura 1.9.1 Confronto internazionale: incidenza della spesa farmaceutica totale sul PIL nel periodo 2016-2021

Figura 1.9.2 Confronto internazionale della spesa farmaceutica totale *pro capite* per canale di erogazione (Anno 2021)



Figura 1.9.3 Confronto internazionale dei consumi totali *pro capite* (Standard Unit per abitante) per canale di erogazione (Anno 2021)

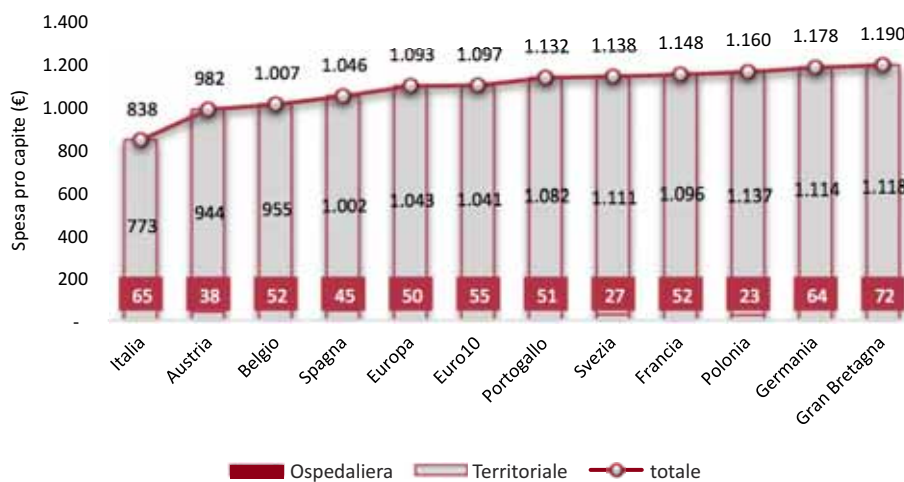


Figura 1.9.4 Confronto internazionale del costo medio per Standard Unit in ambito territoriale 2021 e variazione 2021-2020

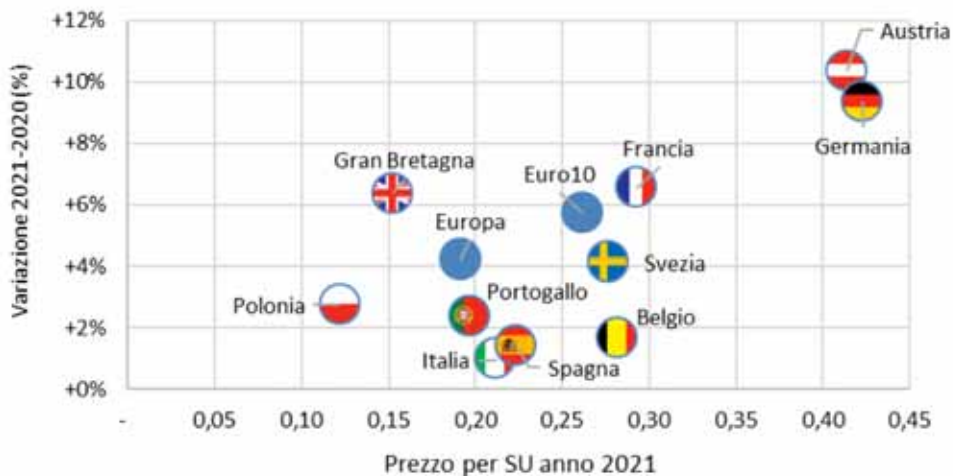


Figura 1.9.5 Confronto internazionale del costo medio per Standard Unit in ambito ospedaliero 2021 e variazione 2021-2020

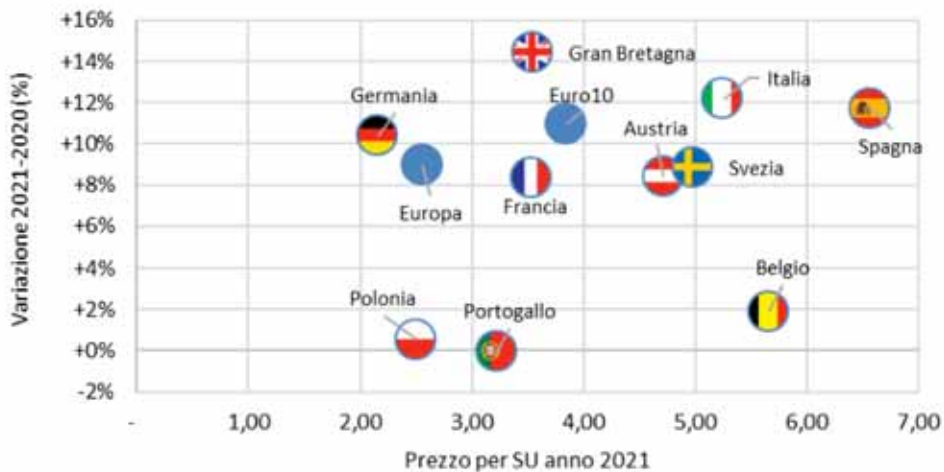
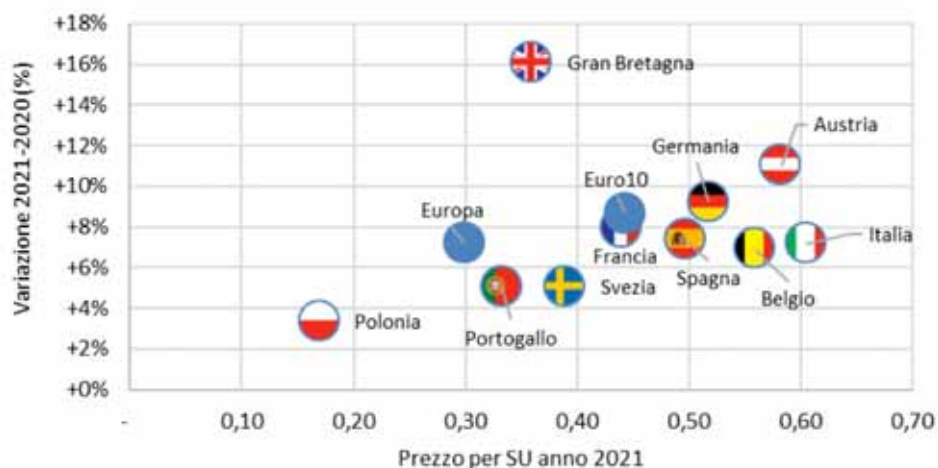


Figura 1.9.6 Confronto internazionale del costo medio per Standard Unit in assistenza territoriale ed ospedaliera 2021 e variazione 2021-2020**Tabella 1.9.1** Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa farmaceutica territoriale* 2021 per I livello ATC

ATC I livello	Italia	Austria	Belgio	Francia	Germania	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	Gran Bretagna	Europa	EU10
C - Cardiovascolare	20,4	10,1	10,8	8,6	7,7	16,4	18,9	14,8	5,2	12,3	11,5	10,9
N - SNC	19,3	15,4	17,8	13,8	14,2	14,9	19,0	23,3	16,8	23,4	15,7	16,8
A - Gastrointestinale	18,2	10,2	14,6	11,4	12,0	19,2	22,7	21,1	13,6	21,1	15,8	14,9
R - Respiratorio	10,0	8,7	9,7	8,9	7,8	13,5	7,8	9,1	8,4	12,3	9,3	9,2
G - Genito-urinario e ormoni sessuali	7,2	2,1	4,7	3,4	2,5	6,1	5,5	6,0	3,9	5,1	4,2	4,0
M - Muscolo scheletrico	5,9	4,7	4,0	2,8	3,8	5,0	5,5	4,2	3,2	2,1	4,2	3,7
J - Antimicrobici	4,2	5,7	8,6	9,1	8,0	4,1	3,4	2,7	9,8	3,1	6,6	6,6
D - Dermatologici	4,0	2,4	3,2	1,9	3,2	3,2	2,8	2,7	2,0	2,9	2,9	2,9
S - Organi di senso	3,4	0,7	1,3	5,4	2,9	1,8	1,8	2,0	1,8	2,4	2,8	3,1
B - Ematologici	3,3	8,1	10,6	8,7	9,2	12,2	9,8	8,0	8,9	9,9	8,7	8,7
H - Ormoni sistemici	2,1	1,7	2,2	2,5	2,0	1,3	0,9	2,1	2,8	2,2	2,0	2,1
L - Antineoplastici	1,5	28,6	12,1	22,6	24,5	1,6	0,5	3,5	22,8	2,7	14,9	16,0
V - Vari	0,4	1,5	0,3	0,6	2,2	0,6	1,2	0,5	0,6	0,2	1,3	1,1
P - Antiparassitari	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	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* per I livello ATC

ATC I livello	Italia	Austria	Belgio	Francia	Germania	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	Gran Bretagna	Europa	EU10
C - Cardiovascolare	26,2	19,9	18,3	16,1	23,0	21,3	22,6	17,8	17,4	16,5	18,0	19,9
A - Gastrointestinale	17,5	15,0	15,9	17,8	13,7	22,6	14,5	15,2	17,2	17,0	16,7	16,7
N - SNC	14,2	16,2	21,9	23,1	14,0	14,2	22,6	26,5	24,6	21,9	16,1	19,2
R - Respiratorio	10,7	20,1	17,5	14,9	15,4	15,5	9,3	13,2	16,0	19,1	18,9	15,2
S - Organi di senso	8,1	4,9	5,3	7,1	7,2	4,9	4,8	6,6	5,6	5,6	7,9	6,5
M - Muscolo-scheletrico	6,4	7,7	5,0	4,8	6,0	6,8	7,7	5,8	3,6	3,1	5,5	5,4
B - Ematologici	5,4	4,9	5,9	4,5	5,3	4,7	4,5	4,6	4,9	4,3	4,5	4,8
H - Ormoni sistemici	3,8	3,3	2,5	2,7	4,1	2,5	2,1	2,7	2,8	2,7	2,4	3,1
D - Dermatologici	3,0	4,0	3,0	3,8	4,0	2,8	3,8	3,3	4,3	5,6	4,4	3,9
G - Genito-urinario e ormoni sessuali	2,8	2,0	2,6	2,2	2,5	2,6	2,6	2,1	2,0	2,2	2,2	2,4
J - Antimicrobici	1,3	0,8	1,3	1,8	0,7	1,4	1,0	1,3	0,8	1,4	1,5	1,2
L - Antineoplastici	0,4	0,6	0,7	0,5	0,5	0,3	0,2	0,6	0,7	0,4	0,7	0,5
V - Vari	0,2	0,5	0,1	0,5	3,4	0,4	4,2	0,1	0,1	0,1	0,9	1,0
P - Antiparassitari	0,0	0,1	0,1	0,1	0,3	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

* 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 2021 per I livello ATC

ATC I livello	Italia	Austria	Belgio	Francia	Germania	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	Gran Bretagna	Europa	EU10
L - Antineoplastici	42,8	55,7	59,6	50,5	37,8	52,2	42,9	49,9	41,3	45,5	45,7	46,1
J - Antimicrobici	15,6	15,4	7,8	10,4	21,8	10,2	18,8	17,0	12,8	14,3	16,1	15,2
B - Ematologici	12,7	8,6	9,6	9,9	10,0	4,9	5,7	6,3	12,8	6,4	9,0	9,1
N - SNC	9,7	7,7	6,4	13,8	15,6	18,7	13,8	9,2	9,6	7,7	10,7	10,8
A - Gastrointestinale	7,3	4,1	5,9	6,2	4,8	2,1	6,6	4,1	5,3	4,5	5,3	5,4
R - Respiratorio	3,0	0,9	2,3	0,9	1,1	2,2	3,4	4,5	1,2	9,0	3,5	3,8
C - Cardiovascolare	2,5	2,3	1,8	2,5	2,1	3,2	1,4	1,9	1,7	1,5	2,0	2,1
M - Muscolo-scheletrico	1,7	1,5	1,3	2,1	2,0	1,4	1,7	1,8	4,4	2,9	2,3	2,1
H - Ormoni sistemici	1,5	0,8	0,7	1,0	0,9	1,8	1,3	1,2	0,7	1,1	1,2	1,2
S - Organi di senso	1,2	1,6	3,3	0,5	1,6	2,6	2,2	2,9	8,8	5,5	2,6	2,6
V - Vari	0,7	0,6	0,6	0,5	1,2	0,3	0,6	0,2	0,8	0,5	0,6	0,6
D - Dermatologici	0,7	0,2	0,1	1,0	0,8	0,3	1,2	0,9	0,1	0,6	0,7	0,7
G - Genito-urinario e ormoni sessuali	0,5	0,6	0,5	0,6	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,5	0,4	0,4
P - Antiparassitari	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabella 1.9.4 Confronto internazionale della distribuzione percentuale del consumo ospedaliero 2021 per I livello ATC

ATC I livello	Italia	Austria	Belgio	Francia	Germania	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	Gran Bretagna	Europa	EU10
N - SNC	25,1	25,5	37,2	33,3	20,0	27,0	13,1	22,9	38,2	19,7	19,1	24,1
B - Ematologici	24,0	4,7	4,3	4,2	3,3	6,3	1,9	2,8	5,0	4,5	6,1	7,4
A - Gastrointestinale	17,6	13,2	11,2	14,4	14,2	17,2	6,6	7,5	17,0	13,2	12,2	13,8
C - Cardiovascolare	10,5	12,1	8,1	7,9	9,7	13,3	5,1	6,2	8,4	5,7	8,7	8,4
L - Antineoplastici	4,9	0,6	3,2	0,7	0,3	2,9	8,8	3,4	1,1	4,5	3,7	2,8
J - Antimicrobici	4,7	3,9	4,6	3,5	2,9	6,2	7,4	6,7	6,4	7,1	8,3	4,9
S - Organi di senso	3,4	9,8	11,1	8,3	9,9	7,9	9,4	19,4	5,4	17,3	8,4	10,9
R - Respiratorio	2,8	13,4	11,1	12,4	11,8	6,4	28,8	15,9	6,3	13,4	9,6	11,2
D - Dermatologici	2,6	5,6	3,6	8,4	10,9	3,7	13,5	10,2	2,6	7,1	14,7	7,6
H - Ormoni sistemici	1,5	2,0	1,4	1,9	1,7	2,8	1,8	2,0	5,4	3,0	2,2	2,1
M - Muscolo-scheletrico	1,1	6,3	2,6	1,8	4,4	4,6	1,3	2,2	2,1	1,7	2,2	2,5
V - Vari	1,0	1,8	0,6	2,4	10,2	0,3	1,5	0,2	0,8	1,1	4,0	3,3
G - Genito-urinario e ormoni sessuali	0,6	1,0	0,9	0,9	0,6	1,2	0,8	0,5	1,1	1,5	0,8	0,9
P - Antiparassitari	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1

Tabella 1.9.5 Confronto internazionale dei primi 20 principi attivi in Italia: rango per spesa territoriale* 2021

Principio attivo	Italia	Austria	Francia	Germania	Belgio	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	Gran Bretagna	Europa
paracetamolo	1	152	3	254	4	28	14	10	15	24	5
colecalfiferolo	2	92	87	77	24	11	56	62	86	51	23
pantoprazolo	3	41	60	59	7	19	30	28	462	344	20
atorvastatina	4	36	35	120	18	9	6	1	81	1	4
diclofenac	5	27	62	38	23	6	22	67	73	90	11
ibuprofene	6	43	89	35	27	5	9	25	48	106	8
bisoprololo	7	75	49	207	74	7	33	88	196	73	43
amoxicillina/acido clavulanico	8	133	82	149	89	45	37	80	605	338	57
esomeprazolo	9	140	24	293	122	117	21	19	125	100	52
ketoprofene	10	914	219	1.808	442	33	360	602	417	574	153
beclometasone/formoterolo	11	60	66	34	20	32		26	93	4	12
omeprazolo	12	307	98	186	17	26	35	13	69	19	33
lansoprazolo	13	281	155	1.257	414	682	134	86	464	43	123
enoxaparina	14	46	26	58	30	4	38	6	356	120	18
fluticasone furoato/vilanterolo	15	319	103	162	21		44	47	287	52	71
alprazolam	16	478	260	1.146	38	154	45	132	545	978	179
ramipril	17	167	114	169	173	14	96	139	353	44	79
mesalazina	18	109	132	88	98	38	42	42	34	17	40
acido acetilsalicilico	19	162	67	156	76	12	27	93	239	80	51
lorazepam	20	503	533	607	121	282	92	133	870	217	263

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

Tabella 1.9.6 Confronto internazionale dei primi 20 principi attivi in Italia: rango per consumo territoriale* 2021

Principio attivo	Italia	Austria	Francia	Germania	Belgio	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	Gran Bretagna	Europa
acido acetilsalicilico	1	5	4	3	2	2	8	7	14	19	5
metformina	2	10	3	11	5	1	3	8	2	3	4
levotiroxina	3	4	5	2	6	6	10	5	12	8	6
bisoprololo	4	8	8	7	7	7	11	13	27	15	8
pantoprazolo	5	6	18	8	4	14	9	38	129	159	13
diclofenac	6	2	6	6	9	4	7	15	31	54	7
atorvastatina	7	13	7	16	10	11	4	9	7	6	10
paracetamolo	8	12	1	28	1	17	2	1	1	2	2
furosemide	9	35	15	111	101	56	15	23	32	39	25
ramipril	10	36	20	4	99	12	41	52	55	11	15
nafazolina	11	46		1.235	419	634		265	233	129	11
ketoprofene	12	446	72	934	206	30	548	187	181	300	51
salbutamolo	13	15	2	9	12	27	13	3	13	1	3
ibuprofene	14	11	9	5	8	10	5	4	10	24	9
omeprazolo	15	186	17	34	14	35	14	2	5	7	12
amlodipina	16	18	29	14	23	23	36	26	9	9	14
lansoprazolo	17	169	73	561	285	514	75	103	269	13	46
esomeprazolo	18	60	12	97	36	41	16	45	48	100	33
simvastatina	19	29	59	19	13	72	12	10	33	21	21
alprazolam	20	91	13	497	16	122	6	17	198	683	42

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

Tabella 1.9.7 Confronto internazionale dei primi 20 principi attivi in Italia: rango per spesa ospedaliera 2021

Principio attivo	Italia	Austria	Francia	Germania	Belgio	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	Gran Bretagna	Europa
pembrolizumab	1	1	1	1	1	2	2	1	2	5	1
lenalidomide	2	156	5	202	3	7	6	4	144	8	5
nivolumab	3	4	3	6	2	3	5	10	6	19	2
adalimumab	4	163	412	120	245	59	21	2	327	1	6
epoetina alfa	5	220	113	150	57	147	263	90	1.008	125	50
ibrutinib	6	288	304	293	6	11	7	3	326	13	14
immunoglobulina base	7	8	4	2	7	30	1	9	3	7	3
sofosbuvir/velpatasvir	8	600	226	354	56	14	93	11	77	18	21
daratumumab	9	3	2	8	8	25	13	7	4	17	4
rivaroxaban	10	164	189	140	237	141	695	418	293	211	56
apixaban	11	151	103	106	204	279	553	376	126	133	54
palbociclib	12	414	351	321	9	20	32	17	424	14	24
trastuzumab	13	7	13	29	11	13	8	14	9	24	10
dimetilfumarato	14	760	920	667	834	6	31	35	984	16	37
enzalutamide	15	214	345	299	18	4	17	29	300	10	18
pertuzumab	16	11	14	16	14	5	9	15	19	36	12
glecaprevir/pibrentasvir	17	720	199	409	59	9	80	33	562	90	45
enoxaparina sodica	18	14	16	12	51	16	60	84	172	42	20
epoetina zeta	19	128	165	887			358	429	102	421	125
bictegravir/emtricitabine/ tenofovir alafenamide	20	589	151	513	190		34	5	256	55	27

Tabella 1.9.8 Confronto internazionale dei primi 20 principi attivi in Italia: rango per consumi ospedalieri 2021

Principio attivo	Italia	Austria	Francia	Germania	Belgio	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	Gran Bretagna	Europa
apixaban	1	48	25	56	82	168	260	152	31	37	9
quetiapina	2	14	121	49	30	11	59	25	70	122	22
rivaroxaban	3	148	153	160	167	97	439	282	194	110	29
dabigatran	4	221	293	390	200	161	649	334	286	474	43
clopidogrel	5	123	147	124	114	133	253	162	142	79	35
ranolazina	6	381		327		1.462	991	592		311	79
edoxaban	7	186		265	203		598	392	360	244	104
lidocaina	8	7	5	14	1	8	12	88	1	90	8
metformina/sitagliptin	9	207	361	319	813	1.115		603	569	1.358	127
enoxaparina	10	9	15	62	22	7	29	27	173	41	24
pantoprazolo	11	5	11	10	7	1	27	50	146	335	14
furosemide	12	18	12	46	79	4	24	18	13	44	19
ticagrelor	13	288	333	275	266	216	334	372	205	196	118
olanzapina	14	146	127	132	73	55	123	75	60	162	77
metadone	15	1.087	124	572	574	39	151	57	63	172	91
carbidopa/levodopa	16	299	41	150	4	61	82	9	180	53	41
sevoflurane	17	4	3	13	2	12	17	8	8	17	7
ivabradina	18	376	379	380	469	527	544	384	674	383	165
dapagliflozin/metformin	19	430	1.420	794	1.307	885	1.035	873	1.159	1.704	191
paracetamolo	20	6	2	20	3	3	7	2	2	2	3

Farmaci a brevetto scaduto e biosimilari

In Italia si registra ancora una bassa incidenza della spesa per i farmaci equivalenti rispetto agli altri Paesi europei risultando, con una percentuale del 41,1%, terz'ultima nel ranking dei 10 Paesi. La percentuale media di spesa territoriale per i farmaci equivalenti nei Paesi analizzati è pari al 48,5% (media Europa: 48,1%) ed oscilla tra il 33,8% del Belgio e il 67,9% della Polonia (Figura 1.9.7); mentre la percentuale dei consumi oscilla tra il 49,7% del Belgio e l'82,7% della Germania (Figura 1.9.8) con l'Italia che si posiziona, analogamente alla spesa, in terz'ultima posizione con un'incidenza degli equivalenti del 52,7%.

È stata analizzata anche la penetrazione dei farmaci biosimilari in termini di spesa e consumo (Figure 1.9.9 e 1.9.10). L'Italia è al 2° e 1° posto nell'incidenza, rispettivamente, della spesa e del consumo di farmaci biosimilari. La Figura 1.9.11 illustra la penetrazione del biosimilare in termini di spesa e dei consumi per singola molecola. Tra i Paesi analizzati, la più alta percentuale di consumo di farmaci biosimilari si registra per infliximab, rituximab, trastuzumab, filgrastim e pegfilgrastim. Basse percentuali di penetrazione del biosimilare si osservano in tutti i Paesi per le insuline e per teriparatide.

La Figura 1.9.12 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 e l'insulina aspart presentano nella maggior parte dei 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 ha 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 simile 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.

Figura 1.9.7 Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa farmaceutica territoriale 2021 per i farmaci a brevetto scaduto

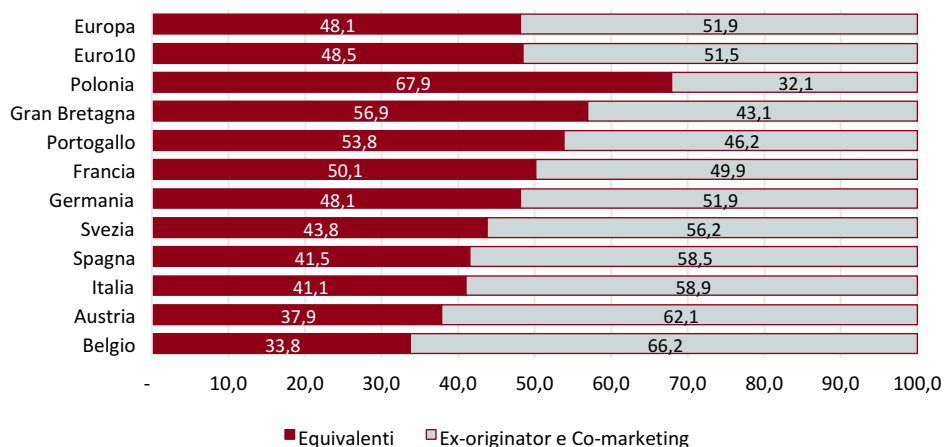


Figura 1.9.8 Confronto internazionale della distribuzione percentuale del consumo territoriale 2021 per i farmaci a brevetto scaduto

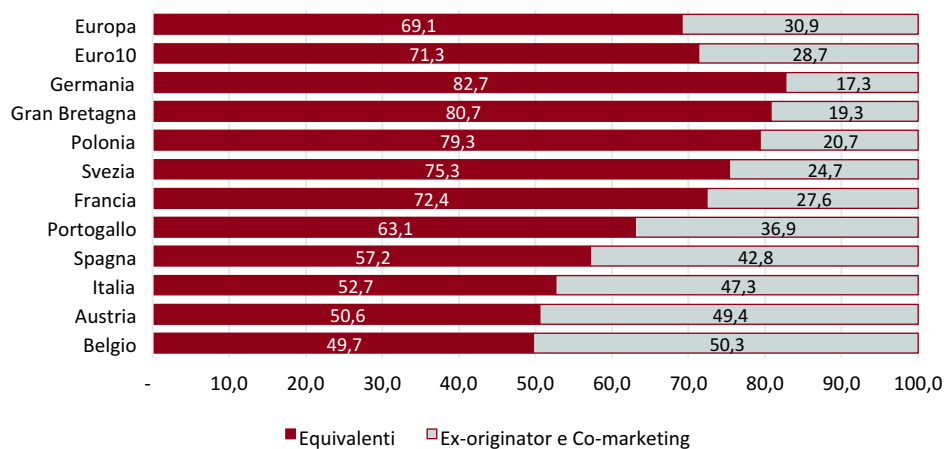


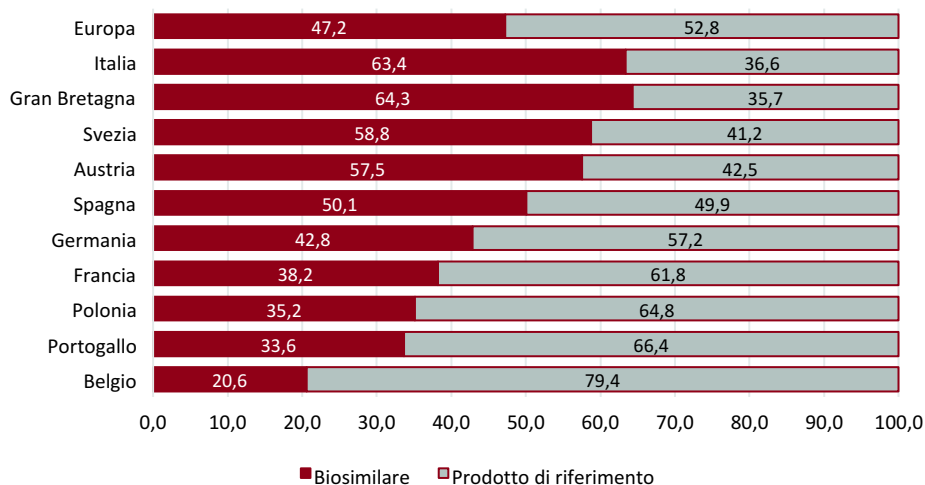
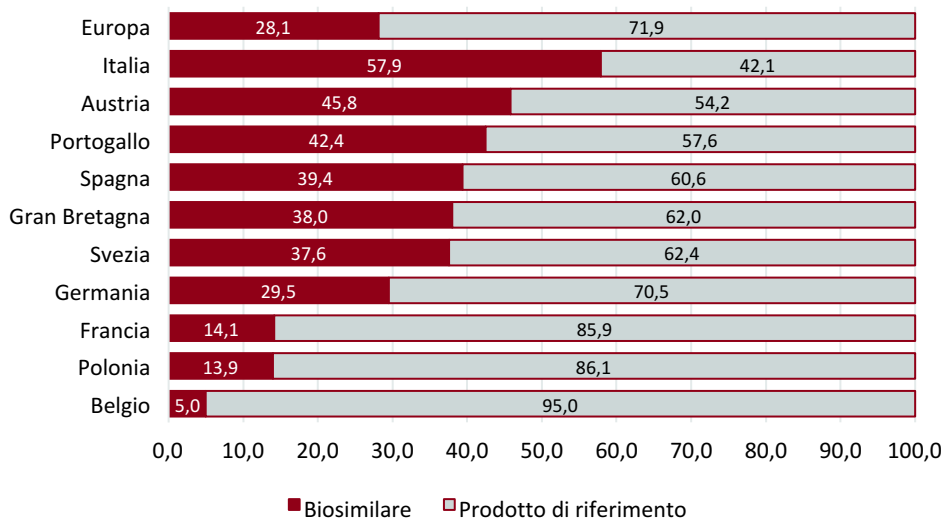
Figura 1.9.9 Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa dei farmaci biosimilari 2021**Figura 1.9.10** Confronto internazionale della distribuzione percentuale dei consumi dei farmaci biosimilari 2021

Figura 1.9.11 Distribuzione percentuale dei consumi (Standard Unit) dei biosimilari per Paese e per molecola (anno 2021)

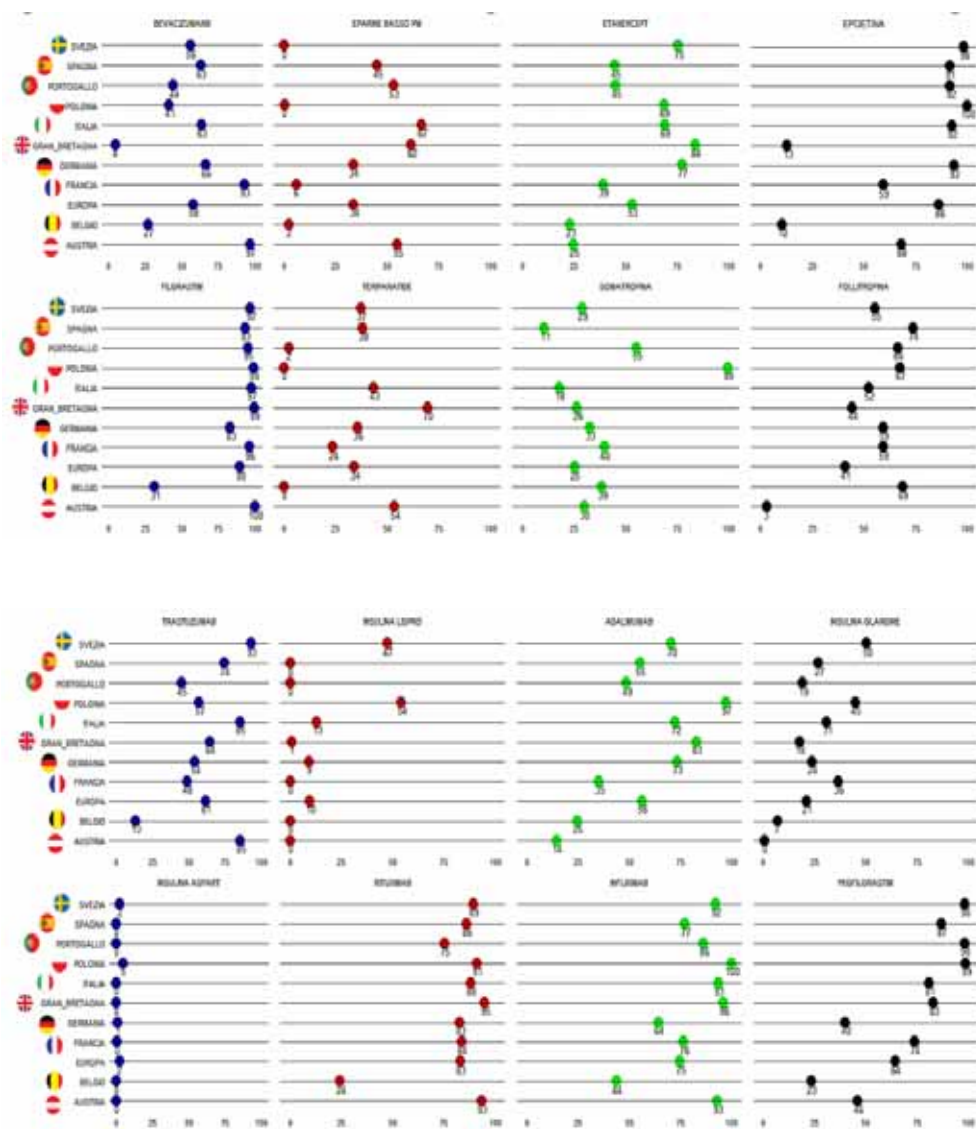
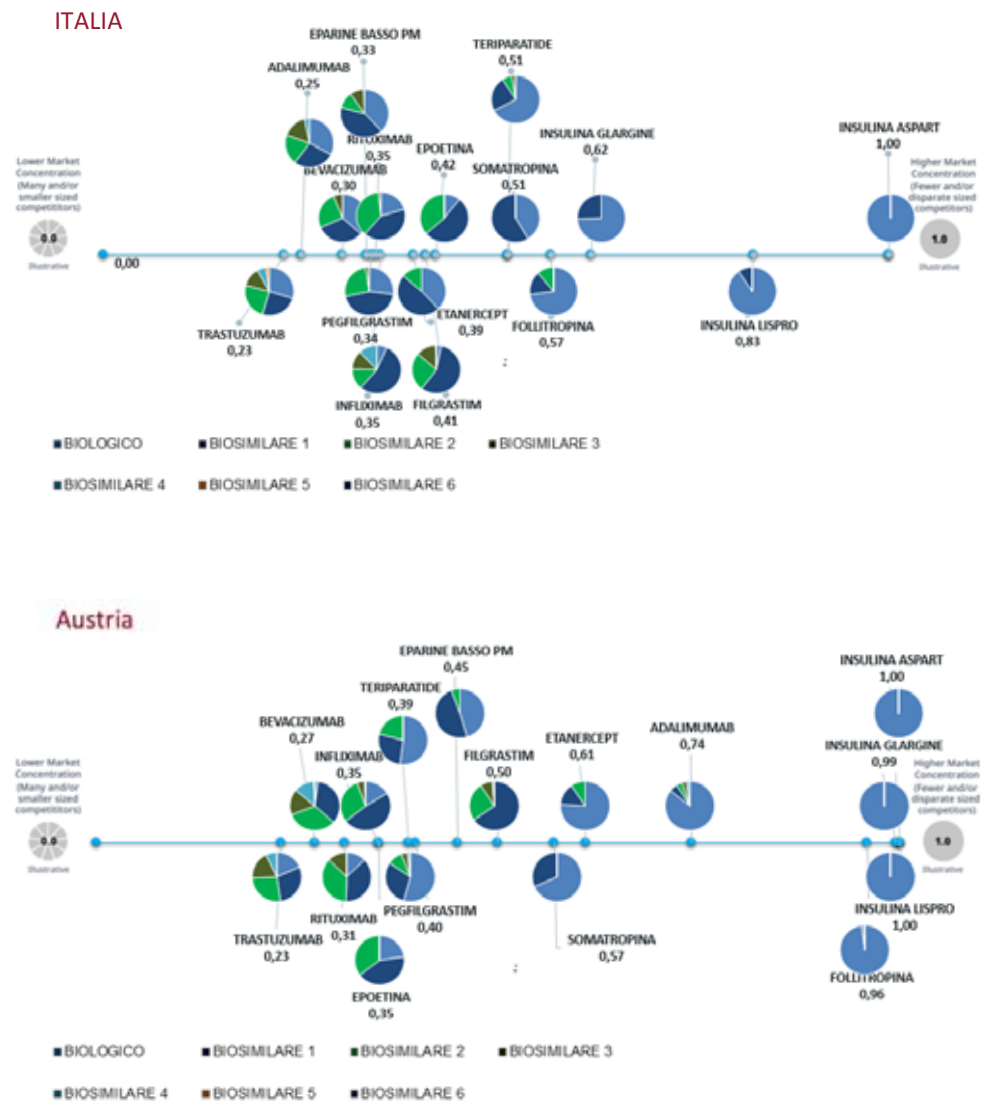
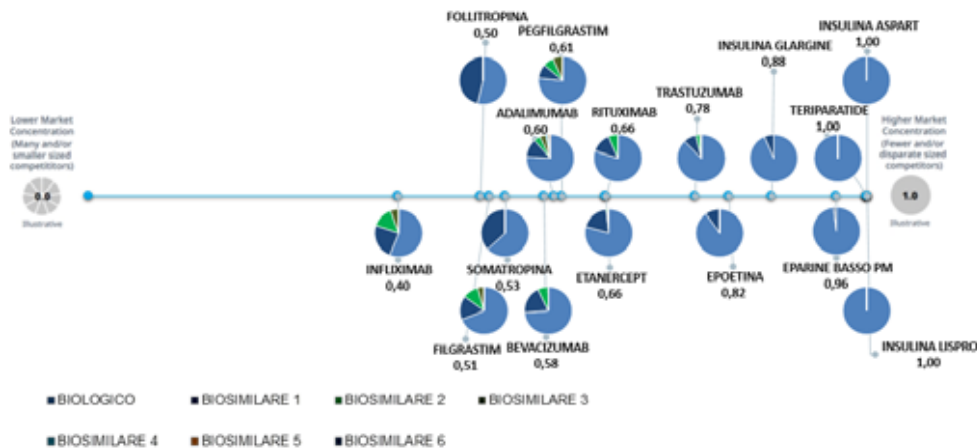


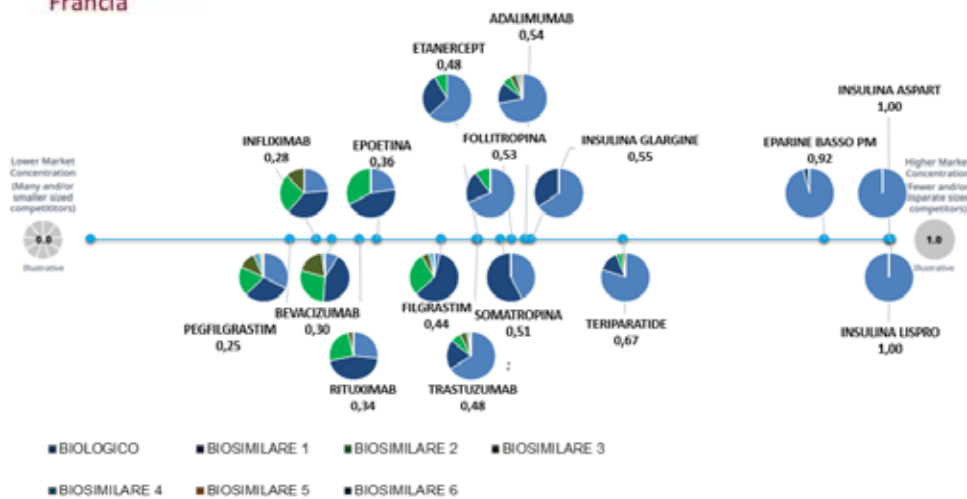
Figura 1.9.12 Farmaci biologici a brevetto scaduto: indice di Herfindhal-Hirschman (HHI) e quote di mercato per competitor per Paese (anno 2021)



Belgio



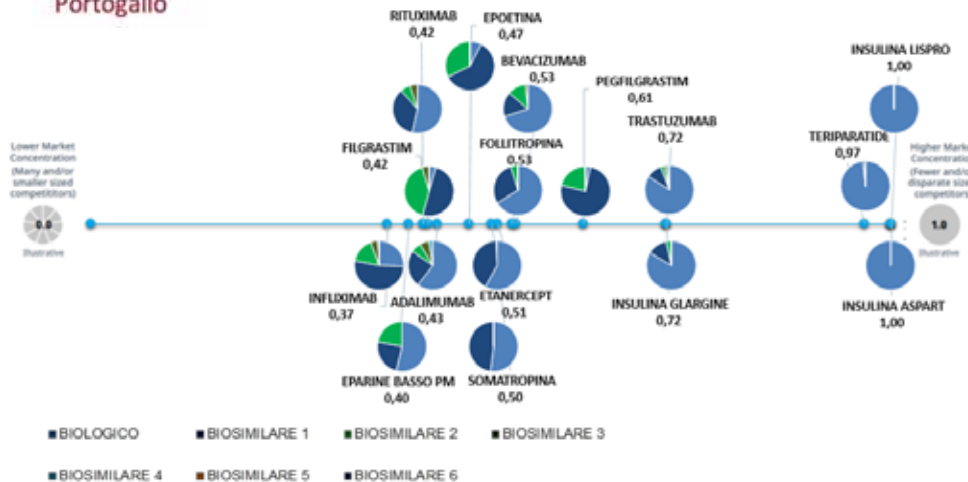
Francia



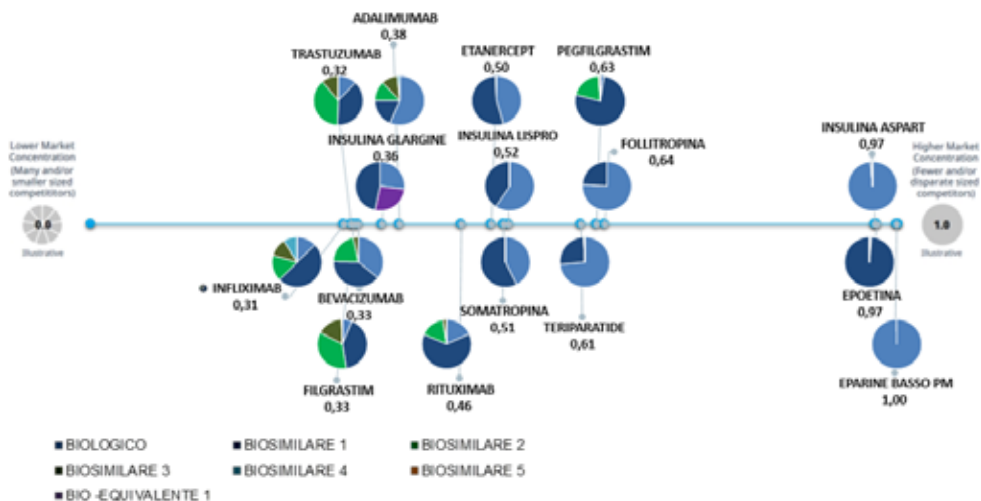
Polonia



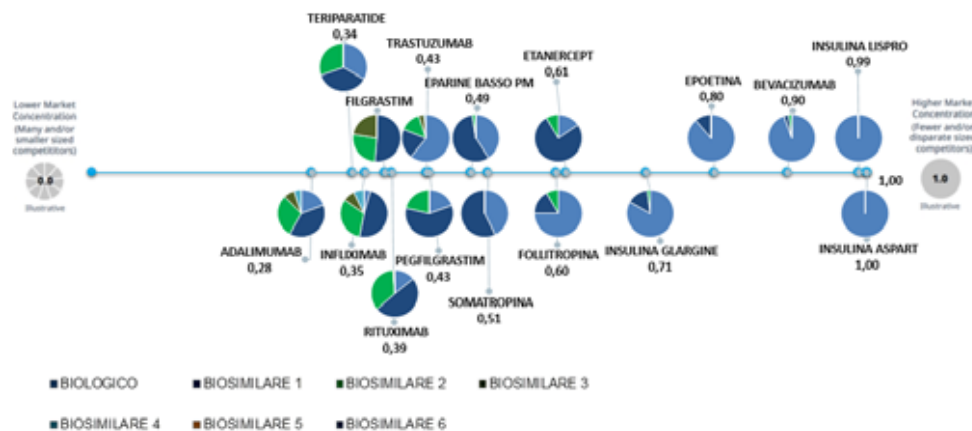
Portogallo



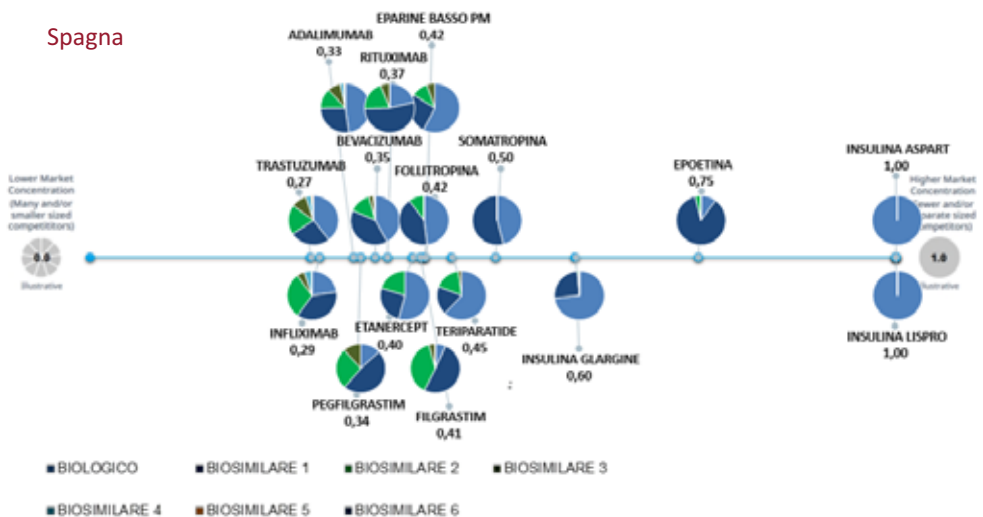
Svezia



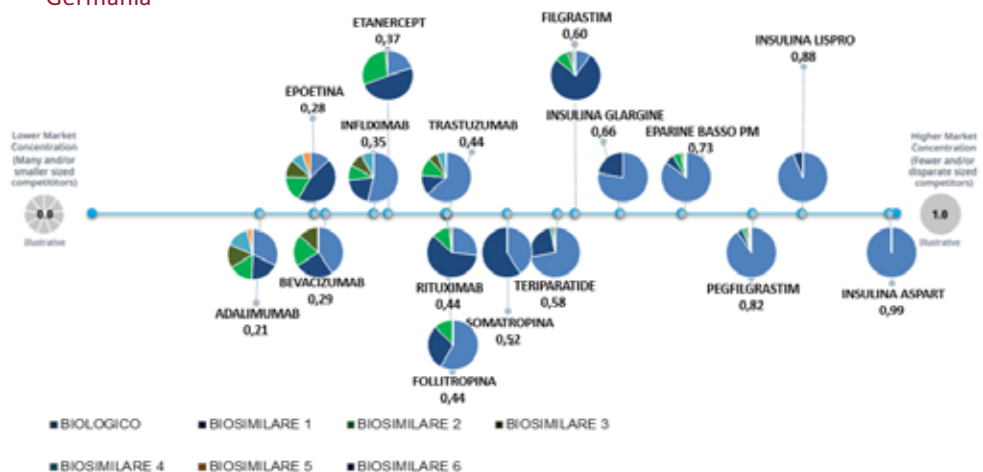
Gran Bretagna



Spagna



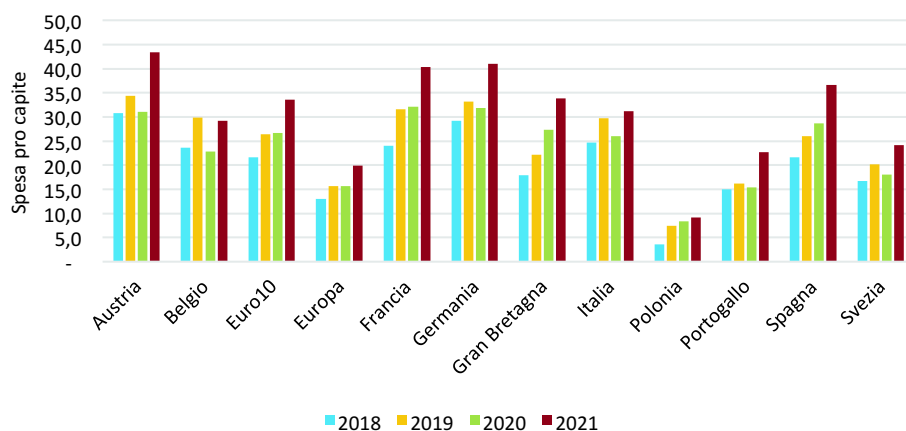
Germania



Farmaci orfani

L'Italia, con 31,2 euro *pro capite*, risulta al 6° posto per la spesa dei farmaci orfani, dopo Austria (43,4 euro), Germania (41,0 euro), Francia (40,3 euro), Spagna (36,7 euro) e Gran Bretagna (33,9 euro). Tutti i Paesi, dopo la riduzione registrata nel 2020, mostrano un aumento della spesa dei farmaci orfani rispetto all'anno precedente, più marcata per il Portogallo e per l'Austria con una variazione uguale o superiore al 40% (Figura 1.9.13).

Figura 1.9.13 Andamento della spesa *pro capite* per farmaci orfani nel periodo 2018-2021



Confronto sui prezzi

Le Figure 1.9.14 e 1.9.15 mostrano il confronto del prezzo a realizzo industria medio ponderato per i consumi 2021, relativo distintamente ai medicinali dispensati dalle farmacie territoriali e ai medicinali erogati in ambito ospedaliero. La Figura 1.9.16 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 e sul totale della spesa rilevata in Italia. 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 1.9.14 evidenzia che tutti i Paesi

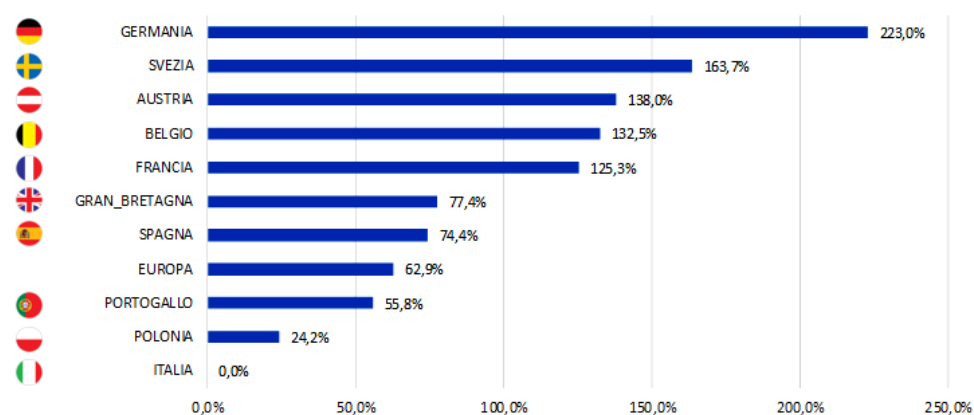
considerati presentano prezzi medi superiori a quelli italiani, con un range variabile tra la minima differenza del +24,2% con la Polonia, a quella massima del +223,0% con la Germania. In media in Europa i prezzi sono superiori rispetto a quelli applicati in Italia del 62,9%. Diversa è la situazione se osserviamo i farmaci ospedalieri per i quali Belgio, Francia, Portogallo e Germania presentano prezzi inferiori a quelli applicati in Italia, con differenze che oscillano tra il -50,6% della Germania e il -27,0% del Belgio. L'Italia ha prezzi inferiori rispetto a Svezia (+740,2%), Gran Bretagna (+343,6%), Austria (+252,4%), Polonia (+244,3%) e Spagna (+4,3%) (Figura 1.9.15). Se consideriamo la media Europea, i prezzi in ambito ospedaliero sono superiori a quelli applicati in Italia dell'82,7% sul paniere in comune. 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 (+113,4%), Belgio (+83,8%), Svezia (+53,8), Austria (+28,5%), Gran Bretagna (+13,7%) e Spagna (+6,6%), mentre hanno prezzi inferiori all'Italia: Francia (-20,8%), Portogallo (-35,6%) e Polonia (-37,5%) (Figura 1.9.16). Se consideriamo la media Europea i prezzi sia in ambito territoriale che ospedaliero sono superiori a quelli applicati in Italia del 54,4%. 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 (69%), mentre quella minima in Germania (25%). 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.

È stata condotta un'analisi sull'andamento nel periodo 2014-2021 dei prezzi in Italia rispetto agli altri Paesi distintamente nel mercato dei farmaci coperti da brevetto e dei farmaci a brevetto scaduto (Figura 1.9.17). Sono state raccolte le informazioni relative ai 10 Paesi (EU 10) inclusi nell'analisi sulla protezione brevettuale, sulla spesa e sui consumi a livello di singola confezione. Sono stati inclusi nell'analisi i soli prodotti che presentavano la medesima copertura brevettuale nei vari Paesi e che risultavano movimentati in Italia. Al fine di raffrontare il prezzo in Italia rispetto a quello della media dei Paesi considerati è stato calcolato un indice annuale di confronto tra i prezzi medi in Italia e i prezzi medi EU10 distintamente per i farmaci con copertura brevettuale e i farmaci non più coperti. Si osserva come il prezzo in Italia dei farmaci a brevetto scaduto sia del 30,6% inferiore alla media EU10 nel 2014 e del 36,1% inferiore nel 2021, evidenziando come nel periodo considerato i prezzi dei farmaci a brevetto scaduto si siano ulteriormente ridotti rispetto alla media EU10. Se consideriamo, invece, il mercato dei farmaci coperti da brevetto, si evidenzia come fino all'anno 2018 i prezzi in Italia erano al di sotto della media EU10, mentre dal 2019 i prezzi in Italia sono lievemente superiori alla media EU10 (+8,4% nel 2021).

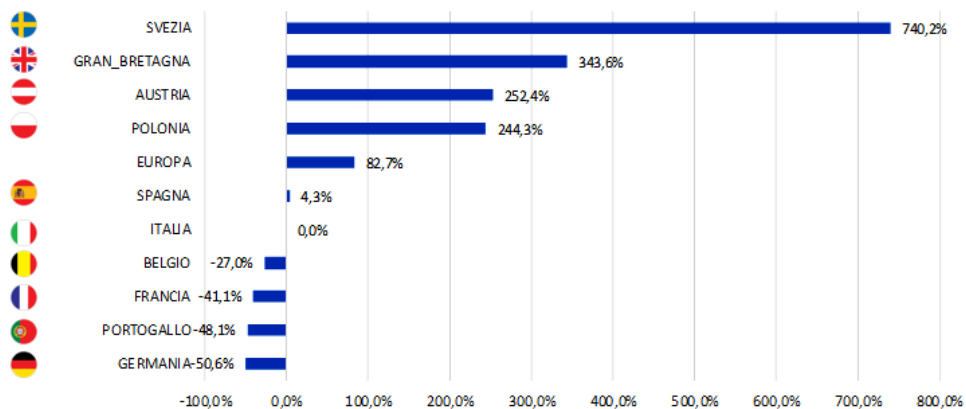
È stato, infine, condotto un confronto dei prezzi in Italia rispetto alla media EU10 in base alla data di lancio dei prodotti. Dopo aver unito i dati dei 10 paesi (EU10) per prodotto e confezione si sono classificate le confezioni sulla base della prima data di inizio commercializzazione in Europa (10 Paesi). L'analisi è stata svolta per anno di lancio confrontando il prezzo medio in Italia con il prezzo medio europeo selezionando le confezioni consumate in Italia ed almeno in un altro dei 9 Paesi europei. Per il confronto è stato utilizzato il prezzo medio negli otto anni che vanno dal 2014 al 2021. Qualora un

prodotto sia in commercio per un periodo inferiore, si applicherà la media dei prezzi per gli anni in commercio. All'aumentare degli anni dalla prima immissione in commercio e un prezzo medio in Italia inferiore a quello dei 9 Paesi per ogni anno di lancio considerato (Figura 1.9.18a). Calcolando un indice di confronto tra i prezzi medi in Italia e i prezzi medi nei nove Paesi si nota come la differenza aumenti al crescere degli anni dalla prima immissione in commercio (Figura 1.9.18b).

Figura 1.9.14 Confronto internazionale del prezzo dei farmaci nel 2021 (prezzi a realizzo industria): assistenza territoriale

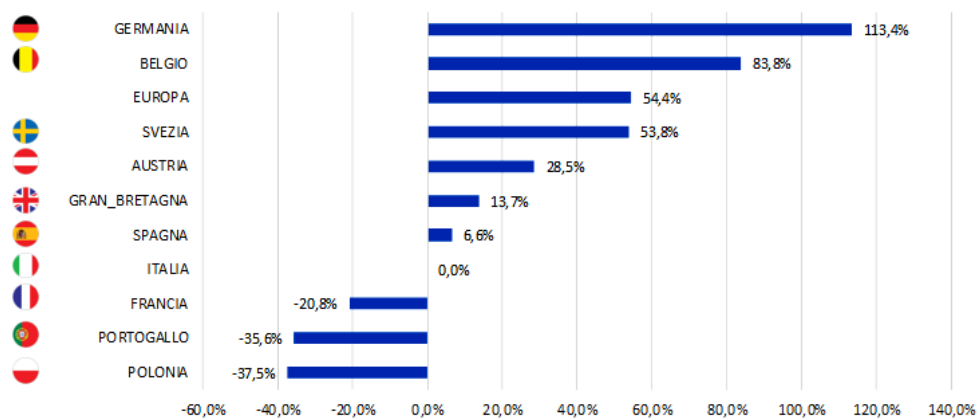


Copertura a valori (%) della spesa del Paese	Germania	Svezia	Austria	Belgio	Francia	Gran Bretagna	Spagna	Europa	Portogallo	Polonia	Italia
Copertura a valori (%) della spesa del Paese	6	15	27	19	29	32	44	26	39	20	100
Copertura a valori (%) della spesa dell'Italia	26	15	23	22	23	18	30	100	24	20	100

Figura 1.9.15 Confronto internazionale del prezzo dei farmaci nel 2021 (prezzi a realizzo industria): assistenza ospedaliera*

Copertura a valori (%) della spesa del Paese	Svezia	Gran Bretagna	Austria	Polonia	Europa	Spagna	Belgio	Francia	Portogallo	Germania	Italia
Copertura a valori (%) della spesa del Paese	62	32	62	50	67	86	85	75	80	61	100
Copertura a valori (%) della spesa dell'Italia	38	44	42	32	100	70	67	70	63	73	100

Figura 1.9.16 Confronto internazionale del prezzo dei farmaci nel 2021 (prezzi a realizzo industria): assistenza territoriale ed ospedaliera



Copertura a valori (%) della spesa del Paese	Germania	Belgio	Europa	Svezia	Austria	Gran Bretagna	Spagna	Francia	Portogallo	Polonia	Italia
Copertura a valori (%) della spesa del Paese	25	57	45	33	44	34	69	50	57	30	100
Copertura a valori (%) della spesa dell'Italia	65	58	100	32	38	37	64	60	56	29	100

Figura 1.9.17 Confronto internazionale del prezzo dei farmaci a brevetto scaduto e coperti da brevetto tra il 2014 e il 2021 (prezzi a realizzo industria): assistenza territoriale ed ospedaliera

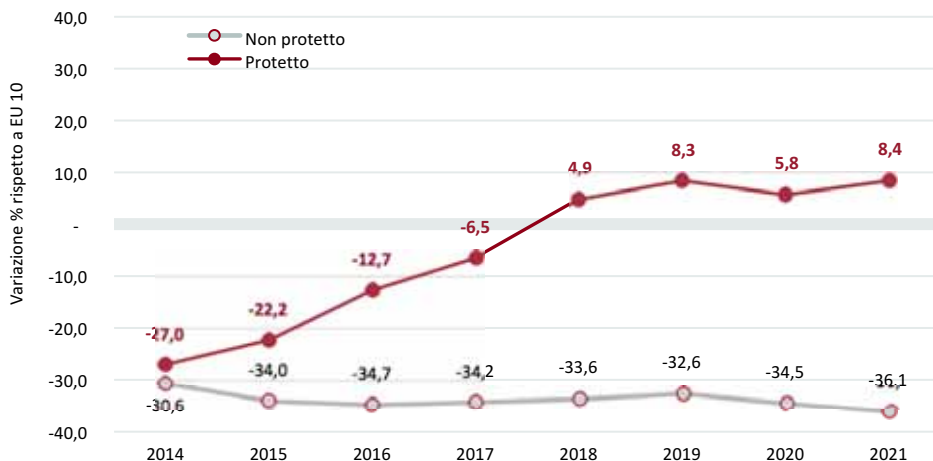
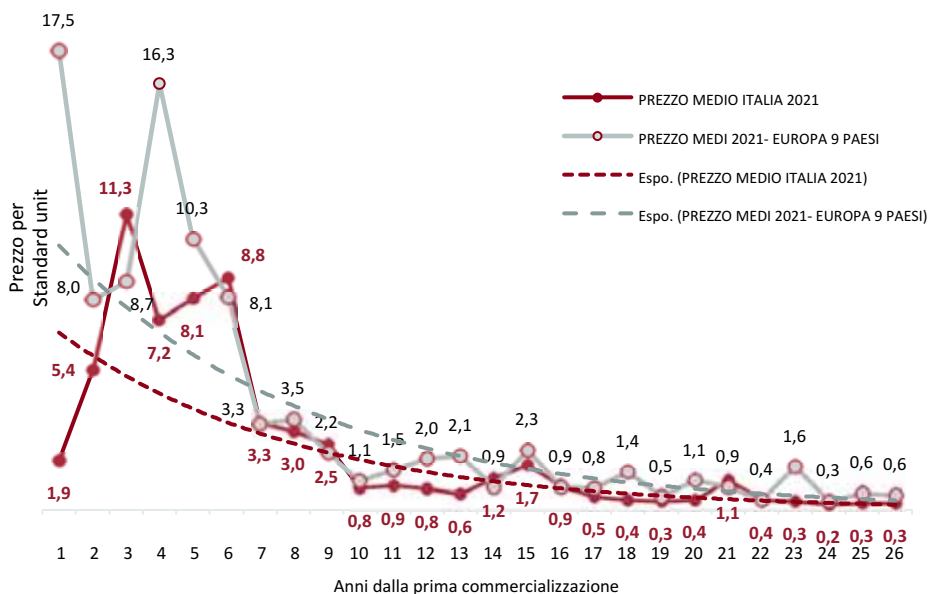
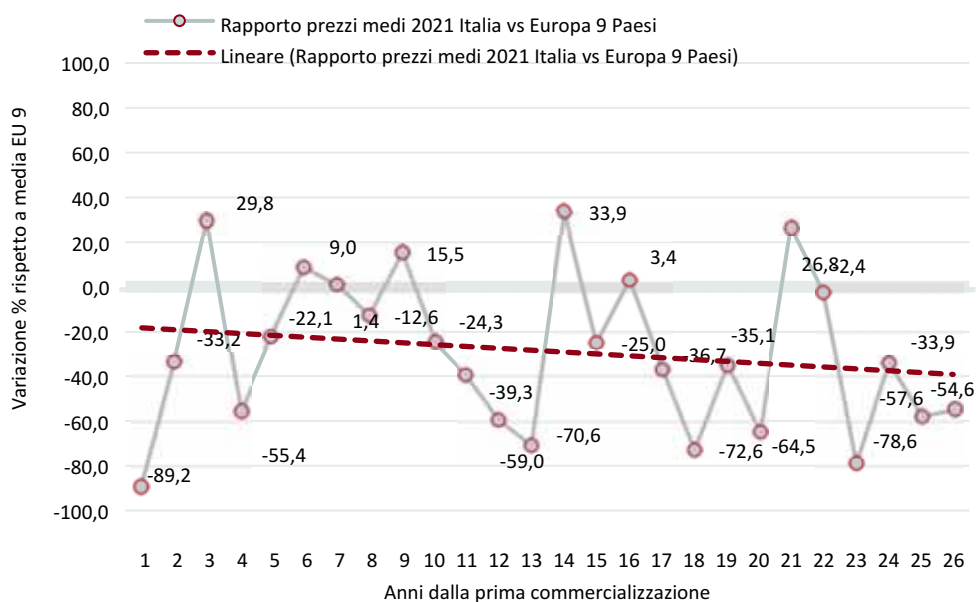


Figura 1.9.18 Confronto internazionale del prezzo medio calcolato su 8 anni (2014-2021), per i farmaci aventi il medesimo anno di lancio (prezzi a realizzo industria): assistenza territoriale ed ospedaliera

a) confronto sul prezzo unitario



b) rapporto tra prezzo in Italia e in EU9

**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

Sezione 2

Analisi di dettaglio della spesa e del consumo dei farmaci

**L'uso dei
Farmaci
in Italia**

Rapporto Nazionale
Anno 2021

2.1 Farmaci a brevetto scaduto e biosimilari

Farmaci a brevetto scaduto in regime di assistenza convenzionata

Nel 2021 i farmaci a brevetto scaduto hanno costituito il 69,8% della spesa e l'86,0% 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 21,0% della spesa e il 29,6% dei consumi (Figure 2.1.1 e 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 tre 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 114,98 euro nel 2021, in aumento del 3,4% rispetto al 2020, e con un aumento dell'incidenza percentuale sul totale della spesa, che è passata dal 67,8% del 2020 al 69,8% del 2021. Considerando gli ultimi due anni, la percentuale di spesa dei farmaci equivalenti si è mantenuta pressoché stabile, passando dal 30,2% al 30,1% (Tabella 2.1.1). Le Regioni del Sud (71,2%) e del Centro (70,9%) presentano la maggiore incidenza di spesa dei farmaci a brevetto scaduto, sia rispetto alle Regioni del Nord (68,2%), che rispetto alla media italiana (69,8%), infatti il valore più basso si è registrato nella PA di Bolzano (79,46 euro), mentre quello più alto in Campania (146,30 euro). L'andamento è opposto se si considera la percentuale di spesa dei farmaci equivalenti avendo le Regioni del Nord incidenza maggiore (38,9%), rispetto al Centro (27,6%) e al Sud (21,8%).

Nel 2021, per i farmaci a brevetto scaduto, si sono consumate 974,2 dosi giornaliere ogni 1000 abitanti, in aumento di oltre il 4% rispetto all'anno precedente, corrispondente all'86,0% delle DDD totali. Rimane stabile, invece, la percentuale di utilizzo dei farmaci equivalenti, che nel 2021 è stata pari al 34,4% (Tabella 2.1.2). Le Regioni del Nord consumano una percentuale maggiore di equivalenti (43,8%), rispetto a quelle del Centro (32,4%) e del Sud (24,3%), infatti il valore maggiore si è registrato nella PA di Trento (48,8%), mentre quello più basso in Basilicata (20,8%).

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 (19-20%), contrariamente alla PA di Trento e alla Lombardia per le quali si registrano i valori più alti (43%).

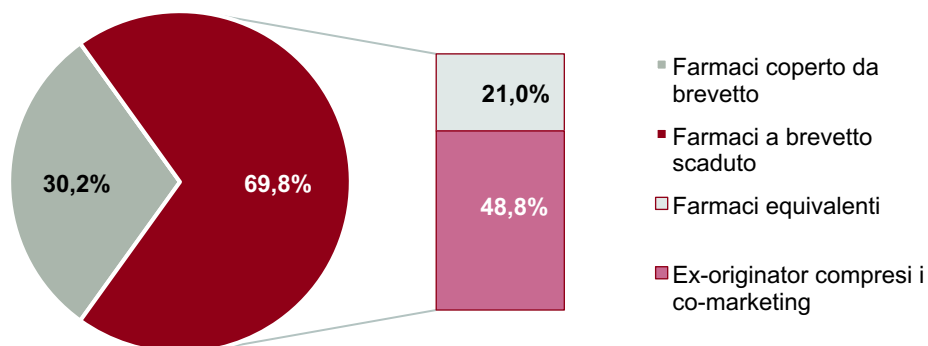
Le tre categorie terapeutiche che presentano una maggiore incidenza di spesa per i farmaci a brevetto scaduto (Tabella 2.1.3) sono rappresentate dai farmaci del sistema cardiovascolare (93,8%), dai farmaci attivi sul sistema genito-urinario (92,1%) e dagli antifettivi per uso sistemico (88,1%). Per la categoria dei vari (V), dei farmaci del sistema nervoso centrale (N), dei farmaci attivi sul tratto gastrointestinale e sul metabolismo (A) e degli oncologici e immunosoppressori (L), si registrano le percentuali maggiori di spesa per gli equivalenti, rispettivamente pari a 86,7%, 40,8%, 39,3% e 34,3%.

Analizzando i consumi, i farmaci attivi sul sistema cardiovascolare (96,2%), quelli attivi sul sistema genito-urinario (94,2%) e gli antifettivi per uso sistemico (93,2%) confermano il trend evidenziato per la spesa. La categoria degli ormoni sistemici, esclusi gli ormoni sessuali e le insuline (H), invece, presenta un'incidenza maggiore di consumo (84,2%), rispetto a quella di spesa (46,7%). Le categorie che registrano la maggiore

incidenza di consumo dei farmaci equivalenti sono invece rappresentate dall'ATC V (93,5%), N (47,5%), L (44,6%), C (37,1%) e A (35,7%).

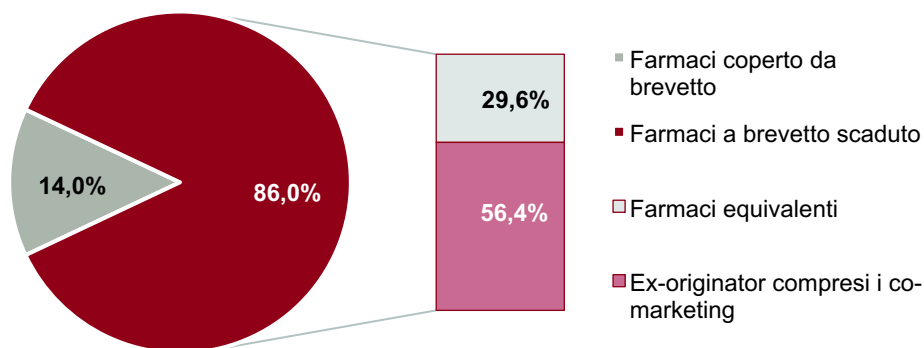
Tra i primi 20 principi attivi di classe A-SSN per spesa a brevetto scaduto, più della metà afferisce alla categoria cardiovascolare, seguita dai farmaci attivi sull'apparato gastrointestinale e sul metabolismo (Tabella 2.1.4). Nel 2021 l'atorvastatina si conferma il principio attivo a maggior impatto di spesa, con un valore in termini assoluti pari a 273,7 milioni, in aumento del 2,1% rispetto all'anno precedente, e un'incidenza percentuale di equivalenti pari al 37,7%, seguita da pantoprazolo (260,5 milioni di euro) e colecalciferolo (242,6 milioni). I principi attivi che presentano la maggiore incidenza di spesa dei farmaci equivalenti sono rappresentati dal lansoprazolo (70,9%) e dal pantoprazolo (56,4%). Molto bassa risulta essere invece l'incidenza di spesa degli equivalenti per l'associazione olmesartan/amlodipina (16,2%), per amoxicillina/acido clavulanico (17,8%) e per il colecalciferolo (19,9%); quest'ultimo, insieme all'associazione olmesartan/amlodipina, registra nel 2021 il maggior incremento di spesa, rispettivamente +20,5% e +11,6%, presentando una spesa di 242,6 e 77,7 milioni di euro. Se si prendono in considerazione i consumi, il colecalciferolo registra i valori più elevati (114,9 DDD/1000 abitanti *die*), seguono tre principi attivi che si riferiscono al sistema cardiovascolare e tre al sistema gastrointestinale e metabolismo, rispettivamente: ramipril (62,4 DDD/1000 abitanti *die*), atorvastatina (50,2 DDD/1000 abitanti *die*), amlodipina (28,1 DDD/1000 abitanti *die*) per il sistema cardiovascolare; pantoprazolo (27,5 DDD/1000 abitanti *die*), metformina (23,0 DDD/1000 abitanti *die*) e omeprazolo (17,6 DDD/1000 abitanti *die*) per il sistema gastrointestinale.

Figura 2.1.1 Spesa dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN distinti per copertura brevettuale nell'anno 2021



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 2021



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 2011-2021

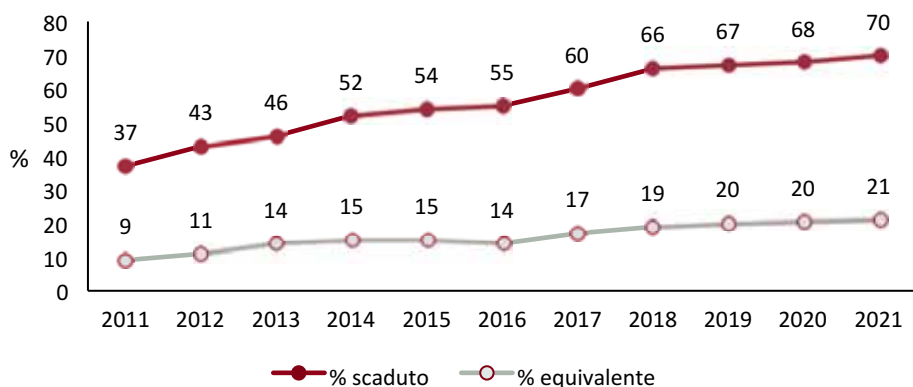


Tabella 2.1.1 Spesa convenzionata regionale dei farmaci a brevetto scaduto* di classe A-SSN: confronto 2021-2020

Regione	Spesa <i>pro capite</i> (euro)		% sul totale della spesa		% spesa equivalente**	
	2020	2021	2020	2021	2020	2021
Piemonte	94,75	98,02	68,5	70,9	37,1	37,4
Valle d'Aosta	88,77	90,51	67,1	69,7	36,3	36,5
Lombardia	106,55	110,43	60,2	62,1	42,3	42,5
PA Bolzano	77,08	79,46	67,3	70,0	36,6	36,5
PA Trento	96,97	101,34	71,3	73,8	43,4	43,4
Veneto	91,98	95,09	70,0	72,4	35,9	35,6
Friuli VG	98,02	101,85	67,5	70,9	41,5	38,2
Liguria	100,06	102,91	69,2	71,6	34,7	34,3
Emilia R.	90,97	96,62	73,4	76,0	36,6	36,3
Toscana	90,29	93,77	66,5	69,0	36,9	37,0
Umbria	118,27	120,66	72,1	73,7	27,5	27,4
Marche	111,18	115,42	70,5	73,1	25,3	25,4
Lazio	126,11	129,57	68,9	70,9	23,6	23,6
Abruzzo	124,90	129,34	69,8	71,8	26,9	27,0
Molise	117,46	119,66	71,3	73,5	24,2	23,1
Campania	140,52	146,30	70,3	72,0	19,2	18,7
Puglia	130,29	133,30	69,9	71,4	24,1	24,3
Basilicata	125,69	134,62	69,0	71,7	18,9	20,2
Calabria	134,84	136,92	71,0	71,3	19,1	19,0
Sicilia	123,18	125,47	67,5	69,8	20,8	20,7
Sardegna	113,88	117,67	67,8	70,3	30,5	30,2
Italia	111,21	114,98	67,8	69,8	30,2	30,1
Nord	98,01	101,85	65,9	68,2	39,0	38,9
Centro	112,06	115,55	68,7	70,9	27,6	27,6
Sud e Isole	129,67	133,46	69,4	71,2	21,9	21,8

* sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso degli anni 2020-2021

** 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 2011-2021

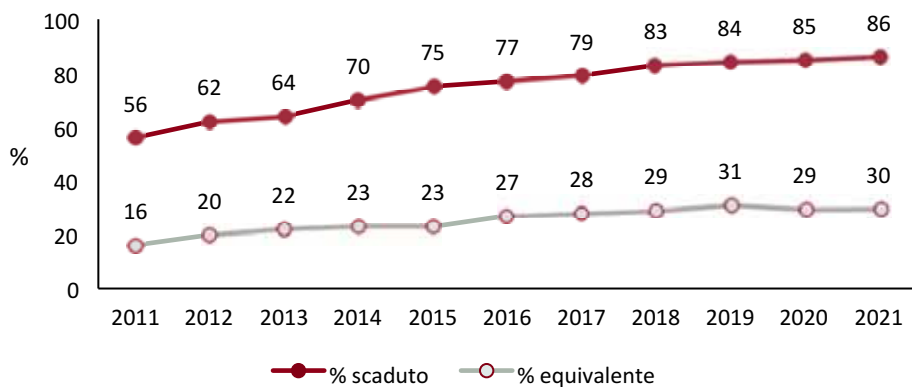


Tabella 2.1.2 Consumo in regime di assistenza convenzionata regionale dei farmaci a brevetto scaduto* di classe A-SSN: confronto 2021-2020

Regione	DDD/1000 ab die		% sul totale delle DDD		% consumo equivalente**	
	2020	2021	2020	2021	2020	2021
Piemonte	845,5	882,0	84,5	85,5	43,1	43,3
Valle d'Aosta	772,9	796,7	84,9	86,9	42,0	42,2
Lombardia	875,9	920,4	84,0	85,4	46,4	46,5
PA Bolzano	669,0	691,1	83,1	84,1	41,7	41,2
PA Trento	874,2	918,0	86,5	87,9	48,9	48,8
Veneto	807,4	831,8	81,6	82,9	41,5	41,1
Friuli VG	900,5	938,2	85,1	86,8	47,8	44,0
Liguria	815,3	845,4	84,7	86,0	39,8	39,4
Emilia R.	895,8	958,8	85,9	86,9	42,7	42,3
Toscana	850,8	892,2	80,3	81,7	44,2	44,0
Umbria	1050,1	1080,3	86,7	87,5	31,6	31,1
Marche	925,6	972,6	85,9	87,2	29,3	29,1
Lazio	1003,3	1033,8	86,1	87,2	27,0	26,7
Abruzzo	977,4	1026,6	85,3	86,6	29,3	29,1
Molise	946,7	1002,7	85,6	87,2	25,2	24,9
Campania	1112,0	1174,3	86,9	88,0	22,2	21,7
Puglia	1047,8	1085,0	85,4	86,4	26,0	25,7
Basilicata	1009,5	1089,0	85,9	87,2	20,7	20,8
Calabria	1024,0	1054,4	85,8	86,8	21,3	21,1
Sicilia	1009,7	1035,7	86,4	87,6	23,7	23,5
Sardegna	933,5	975,1	80,7	82,4	34,7	34,5
Italia	933,4	974,2	84,7	86,0	34,7	34,4
Nord	855,5	896,5	84,1	85,4	44,1	43,8
Centro	947,7	983,9	84,4	85,6	32,6	32,4
Sud e Isole	1036,5	1079,7	85,7	86,9	24,6	24,3

* sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso degli anni 2020-2021

** calcolata sul consumo dei farmaci a brevetto scaduto

Figura 2.1.5 Composizione per Regione della spesa in regime di assistenza convenzionata 2021 per i farmaci a brevetto scaduto di classe A-SSN

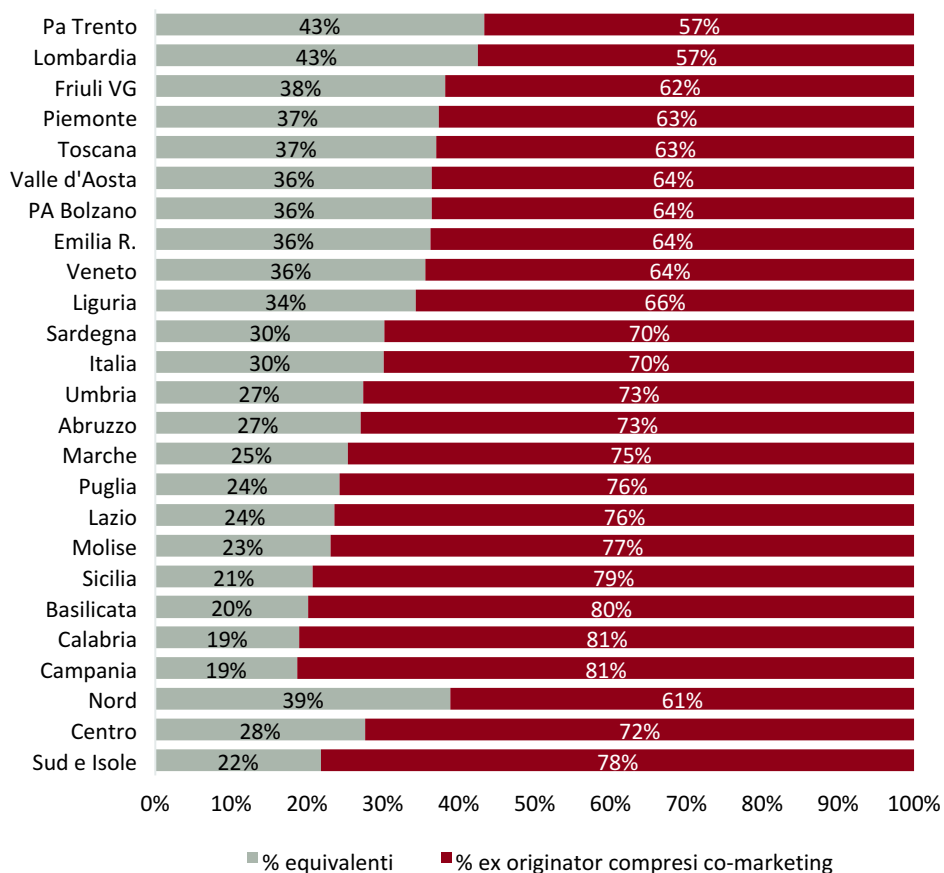


Tabella 2.1.3 Incidenza della spesa e del consumo in regime di assistenza convenzionata dei farmaci a brevetto scaduto* di classe A-SSN per I livello ATC nell'anno 2021

ATC I livello	Spesa in regime di assistenza convenzionata		Consumo (DDD) in regime di assistenza convenzionata	
	% brevetto scaduto	% equivalente**	% brevetto scaduto	% equivalente**
A	65,5	39,3	82,6	35,7
B	45,6	26,2	67,1	23,9
C	93,8	28,3	96,2	37,1
D	38,9	14,5	34,7	9,6
G	92,1	28,5	94,2	33,4
H	46,7	6,5	84,2	5,3
J	88,1	23,9	93,2	25,1
L	84,1	34,3	87,4	44,6
M	87,4	21,3	89,9	30,8
N	57,6	40,8	77,8	47,5
P	78,4	3,2	90,6	4,2
R	26,0	11,5	49,4	22,6
S	47,8	12,9	56,9	18,9
V	4,0	86,7	28,3	93,5

* sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso del 2021

** calcolata sul totale della spesa e del consumo dei 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 2021-2020

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	Inc.% [^]	Δ % 21-20	% equivalente**	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD
C	atorvastatina	273,7	4,0	2,1	37,7	50,2	0,3
A	pantoprazolo	260,5	3,8	2,6	56,4	27,5	0,4
A	colecalfiferolo	242,6	3,6	20,5	19,9	114,9	0,1
C	bisoprololo	160,9	2,4	3,7	32,1	12,3	0,6
A	lansoprazolo	135,6	2,0	-5,2	70,9	13,8	0,5
A	omeprazolo	131,9	1,9	-2,3	40,7	17,6	0,3
A	esomeprazolo	130,9	1,9	0,1	35,9	15,3	0,4
C	omega 3	123,4	1,8	7,1	39,5	4,9	1,2
J	amoxicillina/acido clavulanico	122,2	1,8	-4,5	17,8	4,2	1,4
C	ramipril	119,6	1,8	-0,7	40,0	62,4	0,1
C	olmesartan	105,4	1,5	6,9	20,9	15,5	0,3
A	metformina	96,6	1,4	3,2	32,7	23,0	0,2
C	amlodipina	96,0	1,4	-1,0	33,1	28,1	0,2
N	levetiracetam	93,6	1,4	-1,9	39,5	2,1	2,0
C	ezetimibe	91,9	1,3	10,7	39,6	5,7	0,7
C	nebivololo	90,6	1,3	1,3	23,4	16,5	0,3
C	simvastatina	86,1	1,3	-5,6	52,6	12,2	0,3
C	rosuvastatina	83,7	1,2	4,2	29,3	14,9	0,3
L	letrozolo	83,6	1,2	2,5	45,7	1,7	2,3
C	olmesartan/amlodipina	77,7	1,1	11,6	16,2	8,9	0,4
Totale primi 20		2.606,3	38,3	3,0	37,0	451,8	0,3
Totale		6.811,1	61,7	-7,1	30,1	974,2	0,3

* sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso del 2020 e del 2021

[^] calcolata sul totale della spesa in regime di assistenza convenzionata

** calcolata sul totale della spesa della molecola

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

Nel 2021 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 18,3 euro *pro capite* (circa 1,1 miliardi di euro). Questo valore rappresenta il 73,1% della compartecipazione totale del cittadino (inclusiva anche del ticket per ricetta e/o confezione) e registra un aumento dello 0,4% rispetto all'anno precedente (Tabella 2.1.5) e un CAGR dell'1,3% a partire dal 2017.

La spesa *pro capite* per compartecipazione più elevata si registra al Sud e nelle Isole (23,8 euro), mentre quella minore al Nord con 13,6 euro (Figura e Tabella 2.1.5), discostandosi dal valore medio nazionale rispettivamente del +30,2% e del -25,7%. Calabria, Campania e Lazio sono le Regioni con i valori di spesa più elevati (rispettivamente 25,2, 25,1 e 25,0 euro), mentre le PA di Bolzano e di Trento e la Valle d'Aosta registrano i valori più bassi, rispettivamente pari a 11,8, 12,7 e 12,9 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, Sicilia e Puglia, 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 (8,9%), beta-bloccanti (7,4%), antagonisti dell'angiotensina II in associazione (6,0%), ACE-inibitori in associazione (5,8%) e antagonisti dell'angiotensina II da soli (5,1%). Queste categorie costituiscono circa un terzo della spesa totale (Tabella 2.1.6).

Rispetto al 2020 aumenta il valore di spesa per compartecipazione delle sostanze modificatrici dei lipidi in associazione (>100%), degli ACE inibitori in associazione (+16,3%) e dei prodotti a base di vitamina A e D, incluse le loro associazioni (+15,1%). Tale andamento è determinato prevalentemente, per i primi, dall'aumento della spesa per compartecipazione delle associazioni di olmesartan con amlodipina o idroclorotiazide (+18,8%) e da un incremento dei consumi, rispettivamente dell'12,1% e del 5,8% (Tabella 2.1.8); per i secondi l'incremento della spesa per compartecipazione potrebbe essere dovuto dall'ingresso in lista di trasparenza dell'associazione perindopril/indapamide/amlodipina; per i terzi, dall'aumento della spesa per compartecipazione del colecalciferolo (+17,1%), variazioni che potrebbero essere legate all'aumento dei consumi nel 2021 rispetto al 2020 (+ 21,8%; Tabelle 2.1.6 e 2.1.8). Al contrario, continua a ridursi la spesa dei farmaci per l'ulcera peptica (-23,3%) e nel 2021 si riduce anche la spesa in compartecipazione per i farmaci antinfiammatori e antireumatici non steroidei (-13,8%), probabilmente per un minor impatto della pandemia da COVID-19 rispetto all'anno precedente sul consumo di questi farmaci.

Tra i primi 30 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 e atorvastatina coprono quasi il 9% 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 dei beta-bloccanti (C07A). Gli uomini tendono a ricorrere maggiormente ai farmaci equivalenti rispetto alle donne. Nel complesso, l'analisi stratificata per età mostra un diverso ricorso ai farmaci equivalenti, in base alle categorie considerate. Solo per i farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna (G04C) è possibile notare un ricorso agli equivalenti che aumenta con l'aumentare dell'età; al contrario per i calcio antagonisti con prevalente effetto vascolare (C08C) e gli antagonisti dell'angiotensina II (C09C) il ricorso al farmaco equivalente si riduce con l'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 (71,4%), rappresentando oltre la metà (64,4%) della spesa totale per compartecipazione. Solo lo 0,7% 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 promuovere un più ampio utilizzo dei medicinali equivalenti.

Tabella 2.1.5 Distribuzione della quota su prezzo di riferimento per Regione (Tabella e Figura) (anno 2021)

Regione	Spesa pro capite pesata	Δ % 21-20	CAGR 2017-2021	Δ % media nazionale
Piemonte	13,9	-1,1	-0,9	-24,0
Valle d'Aosta	12,9	-1,7	1,3	-29,3
Lombardia	13,9	0,0	1,2	-24,0
PA Bolzano	11,8	0,5	1,6	-35,2
PA Trento	12,7	1,0	2,4	-30,3
Veneto	14,0	0,9	1,2	-23,3
Friuli VG	14,4	-1,8	0,1	-21,0
Liguria	14,9	-1,5	0,5	-18,5
Emilia R.	14,5	2,7	1,9	-20,6
Toscana	13,8	2,1	0,4	-24,6
Umbria	19,9	-0,3	2,3	8,9
Marche	18,9	0,3	1,6	3,5
Lazio	25,0	1,2	1,8	37,0
Abruzzo	20,8	0,3	2,1	13,8
Molise	21,2	-2,3	1,5	15,8
Campania	25,1	0,5	2,4	37,3
Puglia	22,0	0,8	0,9	20,4
Basilicata	23,3	3,2	2,8	27,7
Calabria	25,2	0,9	3,3	37,9
Sicilia	23,9	-1,1	0,8	31,0
Sardegna	17,4	-0,4	1,0	-4,9
Italia	18,3	0,4	1,3	-
Nord	13,6	0,3	0,8	-25,7
Centro	20,2	1,2	1,5	10,7
Sud e Isole	23,8	0,2	1,7	30,2

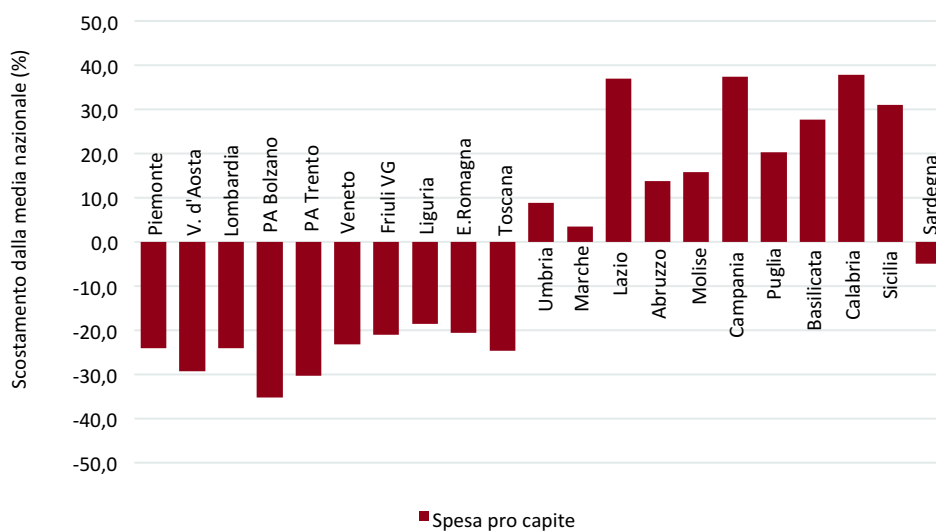


Figura 2.1.6 Analisi di correlazione tra spesa per compartecipazione e reddito *pro capite* (anno 2021)

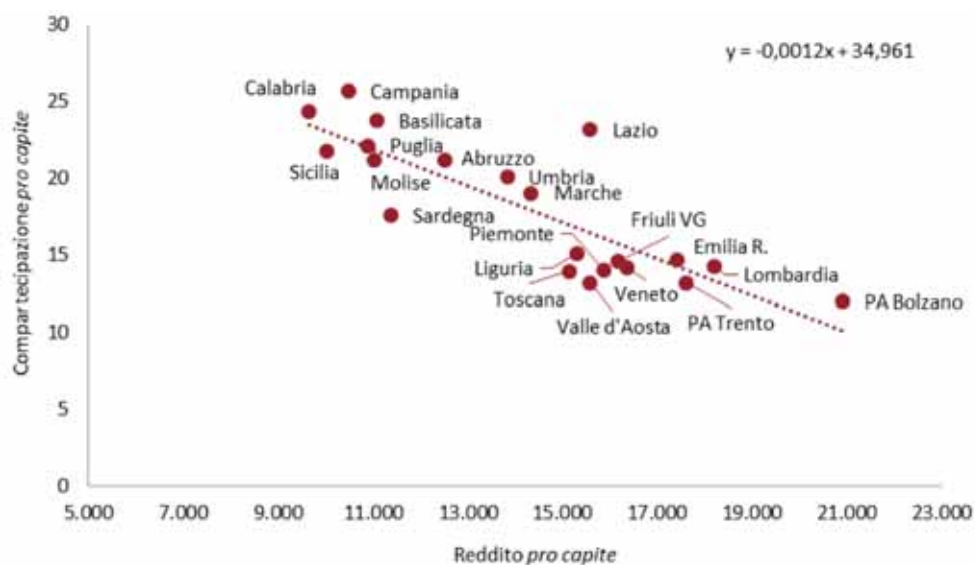


Tabella 2.1.6 Prime 20 categorie terapeutiche a maggior quota di spesa su prezzo di riferimento (anno 2021)

ATC III	Categoria terapeutica	Spesa totale	Δ % 21-20	%*	% cum
C10A	Sostanze modificatrici dei lipidi, non associate	95.865.173	2,0	8,9	8,9
C07A	Betabloccanti	79.177.424	1,5	7,4	16,3
C09D	Antagonisti dell'angiotensina II, in associazione	64.805.554	0,7	6,0	22,3
C09B	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), in associazione	62.642.303	16,3	5,8	28,1
C09C	Antagonisti dell'angiotensina II	54.664.559	-1,0	5,1	33,2
N06A	Antidepressivi	52.038.452	-1,6	4,9	38,1
G04C	Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna	47.633.721	-0,2	4,4	42,5
C09A	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), non associati	46.984.902	-4,8	4,4	46,9
B01A	Antitrombotici	43.638.922	4,8	4,1	51,0
C08C	Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare	35.021.412	-2,1	3,3	54,3
A11C	Vitamine A e D, incluse le loro associazioni	31.685.432	15,1	3,0	57,3
M01A	Farmaci antinfiammatori e antireumatici, non steroidei	31.153.715	-13,8	2,9	60,2
A02B	Antiulcera peptica	30.629.585	-23,3	2,9	63,1
N03A	Antiepilettici	28.594.727	-4,9	2,7	65,8
A10B	Ipglicemizzanti orali	27.488.308	-6,2	2,6	68,4
S01E	Preparati antiglaucoma e miotici	26.719.743	8,4	2,5	70,9
J01C	Antibatterici beta-lattamici, penicilline	18.833.908	-2,0	1,8	72,7
J01D	Altri antibatterici beta-lattamici	16.454.694	-4,7	1,5	74,2
C10B	Sostanze modificatrici dei lipidi, associazioni	16.295.917	>100	1,5	75,7
R06A	Antiistaminici per uso sistemico	15.977.480	-2,6	1,5	77,2
Totale prime 20 categorie		826.305.933	0,6	77,2	
Totale comartecipazione		1.082.709.857	0,4	100	100

* calcolata sul totale della comartecipazione

Tabella 2.1.7 Prime 30 sostanze a maggior quota di spesa su prezzo di riferimento (anno 2021)

ATC V	Principio attivo	Spesa totale	Δ % 21-20	%*	% cum.
C07AB07	bisoprololo	53,3	3,4	5,0	5,0
C10AA05	atorvastatina	41,1	8,5	3,8	8,8
A11CC05	colecalfiferolo	29,0	17,1	2,7	11,5
C09AA05	ramipril	26,7	-2,4	2,5	14,0
B01AC06	acido acetilsalicilico	24,0	-0,6	2,2	16,2
C08CA01	amlodipina	20,6	-1,6	1,9	18,1
C09CA08	olmesartan	17,4	6,7	1,6	19,7
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	16,7	-0,8	1,6	21,3
C10AX06	omega 3	16,1	0,8	1,5	22,8
A10BA02	metformina	15,7	-2,7	1,5	24,3
C09DA08	olmesartan/idroclorotiazide	15,5	4,0	1,4	25,7
B01AC04	clopidogrel	15,1	-2,1	1,4	27,1
G04CA02	tamsulosina	15,1	0,9	1,4	28,5
C09DB02	olmesartan/amlodipina	13,8	14,8	1,3	29,8
A05AA02	acido ursodesossilico	13,1	22,0	1,2	31,0
C09BB04	perindopril/amlodipina	13,0	-3,9	1,2	32,2
C07AB12	nebivololo	12,8	0,7	1,2	33,4
C10AA07	rosuvastatina	12,2	-3,9	1,1	34,5
G04CB02	dutasteride	12,0	-4,9	1,1	35,6
N03AX16	pregabalin	11,6	6,1	1,1	36,7
N06AB10	escitalopram	11,5	-0,8	1,1	37,8
C02CA04	doxazosin	11,5	-0,8	1,1	38,9
C09BX01	perindopril/indapamide/amlodipina	11,4	-	1,1	40,0
C10AA01	simvastatina	11,1	-6,4	1,0	41,0
J01XX01	fosfomicina	11,0	1,9	1,0	42,0
H03AA01	levotiroxina	10,7	0,0	1,0	43,0
C09CA07	telmisartan	10,2	-6,1	1,0	44,0
C01BC04	flecainide	10,0	-1,6	0,9	44,9
C09BA05	ramipril/idroclorotiazide	9,9	-5,2	0,9	45,8
C09DA03	valsartan/idroclorotiazide	9,7	-7,1	0,9	46,7
Totale primi 30		501,8	4,4	46,7	
Totale		1082,7	0,4	100,0	100,0

* calcolata sul totale della compartecipazione

Tabella 2.1.8 Primi 30 principi attivi per variazione (2021-2020) della compartecipazione per la quota eccedente il prezzo di riferimento

ATC	Principio attivo	Spesa 2021 (milioni)	Δ % 21-20	DDD 1000 ab die	Δ % 21-20	Comparteci- pazione (milioni)	Δ % 21-20 (milioni)
C	perindopril/indapamide/ amlodipina	36,3	-2,7	4,2	16,4	11,4	11,4
C	ezetimibe/rosuvastatina	61,0	30,4	6,3	91,6	8,4	8,4
A	colecalfiferolo	246,9	22,6	140,0	21,8	29,0	4,2
R	salmeterolo/fluticasone	72,7	-29,7	2,3	-15,5	7,3	3,3
C	atorvastatina	273,7	2,1	50,2	3,0	41,1	3,2
B	clopidogrel/acido acetilsalicilico	11,5	-19,9	0,8	6,6	3,3	2,7
A	acido ursodesossilico	51,7	10,0	2,6	7,6	13,1	2,4
S	timololo/brinzolamide	14,1	-40,7	1,2	-26,4	4,6	2,4
C	olmesartan/amlodipina	77,7	11,6	8,9	12,1	13,8	1,8
C	bisoprololo	160,9	3,7	12,3	4,2	53,3	1,7
S	timololo/brimonidina	6,4	-27,9	0,6	-10,2	2,0	1,7
J	brivudina	8,9	-25,7	0,0	1,5	1,2	1,2
C	olmesartan	105,4	6,9	15,5	7,8	17,4	1,1
R	fluticasone	15,8	-17,5	0,6	-11,4	1,0	1,0
H	metilprednisolone	11,6	0,9	3,0	2,5	0,9	0,9
M	ibuprofene	16,8	13,5	1,9	14,3	6,0	0,8
N	pregabalin	76,8	5,0	2,3	5,4	11,6	0,7
J	nitrofurantoina	2,9	100,3	0,1	104	0,6	0,6
C	olmesartan/idroclorotiazide	72,2	4,6	10,0	5,8	15,5	0,6
M	etoricoxib	34,8	9,8	3,5	11,3	6,2	0,5
S	dorzolamide	4,1	13,5	0,5	13,1	1,1	0,4
G	tibolone	7,6	4,8	0,8	6,1	1,9	0,4
R	budesonide	15,8	11,7	0,5	5,2	1,3	0,4
N	sertralina	47,6	4,0	8,7	4,8	9,1	0,4
R	tiotropio	69,2	-10,6	2,1	-10,0	2,2	0,4
D	calcipotriolo/betametasone	49,5	2,8	2,4	4,2	1,6	0,4
R	salbutamolo	9,0	-8,0	2,0	-7,8	2,3	0,4
G	silodosina	42,0	0,5	6,2	15,2	9,4	0,4
B	acido folico	30,2	8,9	6,6	11,3	5,3	0,3
J	ciprofloxacina	34,9	1,0	0,6	1,9	7,6	0,3

Tabella 2.1.9 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 2021)

	C10A	C07A	C09D	C09B	C09C	N06A	G04C	C09A	B01A	C08C
Area geografica										
Nord	60,4	58,9	33,7	32,7	44,3	54,0	52,8	64,4	22,7	49,2
Centro	48,8	43,2	25,6	23,4	34,2	45,3	41,3	51,0	20,4	36,0
Sud e Isole	40,4	33,2	19,9	17,7	24,6	34,0	31,1	38,0	17,2	25,0
Genere										
Donne	48,3	43,4	25,1	24,7	32,6	45,7	38,8	51,7	17,4	36,1
Uomini	52,7	50,4	28,2	25,8	36,5	46,8	42,5	54,8	22,9	41,4
Classe d'età										
<50	53,7	44,2	28,7	23,4	37,4	47,2	36,6	56,1	8,3	44,1
50-60	54,5	46,0	29,3	25,7	36,9	48,7	39,4	56,4	20,4	43,2
60-70	52,1	45,9	27,7	26,0	34,9	47,2	42,4	54,0	23,0	40,1
70-80	48,6	45,8	24,9	24,8	32,7	45,5	43,0	51,6	21,4	36,7
>80	47,2	48,9	24,8	25,3	33,1	42,6	43,5	51,4	20,3	36,6
Totali	50,5	46,5	26,5	25,3	34,4	46,1	42,4	53,3	20,1	38,7

C10A: Sostanze modificatrici dei lipidi, non associate

C07A: Beta-bloccanti

C09D: Antagonisti dell'angiotensina II, in associazione

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

C09C: Antagonisti dell'angiotensina II

N06A: Antidepressivi

G04C: Farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna

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

B01A: Antitrombotici

C08C: Calcio-antagonisti con prevalente effetto vascolare

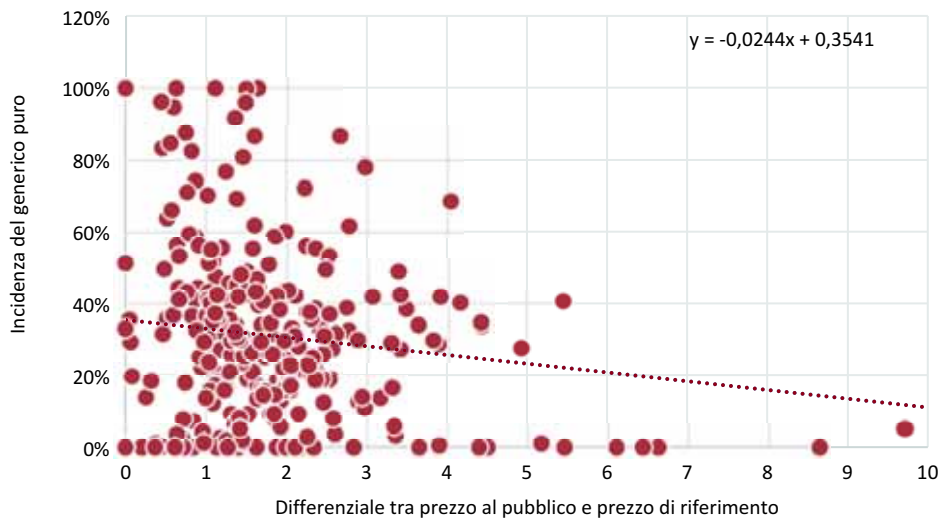
Tabella 2.1.10 Differenza media tra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento e quota di spesa in assistenza convenzionata e in distribuzione diretta e per conto (anno 2021)

Differenza media tra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento (€)	% spesa assistenza convenzionata*	% spesa distribuzione diretta e per conto**	% compartecipazione su compartecipazione totale
<1	9,84	1,83	7,21
≥1-<2	30,76	2,39	25,70
≥2-<3	30,83	2,80	31,46
≥3-<5	18,27	4,28	22,69
≥5-<20	9,58	14,87	11,47
≥20	0,72	73,82	1,47

* calcolata sul totale della spesa in assistenza convenzionata

** calcolata sul totale della spesa in distribuzione diretta e per conto

Figura 2.1.7 Correlazione tra differenza media (tra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento) e ricorso all'equivalente per molecola (anno 2021)



Biologici a brevetto scaduto

Analizzando il livello di concorrenza nel mercato dei biosimilari (HHI) e le quote di mercato per competitor (Figura 2.1.8), l'insulina lispro e l'insulina glargine sono i principi attivi con maggiore concentrazione del mercato, presentando un valore di HHI rispettivamente pari a 0,60 e 0,59, sebbene in entrambi i casi la maggior quota di mercato appartenga all'ex-originator, che si trova a competere con un solo tipo di biosimilare. La situazione risulta diversa per somatropina (HHI=0,58) in cui la quota di mercato maggiore è rappresentata da un solo biosimilare presente sul mercato.

Follitropina alfa (HHI=0,55), teriparatide (HHI=0,48) ed epoetina (HHI=0,46) presentano una maggiore concorrenzialità, infatti oltre all'originator sono presenti altri due competitor, sebbene l'ex-originator della follitropina alfa detenga ancora la maggior quota di mercato. Nel caso dell'enoxaparina (HHI=0,45), del filgrastim (HHI=0,44) e pegfilgrastim (HHI=0,38) la concorrenzialità è ancora maggiore, infatti il mercato dell'ex-originator rappresenta una piccola quota (minima nel caso del filgrastim) rispetto a quella dei 3 biosimilari disponibili. Etanercept (HHI=0,37) e infliximab (HHI=0,34) presentano una bassa concentrazione di mercato, sebbene per entrambi la quota maggiore sia detenuta da un biosimilare. Bevacizumab (HHI=0,32) e rituximab (HHI=0,33) mostrano una distribuzione delle quote di mercato equa tra l'ex-originator e due dei tre biosimilari disponibili. Infine, trastuzumab e adalimumab, presentano il valore di HHI più basso (0,25 e 0,22), 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 che oscillano tra il 60 e il 65% (Figure 2.1.14, 2.1.15 e 2.1.19).

Nel caso degli anti TNF-alfa, sebbene la maggiore incidenza di spesa sia attribuibile a golimumab e certolizumab (altri anti TNF-alfa 31,98%), la maggiore percentuale di consumo è attribuibile al biosimilare di adalimumab (44,5%), che risulta complessivamente in aumento rispetto al 2020 (+41,9%). Analizzando l'andamento dell'ultimo decennio è evidente una netta riduzione della spesa del reference product sia per adalimumab che per etanercept (Figura 2.1.9). Anche nel caso dei fattori della crescita è possibile notare che sebbene si registri una maggiore incidenza di spesa per l'originator di pegfilgrastim (Figura 2.1.13), essa appare in forte riduzione negli ultimi anni (-53,3% nel 2021); sebbene nel caso del consumo l'incidenza maggiore sia attribuibile al biosimilare (39,1%), quest'ultimo presenta importanti aumenti rispetto all'anno precedente (+22,9%). Le insuline long-acting presentano consumi, e conseguentemente valori di spesa, equamente distribuiti tra ex-originator (30,1%) e altra insulina glargine (31,6%), sebbene più di un terzo della spesa sia attribuibile alle altre tipologie di insulina a lunga azione attualmente disponibili (Figura 2.1.16). Per quanto riguarda le insuline intermediate-acting e combinate (long/intermediate con fast) l'ex-originator è responsabile di quasi la totalità di spesa e consumi.

Infliximab, rituximab e trastuzumab, che sono le uniche tre molecole ad avere due diverse formulazioni disponibili, sottocute ed endovena, presentano un'elevata incidenza sia per spesa che per consumo del biosimilare (Figure 2.1.18, 2.1.21 e 2.1.22); inoltre, per entrambi i farmaci si osserva una riduzione della spesa per il biosimilare a

fronte di un aumento dei consumi. Di contro, gli ex-originator endovena mostrano le contrazioni maggiori sia della spesa che dei consumi rispetto all'anno precedente.

Nel caso delle eparine a basso peso molecolare e di epoetina si evidenzia una maggiore incidenza sia di spesa che di consumo per i biosimilari (Figure 2.1.11 e 2.1.12).

Bevacizumab, il cui biosimilare è stato commercializzato in Italia per la prima volta nel 2020, presenta un'elevata incidenza percentuale del biosimilare sia per spesa (55,8%), che per consumo (73,6%), evidenziando un elevato incremento (>100%) per entrambi gli indicatori nel 2021 (Figura 2.1.10). Anche per teriparatide, si registra un andamento analogo, con un'incidenza del biosimilare pari al 58,4% per la spesa e al 70,8% per i consumi, con importanti aumenti (>100%) rispetto all'anno precedente (Figura 2.1.20).

Analizzando la variabilità regionale del consumo dei farmaci biologici a brevetto scaduto (Figura 2.1.23), Lombardia, Calabria, Puglia, Molise e Campania tendono a consumare maggiori quantità di ex originator, mentre Marche, Toscana, Piemonte, Basilicata e Veneto sono le Regioni che presentano il maggior consumo di biosimilare.

Analizzando la variabilità regionale in termini di consumo dei biosimilari e costo medio DDD dei biologici a brevetto scaduto negli acquisti diretti (Figura 2.1.24), per Emilia Romagna, PA di Trento, Veneto, Toscana, Piemonte, Sicilia e Umbria si evidenzia come al maggior consumo di biosimilare corrisponda un costo medio DDD più basso rispetto alla media nazionale. Al contrario Basilicata e Liguria, nonostante un consumo maggiore di biosimilare, registrano un costo maggiore per giornata di terapia dei biologici a brevetto scaduto. La regione Sardegna consuma più biosimilari rispetto alla media nazionale ad un costo medio per DDD in linea con la media nazionale. Lombardia, Calabria, Lazio, Molise, Pa di Bolzano, Abruzzo e Friuli Venezia Giulia presentano i valori più alti di costo per giornata di terapia a fronte di un consumo più basso di biosimilare.

La Figura 2.1.25, invece, mostra una correlazione lineare tra l'incidenza del consumo del biosimilare sul totale del consumo del biologico a brevetto scaduto e il costo medio per giornata di terapia dei farmaci acquistati dalle strutture pubbliche. Le Regioni a maggior consumo di biosimilare che registrano un costo DDD più basso sono: Emilia Romagna, Piemonte, PA di Trento, Veneto, Marche e Toscana; mentre Lombardia e Calabria mostrano una bassa incidenza del biosimilare e un costo DDD maggiore.

Figura 2.1.8. Biologici a brevetto scaduto: indice di Herfindahl-Hirschman (HHI) e quote di mercato per competitor (anno 2021)

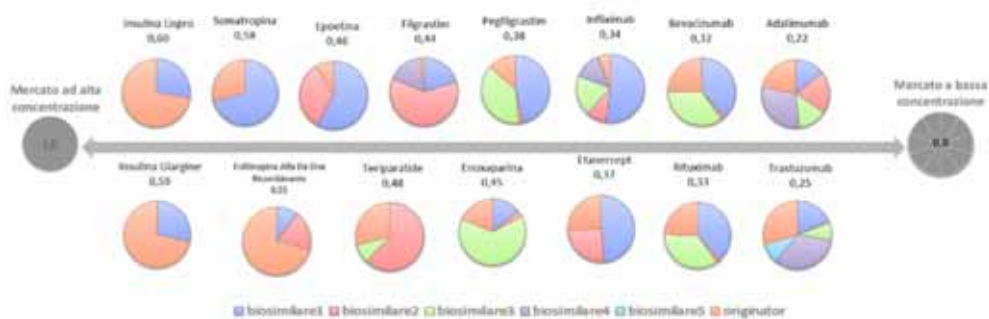


Tabella 2.1.11 Biosimilari, erogazione attraverso le strutture pubbliche e prescrizione territoriale SSN (anno 2021)

Gruppo e sottogruppo	Spesa pro capite	Inc. %	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	Inc. %	Δ % 21-20	Costo medio	Δ % 21-20
Anti TNF-alfa	4,50	100	-13,5	1,1	100,0	10,1	10,87	-21,4
Biosimilare adalimumab	0,73	16,1	8,1	0,5	44,5	41,9	3,94	-23,8
Biosimilare etanercept	0,78	17,3	-7,9	0,2	19,1	12,0	9,88	-17,7
Originator adalimumab	0,83	18,5	-25,6	0,1	12,5	-26,5	16,02	1,2
Originator etanercept	0,72	16,1	-22,2	0,1	6,6	-21,1	26,43	-1,3
Altri anti-TNF-alfa	1,44	32,0	-12,0	0,2	17,3	1,6	20,05	-13,3
Bevacizumab	1,00	100	-57,5	0,1	100,0	-8,6	29,48	-53,5
Biosimilare	0,56	55,8	>100	0,1	76,3	>100	21,55	-19,8
Originator	0,44	44,2	-80,1	0,0	23,7	-74,9	55,04	-20,5
Eparine a basso peso molecolare	2,21	100	12,2	6,7	100,0	-7,9	0,91	21,8
Biosimilare	1,48	66,8	34,6	4,6	69,0	15,3	0,88	16,7
Fondaparinux	0,30	13,4	27,1	0,5	7,8	17,1	1,56	8,6
Originator	0,22	10,1	-46,7	1,1	15,8	-53,0	0,58	13,5
Altre eparine a basso peso molecolare	0,21	9,7	-3,9	0,5	7,4	-12,2	1,20	9,5
Epoetine	2,51	100	-10,2	3,7	100,0	1,4	1,88	-11,4
Biosimilare	1,24	49,3	-5,3	2,9	79,2	6,8	1,17	-11,3
Originator	0,27	10,8	-34,1	0,3	7,3	-26,6	2,78	-10,3
Altre epoetine	1,00	40,0	-7,0	0,5	13,6	-7,0	5,54	0,1
Fattori della crescita	0,40	100	-25,7	0,1	100,0	-2,0	10,77	-24,2
Biosimilare filgrastim	0,10	26,1	-20,1	<0,05	44,5	-5,0	6,32	-15,9
Biosimilare pegfilgrastim	0,07	16,7	-23,7	<0,05	39,1	22,9	4,59	-38,0
Originator filgrastim	0,02	5,0	-47,5	<0,05	0,8	-43,6	71,11	-7,0
Originator pegfilgrastim	0,07	17,5	-53,3	<0,05	6,1	-52,1	30,90	-2,7
Altri fattori della crescita	0,14	34,8	5,2	<0,05	9,6	2,6	39,11	2,5

segue

Tabella 2.1.11 - *continua*

Gruppo e sottogruppo	Spesa pro capite	Inc. %	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	Inc. %	Δ % 21-20	Costo medio	Δ % 21-20
Follitropine	0,92	100	28,3	0,1	100,0	24,0	20,41	3,5
Biosimilare	0,08	9,1	5,7	<0,05	13,0	13,7	14,29	-7,1
Originator	0,28	30,8	37,5	<0,05	31,5	44,0	19,95	-4,5
Altra follitropina	0,55	60,1	28,0	0,1	55,5	17,2	22,10	9,2
Infliximab	0,54	100	-12,9	0,4	100,0	14,2	3,9	-23,7
Biosimilare infliximab ev	0,45	82,8	-11,5	0,4	93,6	17,2	3,45	-24,5
Biosimilare infliximab sc	0,00	0,7	>100	<0,05	0,4	>100	6,28	>100
Originator infliximab ev	0,09	16,5	-22,5	<0,05	6,0	-22,3	10,75	-0,2
Insuline fast acting	0,17	100	-14,9	0,9	100,0	-9,1	0,53	-6,4
Biosimilare	0,02	13,8	-39,3	0,1	13,9	-52,5	0,53	27,9
Originator	0,04	21,1	-11,6	0,3	35,3	38,5	0,32	-36,2
Altre insuline fast acting	0,11	65,1	-8,2	0,4	50,9	-8,1	0,68	-0,2
Insuline long acting	2,36	100	0,5	6,3	100,0	3,7	1,03	-3,1
Biosimilare	0,24	10,2	-13,1	0,8	12,2	-12,0	0,85	-1,3
Originator	0,68	28,8	-15,5	1,9	30,1	-11,0	0,98	-5,1
Altra insulina glargine	0,63	26,8	32,4	2,0	31,6	33,6	0,87	-0,9
Altre insuline long acting	0,81	34,2	2,3	1,6	26,0	3,9	1,35	-1,6
Rituximab	1,09	100	-20,2	0,5	100,0	-0,1	6,68	-20,1
Biosimilare ev	0,78	71,35	-19,9	0,3	75,3	6,8	6,34	-25,0
Originator ev	0,05	4,56	-44,7	0,0	2,4	-34,3	12,87	-15,7
Originator sc	0,26	24,09	-14,1	0,1	22,4	-14,0	7,19	0,0

segue

Tabella 2.1.11 - *continua*

Gruppo e sottogruppo	Spesa pro capite	Inc. %	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	Inc. %	Δ % 21-20	Costo medio	Δ % 21-20
Somatropine	1,20	100	-11,2	0,3	100,0	-4,2	12,19	-7,4
Biosimilare	0,25	21,0	-0,9	0,1	26,6	3,9	9,62	-4,6
Originator	0,18	14,6	-17,5	<0,05	11,1	-17,1	16,09	-0,5
Altra somatropina	0,77	64,4	-12,7	0,2	62,3	-4,7	12,59	-8,4
Teriparatide	0,09	100	-37,0	<0,05	100,0	-22,8	8,06	-18,3
Biosimilare	0,05	58,4	110,5	<0,05	70,8	125,4	6,64	-6,6
Originator	0,04	41,6	-68,2	<0,05	29,2	-70,3	11,51	7,0
Trastuzumab	1,11	100	-28,4	0,2	100,0	-2,8	17,59	-26,4
Biosimilare ev	0,61	54,3	-23,0	0,1	70,2	4,1	13,62	-26,0
Originator ev	0,07	6,1	63,8	<0,05	2,1	-58,3	51,43	13,3
Originator sc	0,44	39,6	-24,5	0,1	27,8	-8,9	25,09	-17,1
Totale	18,10	100	-14,43	20,3	100	-1,24	2,45	-13,4
Biosimilare	7,43	41,1	3,1	10,2	50,28	8,74	2,00	-5,9
Originator	4,70	26,0	-40,8	4,0	19,95	-40,58	3,19	-16,8
Altro	5,97	33,0	-0,6	6,0	29,77	8,27	2,71	-8,8

Figura 2.1.9 Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): anti TNF-alfa

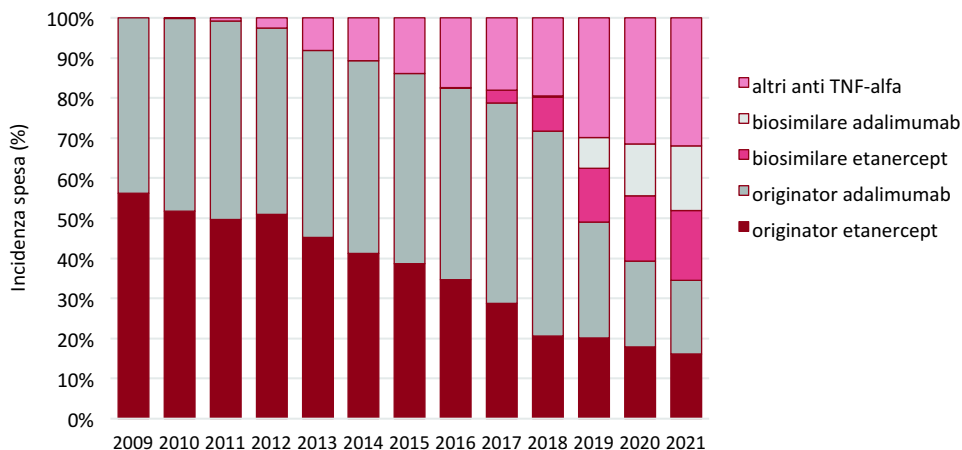


Figura 2.1.10 Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica: bevacizumab

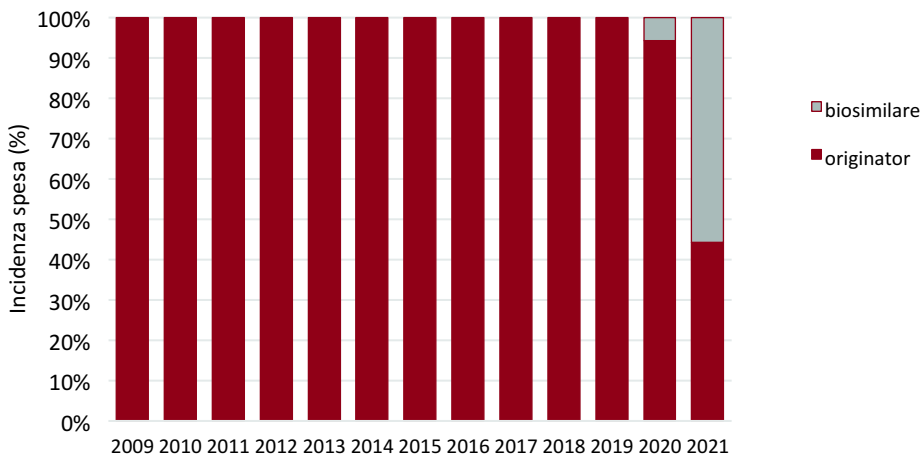


Figura 2.1.11 Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): eparine a basso peso molecolare

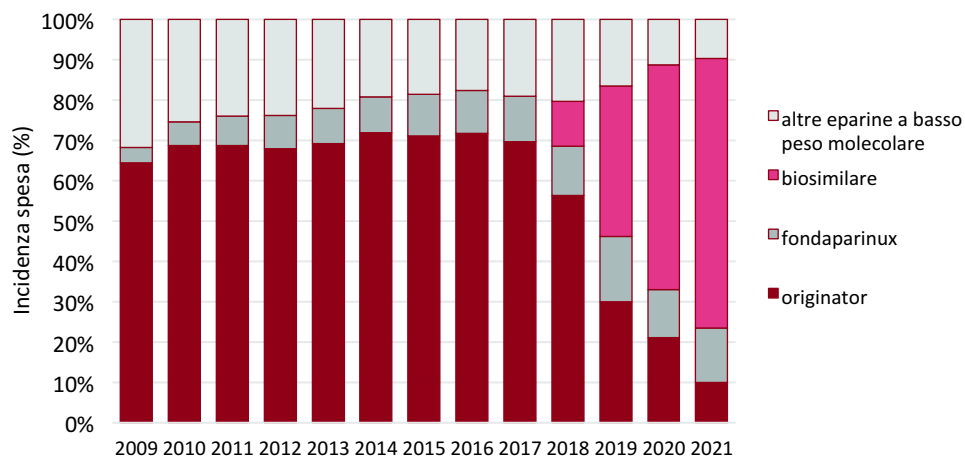


Figura 2.1.12 Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): epoetina

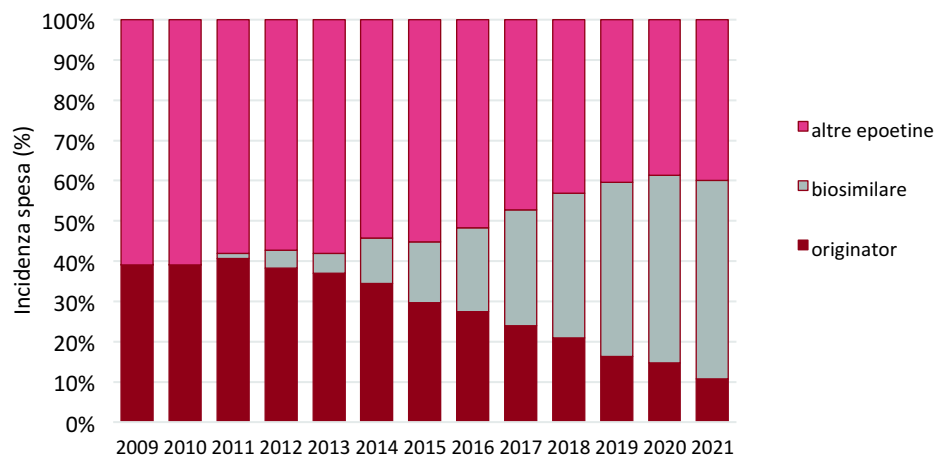


Figura 2.1.13 Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): fattori della crescita

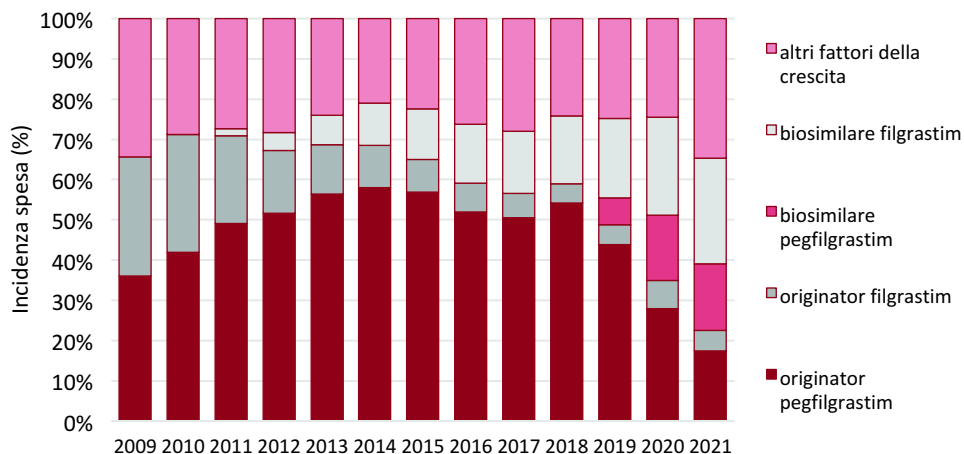


Figura 2.1.14 Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): follitropina

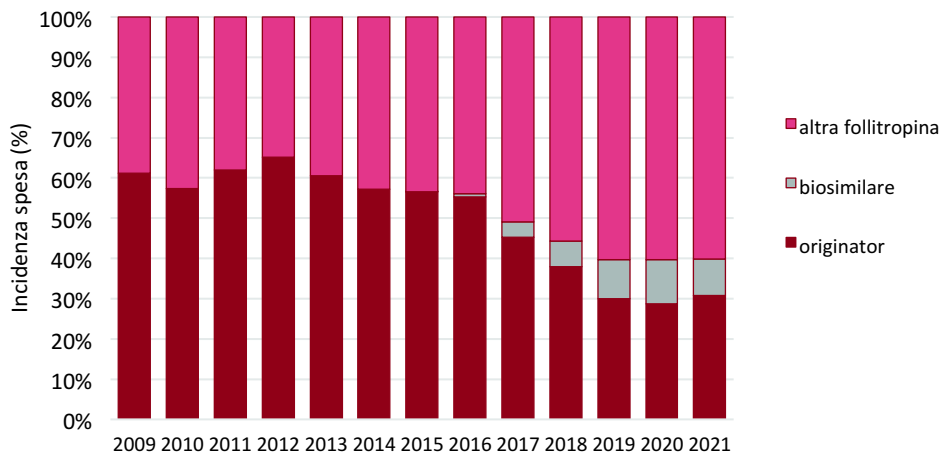


Figura 2.1.15 Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): insuline fast acting

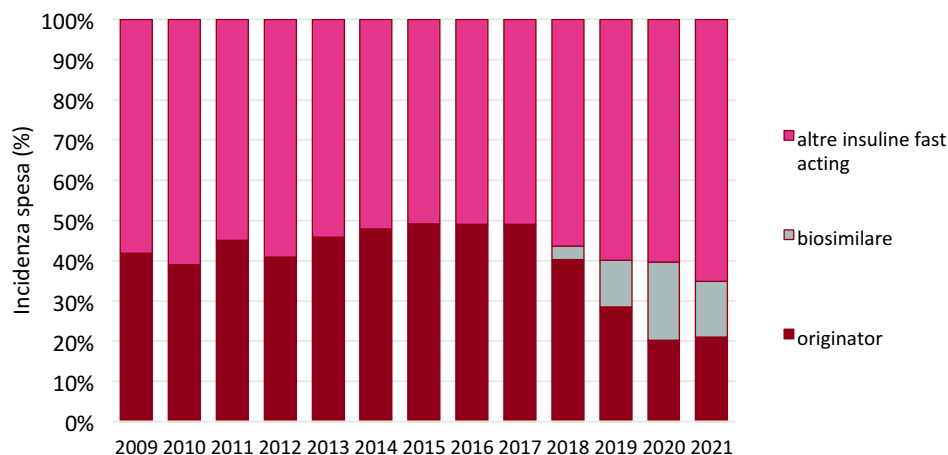


Figura 2.1.16 Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): insuline long acting

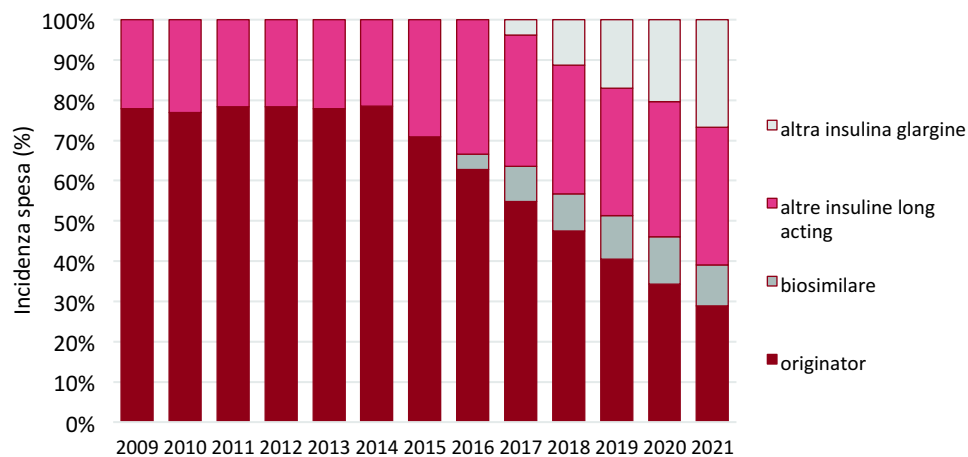


Figura 2.1.17 Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): insuline combinate (long/intermediate con fast)

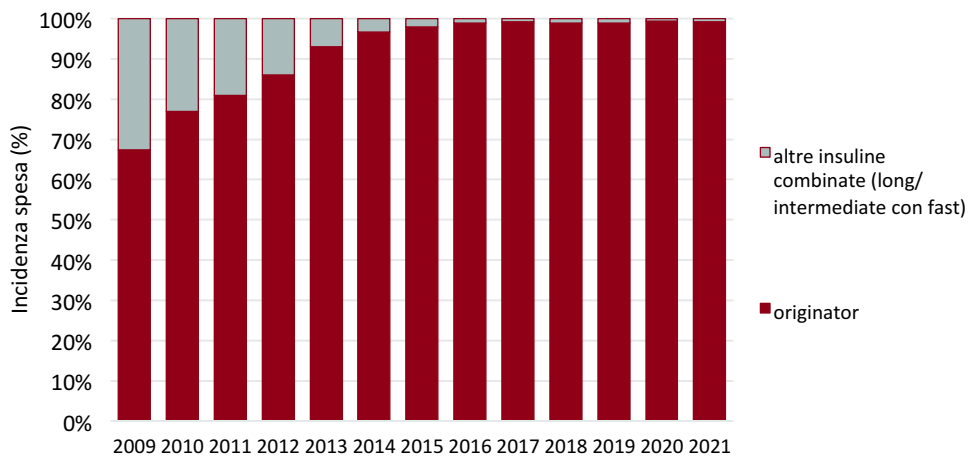


Figura 2.1.18 Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica: rituximab

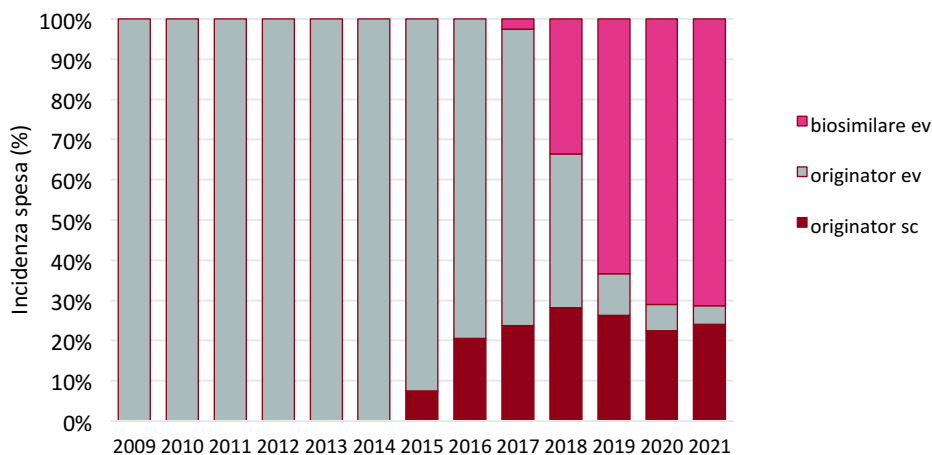


Figura 2.1.19 Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica: somatropina

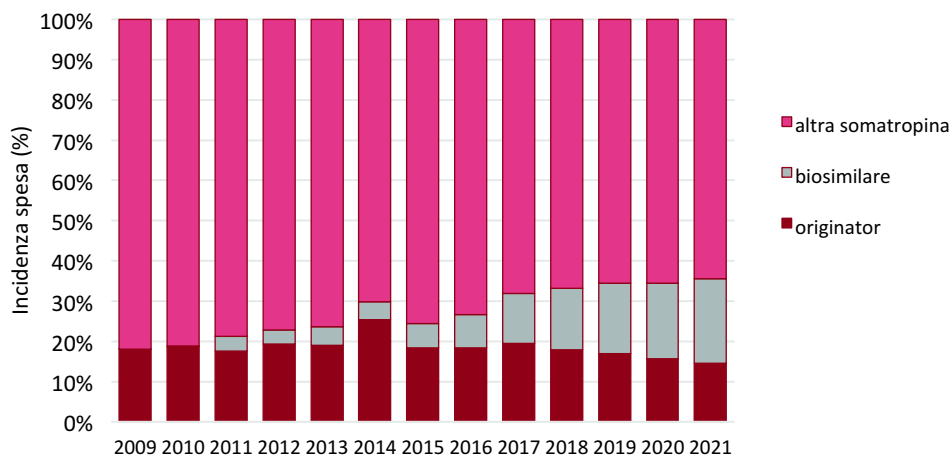


Figura 2.1.20 Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica: teriparatide

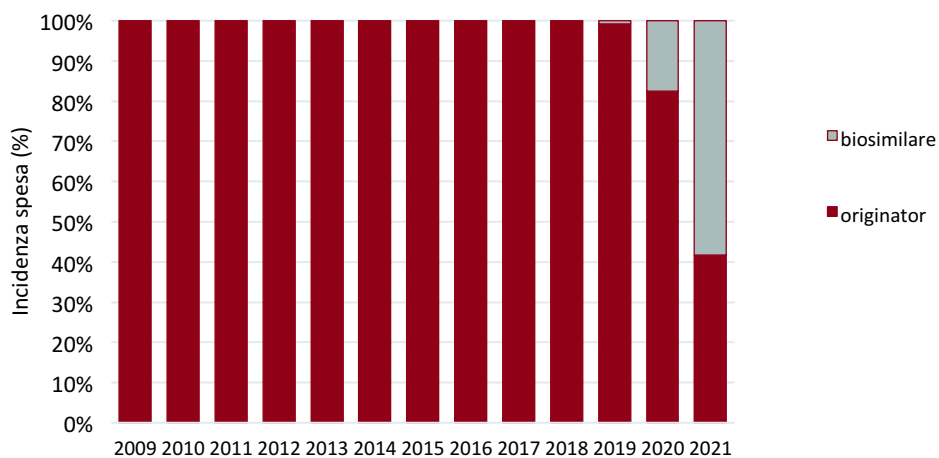


Figura 2.1.21 Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica:trastuzumab

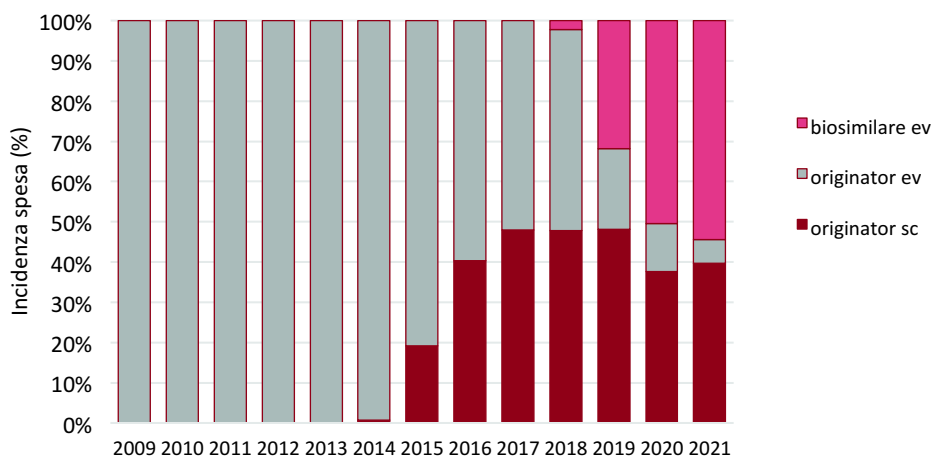
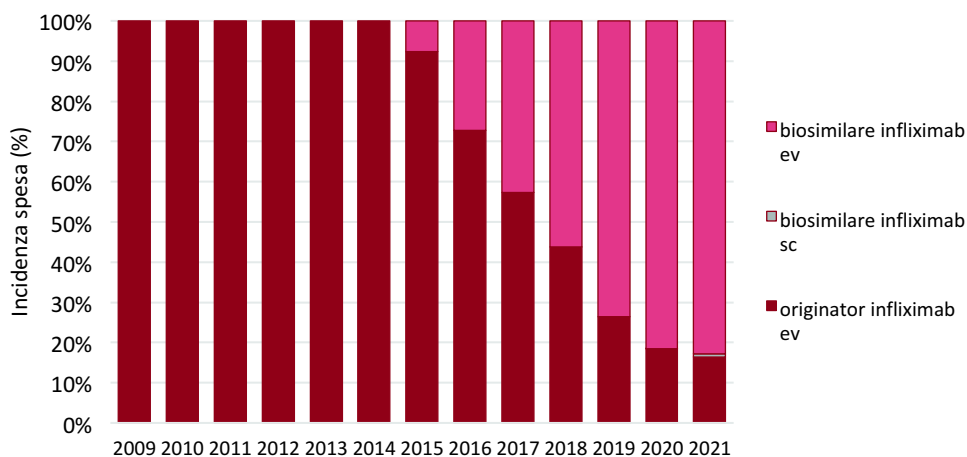


Figura 2.1.22 Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica:infliximab



2.1.23 Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) dei farmaci biosimilari vs originator rispetto alla media nazionale (anno 2021)

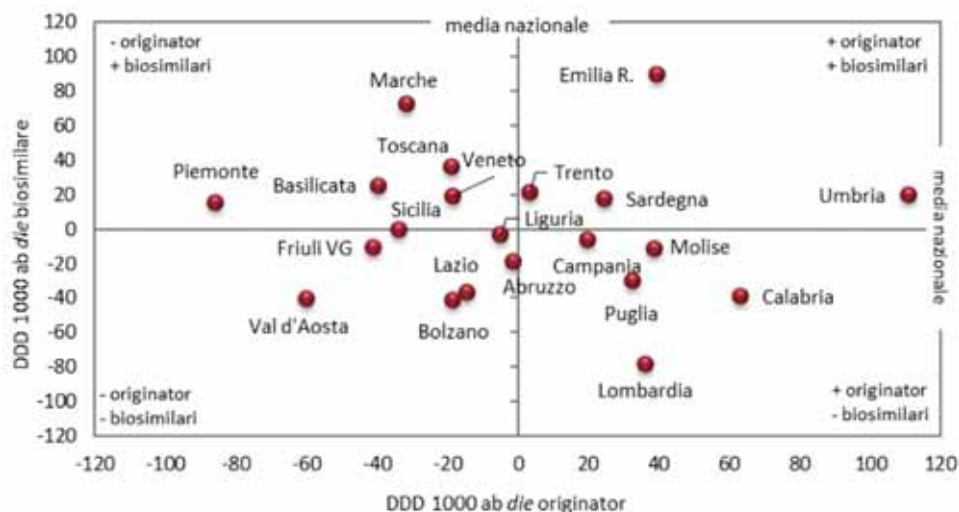


Figura 2.1.24 Variabilità regionale del consumo di farmaci biosimilari e del costo medio DDD del biologico a brevetto scaduto nel 2021 (scostamenti % dalla media nazionale)

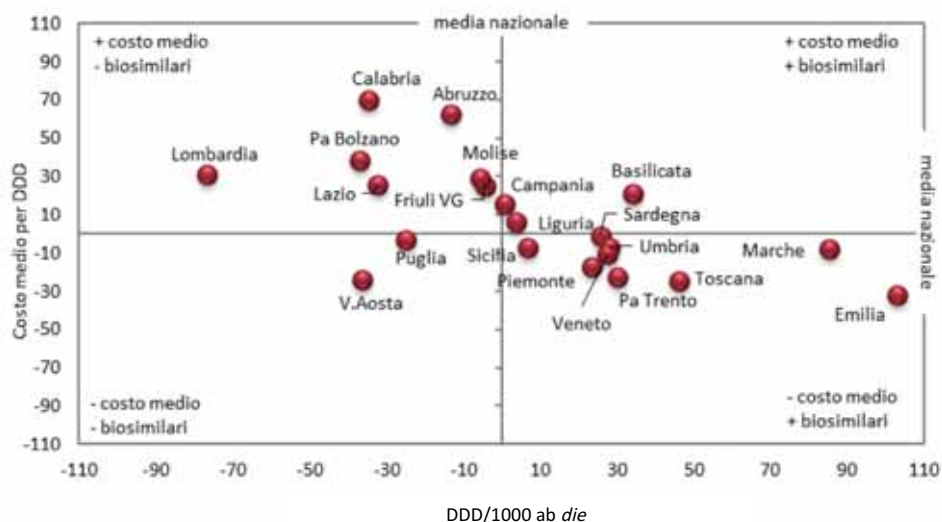
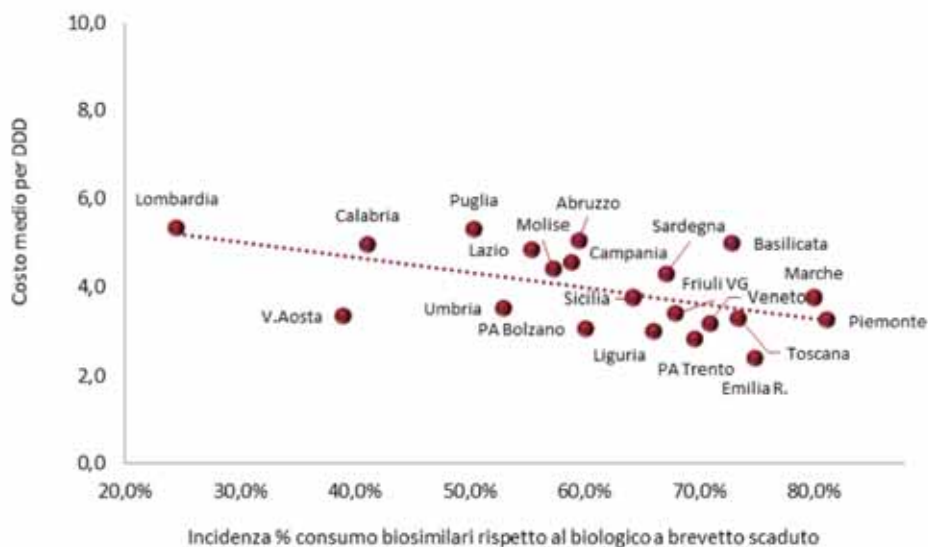


Figura 2.1.25 Analisi di correlazione tra l'incidenza del consumo del biosimilare sul biologico a brevetto scaduto e costo medio DDD negli acquisti diretti (anno 2021)



2.2 Farmaci di classe C 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. Nel caso in cui il titolare del prodotto non presenti domanda di rimborsabilità e prezzo entro 30 giorni dal rilascio dell’AIC, l’AIFA trasmette 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 2.2.1 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 2021. La spesa totale dei farmaci di classe C-NN è stata pari a circa 180 milioni, corrispondenti a una spesa *pro capite* di 3,04 euro, che nel complesso risulta quasi raddoppiata rispetto all’anno precedente (+90,0%). Le Regioni del Centro sono quelle a maggiore spesa *pro capite* (3,88 euro), rispetto a quelle del Nord (3,01 euro) o del Sud (2,55 euro) e registrano anche il maggiore incremento rispetto al 2020 (+123,9%). Le Regioni del Nord sono invece quelle che tendono a consumare maggiormente questi farmaci registrando valori rispettivamente di 2,6 DDD/1000 abitanti *die*. Rispetto all’anno precedente è evidente una riduzione dei consumi del 24,5% a livello nazionale, che risulta tuttavia più marcata al Nord (-34,3%) e al Centro (-27,8%), mentre al Sud si registra un incremento del 99,3%. Il raddoppio della spesa accompagnato da una riduzione dei consumi è probabilmente attribuibile ad un netto aumento del costo medio DDD (>100%), che al Centro (17,74 euro) assume un valore di oltre cinque volte superiore rispetto a quello del Nord (3,26 euro) e presenta un incremento rispetto al 2020 del 211,1%. La profonda variabilità regionale viene evidenziata proprio dal costo medio DDD che passa dagli 80,94 euro delle Marche a 0,53 euro della Sardegna. Le Marche si collocano, infatti, al terzo posto per spesa *pro capite* (4,52 euro).

Analizzando i primi 30 principi attivi per spesa, acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 2.2.2), al primo posto, con una spesa di 133,3 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. Analogamente al 2020, segue il principio attivo ivacaftor associato a lumacaftor (7,3 milioni) e ivacaftor da solo ed entrambi mostrano riduzioni nella spesa rispetto al 2020, più importanti per l’associazione

lumacaftor/ivacaftor (-32,6%). Tali riduzioni sono in parte attribuibili al fatto che nel corso del 2021 entrambi i farmaci sono stati classificati in fascia di rimborsabilità A. Alla 7° e 8° posizione troviamo altri due farmaci indicati nel trattamento della fibrosi cistica: ivacaftor/tezacaftor che con 2,3 milioni di euro registra una riduzione della spesa in fascia C-NN del 42,7% facendo passare tale farmaco dalla 3° posizione del 2020 alla 7° posizione del 2021, per effetto della classificazione in fascia A nel corso dell'anno; la triplice associazione elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor passa dalla 152esima posizione del 2020 all'8° nel 2021.

Il principio attivo a maggiore consumo è rappresentato dal paracetamolo che, sebbene rispetto all'anno precedente mostri una riduzione del 33,0%, registra un valore di 0,96 DDD/1000 abitanti *die*. Oltre un quarto della spesa per i farmaci classificati in C-NN riguarda farmaci con un prezzo maggiore di 10.000 euro, con una notevole variabilità regionale per cui si passa dallo 0% della Valle d'Aosta a oltre la metà (59,5%) in Sicilia (Tabella 2.2.3). Nella Tabella 2.2.4 sono rappresentati la spesa e i prezzi dei farmaci autorizzati da EMA nel periodo 2019-2021, con una permanenza in classe C-NN per almeno 6 mesi. Sono stati confrontati i prezzi applicati in C-NN con quelli rilevati a seguito della riclassificazione in fascia A/H. Si evince come il prezzo rilevato a seguito della riclassificazione in fascia A/H sia più elevato in tutti i casi, ad eccezione di uno, rispetto a quello applicato in C-NN, con variazioni >100% nella maggior parte dei farmaci.

Tabella 2.2.1 Spesa regionale *pro capite* e consumi 2021 dei medicinali acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche di classe C-NN

Regione	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	Inc. %	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Piemonte	2,78	66,3	6,9	0,5	-55,4	15,43	>100
Valle d'Aosta	4,36	141,9	0,3	0,5	-49,6	25,52	>100
Lombardia	2,73	62,7	15,0	3,3	-34,8	2,24	150,1
PA Bolzano	2,34	2,1	0,6	0,7	30,0	8,92	-21,2
PA Trento	1,50	22,3	0,4	2,2	8,7	1,83	12,8
Veneto	2,28	27,1	6,2	4,9	-43,3	1,26	>100
Friuli VG	1,81	62,1	1,3	1,3	>100	3,86	-47,8
Liguria	4,76	81,9	4,4	0,6	75,9	21,54	3,7
Emilia R.	4,55	116,8	11,4	1,7	-3,6	7,32	>100
Toscana	3,77	133,6	8,1	0,8	-3,4	13,46	142,6
Umbria	2,85	82,2	1,4	0,2	80,7	42,63	1,1
Marche	4,52	190,1	3,9	0,2	-12,7	80,94	233,1
Lazio	3,95	108,9	12,5	0,7	-41,5	16,05	258,1
Abruzzo	3,91	100,7	2,8	0,2	17,6	48,79	71,2
Molise	0,67	-12,5	0,1	0,2	>100	7,42	-67,8
Campania	1,77	134,5	5,1	0,5	-3,5	10,58	143,5
Puglia	3,20	93,9	6,9	0,6	1,1	13,73	92,2
Basilicata	5,16	127,6	1,6	0,5	>100	27,78	-62,1
Calabria	2,90	91,6	2,9	0,5	77,3	17,07	8,3
Sicilia	2,67	154,2	7,0	0,2	1,7	39,17	150,8
Sardegna	1,24	12,2	1,1	6,4	347,0	0,53	-74,8
Italia	3,04	90,0	100,0	1,6	-24,5	5,12	152,4
Nord	3,01	67,3	46,6	2,6	-34,3	3,22	155,5
Centro	3,88	123,9	25,8	0,6	-27,8	17,74	211,1
Sud e Isole	2,55	108,0	27,6	0,9	99,3	7,63	4,7

Non inclusi i vaccini (ATC J07) e l'ossigeno (V03AN01)

Tabella 2.2.2 Primi 30 principi attivi per spesa acquistati direttamente dalle strutture pubbliche di classe C-NN: confronto 2021-2020

ATC	Principio attivo	Rango 2021	Rango 2020	Spesa (milioni)	Δ % 21-20	% spesa*	DDD/1000 ab dfe	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
J05AB16	remdesivir	1	1	133,3	>100	74,1	0,02	>100	374,7	-1,3
R07AX30	lumacaftor/ivacaftor	2	2	7,3	-32,6	4,1	<0,005	-33	559,1	0,9
R07AX02	ivacaftor	3	4	3,8	-4,2	2,1	<0,005	-3	707,1	0,0
V09IX07	fluorometilcolina (18F)	4	5	2,9	-9,5	1,6	<0,005	-11	2390,3	2,4
B02BB01	fibrinogeno umano	5	-	2,5	-	1,4	<0,005	-	2128,5	-
B01AC11	lloprost	6	13	2,4	>100	1,3	<0,005	>100	63,1	-0,5
R07AX31	ivacaftor/tezacaftor	7	3	2,3	-42,7	1,3	<0,005	-42	278,8	0,6
R07AX32	elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	8	-	2,1	-	1,2	<0,005	-	385,8	-
L01AB02	treosulfan	9	14	1,9	>100	1,0	<0,005	>100	2927,3	14,4
V09AB03	iodio iofluopano (123I)	10	38	1,6	>100	0,9	<0,005	>100	701,4	-7,2
V03AB38	andexanet alfa	11	-	1,5	-	0,8	<0,005	-	3520,0	-
L04AA04	immunoglobulina antitimocitaria (di coniglio)	12	6	1,5	-47,6	0,8	<0,005	-20	297,0	-33,9
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	13	8	1,5	-40,3	0,8	0,02	-44	3,2	7,2
V09IX09	edotreotide	14	15	1,1	59,2	0,6	<0,005	-21	8972,9	102,5
V09HX01	gallo citrato (67Ga)	15	10	0,9	-11,1	0,5	<0,005	-33	67276,7	33,4
J01XX09	daptomicina	16	-	0,9	-	0,5	0,02	-	2,5	-
N02BE01	paracetamolo	17	9	0,9	-29,7	0,5	0,96	-33	0,0	5,4
B01AE06	bivalirudina	18	17	0,8	55,8	0,4	<0,005	-62	296,0	>100
V09FX03	sodio ioduro (131I)	19	11	0,8	-21,8	0,4	<0,005	-34	76,3	19,5
R07AX01	ossido di azoto	20	24	0,6	>100	0,3	<0,005	51	1261,1	50,3
V10XA01	sodio ioduro (131I)	21	12	0,6	-40,8	0,3	<0,005	-46	188,8	9,8
V04CL	test allergologici	22	-	0,5	-	0,3	<0,005	68	60,3	-
J01XA02	teicoplanina	23	41	0,5	>100	0,3	<0,005	>100	8,7	-8,2
L01FX15	belantamab mafodotin	24	-	0,4	-	0,2	<0,005	-	601,7	-
G02BB01	etnilestradiolo/etonogestrel	25	20	0,4	17,5	0,2	0,05	19	0,3	0,0
M05BA08	acido zoledronico	26	-	0,4	-	0,2	<0,005	-	177,9	-
J06BA02	immunoglobulina umana normale per somministrazione intravascolare	27	-	0,3	-	0,2	<0,005	-	377,0	-
M03AC09	rocuronio	28	-	0,3	-	0,2	0,01	-	2,9	-
V09EB01	ossidronato	29	22	0,3	3,1	0,2	<0,005	-31	47,3	50,8
N01BB09	ropivacaina	30	21	0,3	-8,4	0,2	0,10	-12	0,1	5,3
Totale primi 30				174,4	99,2	97,0	1,08	-29,0	7,48	183,0
Totale				179,8		1,63		-25,0	5,18	155,7

Tabella 2.2.3 Distribuzione percentuale per Regione della spesa di fascia C-NN per fascia di prezzo* (anno 2021)

Regione	Fascia di prezzo (€)			
	<400	401-1.000	1.001-9.999	≥10.000
Piemonte	33,5	15,6	28,5	22,4
Valle d'Aosta	81,9	4,7	13,5	0,0
Lombardia	33,7	10,9	33,8	21,7
PA Bolzano	22,2	1,0	55,3	21,6
PA Trento	57,8	2,4	32,9	6,9
Veneto	17,8	8,5	55,7	18,0
Friuli VG	37,8	12,1	42,3	7,9
Liguria	62,8	12,1	21,0	4,1
Emilia R.	34,8	10,1	33,9	21,2
Toscana	32,9	27,2	14,2	25,7
Umbria	25,1	34,7	13,5	26,7
Marche	14,3	8,9	43,2	33,6
Lazio	25,0	28,7	34,0	12,2
Abruzzo	30,5	12,3	43,9	13,2
Molise	42,2	19,9	37,9	0,0
Campania	22,1	12,4	14,6	50,9
Puglia	16,7	8,0	48,9	26,3
Basilicata	19,4	17,0	21,7	41,9
Calabria	6,6	10,9	65,9	16,6
Sicilia	15,4	5,5	19,5	59,5
Sardegna	42,8	15,5	6,9	34,8
Italia	27,0	13,2	33,1	26,7
Nord	32,6	10,3	37,8	19,3
Centro	28,4	25,4	22,3	23,8
Sud e Isole	18,7	9,9	33,2	38,2

* non inclusi i vaccini (ATC J07), l'ossigeno (V03AN01) e il remdesivir (J05AB16)

Tabella 2.2.4 Spesa e prezzi per principio attivo tra quelli autorizzati da EMA nel periodo 2019-2021

ATC	Principio attivo	Spesa C-NN			Prezzo C-NN	Prezzo SSN (A/H)	Δ% prezzi
		2019	2020	2021			
N06AX27	esketamina	-	333	12.047	1,07	297,15	>100
H02CA02	osilodrostat	-	-	471	1,10	8.548,10	>100
L04AA44	upadacitinib	-	486	-	1,10	552,08	>100
L01EX13	gilteritinib	-	391	164	1,13	10.338,31	>100
L04AA45	filgotinib	-	0	8.110	9,70	456,56	>100
H04AA01	glucagone	-	-	701	140,29	75,96	-46
S01LA06	brolocizumab	-	-	2.327.897	398,27	1.012,85	>100
L03AB15	ropeginterferone alfa	-	11.355	149.884	1.378,11	3.407,29	>100
L01FX14	polatuzumab vedotin	-	-	189.217	2.174,91	3.925,70	80
L01AB02	treosulfan	8.899	712.741	1.876.081	3.612,96	5.339,40	48
V03AB38	andexanet alfa	-	-	1.520.640	14.080,00	23.407,34	66

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 10,03 euro, in aumento dell'8,5% rispetto all'anno precedente. Al contrario i consumi, pari a 42,5 DDD/1000 abitanti *die*, sono in riduzione del 2%; pertanto, l'andamento della spesa è attribuibile all'aumento del costo medio DDD rispetto all'anno precedente che è stato dell'11,0% (Tabella 2.2.5). Le Regioni del Nord presentano valori maggiori di spesa (10,60 euro) e di consumo (48,4 DDD/1000 abitanti *die*) rispetto a quelle del Centro (9,72 euro e 43,3DDD/1000 abitanti *die*) e del Sud (9,40 euro e 33,7 DDD/1000 abitanti *die*). Il costo medio per DDD presenta una discreta eterogeneità a livello regionale con i valori maggiori rilevati al Sud (0,77 euro) rispetto a Nord (0,60 euro) e al Centro (0,62 euro). Le Regioni del Sud sono anche quelle che fanno registrare i maggiori incrementi nel costo medio rispetto al 2020 (+16,4%), e al Centro (+14,3%) e Nord (+6,7%). Analizzando la variabilità regionale il valore di spesa *pro capite* risulta essere maggiore nelle Marche (14,26 euro) e minore nel Molise (6,88 euro). Analizzando i consumi, invece, sono le Marche con un valore di 78,4 giornate di terapia ogni 1000 abitanti *die* a registrare il valore più alto, e Molise con 24,9 DDD/1000 abitanti *die* quello più basso. È l'Abruzzo, invece, la Regione che presenta il maggior costo DDD, pari a 1,14 euro. Considerando i primi 30 principi attivi per spesa di classe C, acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 2.2.7), 11 appartengono alla classe dei farmaci attivi sul sangue ed organi emopoietici (ATC B) e sono soprattutto soluzioni infusionali o per la dialisi, 5 sono antimicrobici per uso sistemico, tra cui l'amfotericina B che con una spesa *pro capite* di 0,71 euro e un incremento rispetto all'anno precedente del 30,6%, risulta essere la seconda molecola per spesa, e 8 appartengono all'ATC V, tra cui il mezzo di contrasto iomeprolo che, con una spesa di 0,51 euro, rappresenta il terzo per spesa osservando un incremento del 17,6% rispetto all'anno 2020. Particolarmente interessante è l'aumento in termini di spesa e consumo del fibrinogeno umano (>100%), il cui uso è autorizzato nel trattamento e profilassi perioperatoria del sanguinamento in pazienti affetti da ipo- o afibrinogenemia congenita con tendenza al sanguinamento. Questo principio attivo, infatti, passa dal 57° rango nel 2020 all'8° nel 2021.

Tabella 2.2.5 Spesa regionale *pro capite* e consumi 2021 dei medicinali acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche di classe C

Regione	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	Inc. %	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Piemonte	10,10	4,5	7,6	44,2	-8,4	0,63	14,4
Valle d'Aosta	10,00	7,4	0,2	55,7	1,1	0,49	6,6
Lombardia	8,47	12,1	14,1	33,1	4,2	0,70	7,8
PA Bolzano	11,37	7,7	1,0	48,9	-4,2	0,64	12,7
PA Trento	9,81	15,3	0,9	49,5	-1,1	0,54	17,0
Veneto	13,17	-3,8	10,8	60,7	-5,6	0,59	2,2
Friuli VG	10,27	-3,3	2,2	44,7	-1,7	0,63	-1,3
Liguria	10,20	6,2	2,9	40,7	-13,6	0,69	23,3
Emilia R.	13,28	11,2	10,1	76,1	9,0	0,48	2,3
Toscana	10,54	5,1	6,8	47,1	-4,5	0,61	10,4
Umbria	11,25	1,5	1,7	57,4	-4,5	0,54	6,6
Marche	14,26	11,2	3,7	78,4	-2,6	0,50	14,5
Lazio	7,67	8,8	7,3	28,8	-9,8	0,73	21,0
Abruzzo	11,77	11,6	2,6	28,3	-6,1	1,14	19,2
Molise	6,88	-6,5	0,4	24,9	-12,7	0,76	7,5
Campania	8,08	10,4	7,1	27,9	-0,2	0,79	11,0
Puglia	10,53	14,7	6,9	44,6	-8,9	0,65	26,3
Basilicata	12,66	12,3	1,2	40,0	-0,3	0,87	12,9
Calabria	10,02	21,5	3,1	35,5	-1,0	0,77	23,0
Sicilia	8,40	15,4	6,6	26,7	4,2	0,86	11,1
Sardegna	10,57	15,9	2,9	47,6	5,6	0,61	10,0
Italia	10,03	8,5	100,0	42,5	-2,0	0,65	11,0
Nord	10,60	5,8	49,7	48,4	-0,5	0,60	6,7
Centro	9,72	7,2	19,6	43,3	-5,9	0,62	14,3
Sud e Isole	9,40	13,9	30,7	33,7	-1,8	0,77	16,4

Non inclusi i vaccini (ATC J07) e l'ossigeno (V03AN01)

Tabella 2.2.6 Prime 20 categorie (ATC IV livello) per spesa acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche di classe C: confronto 2021-2020

ATC	Categoria	Spesa (milioni)	Δ % 21-20	% spesa*	DDD/1000 ab/die	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
B05BB	Soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico	55,9	5,7	9,4	6,7	2,0	0,39	4,5
V08AB	Mezzi di contrasto radiol. idrosol., nefrotropici, a bassa osmo	50,0	47,2	8,4	<0,05	55,9	60,73	-4,7
B05BA	Soluzioni nutrizionali parenterali	47,8	-1,6	8,0	0,7	-7,3	3,36	7,3
J02AA	Antibiotici	42,0	29,7	7,1	<0,05	30,8	102,34	0,1
B05DB	Soluzioni ipertoniche	31,2	0,0	5,3	0,1	7,5	9,81	-6,1
V08CA	Mezzi di contrasto paramagnetici	21,8	86,6	3,7	<0,05	47,7	46,89	27,5
B02BC	Emostatici locali	12,1	23,6	2,0	<0,05	17,6	320,29	6,1
J01CR	Associaz.di penicilline, incl. inibitori delle beta-lattamasi	11,7	17,0	2,0	<0,05	24,1	11,20	-4,8
J01XB	Polimixine	11,7	-9,8	2,0	<0,05	-3,7	34,08	-5,4
B05DA	Soluzioni isotoniche	11,4	8,2	1,9	0,1	9,5	7,55	-0,3
B02BB	Fibrinogeno	11,3	350,7	1,9	<0,05	361,3	2189,94	-1,4
V03AF	Sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici	11,2	13,9	1,9	0,1	1,4	5,94	13,4
J06BA	Immunoglobulina umana normale	10,2	-8,6	1,7	<0,05	-11,6	389,47	4,4
N01BB	Amidi	8,7	0,1	1,5	1,6	11,9	0,25	-9,7
B01AX	Altri antitrombotici	8,3	5,9	1,4	<0,05	11,2	3893,34	-3,8
V09AB	Composti dello iodio-123I	8,1	12,0	1,4	<0,05	12,6	873,72	0,4
A11BA	Polivitaminici, non associati	7,8	-21,9	1,3	0,1	-11,9	4,27	-10,5
C01CX	Altre sostanze inotrope	7,7	-6,0	1,3	<0,05	13,2	512,46	-16,2
V09FX	Radiofarmaci diagnostici della tiroide vari	7,6	-3,3	1,3	<0,05	16,0	275,11	-15,8
V07AB	Solventi e diluenti, comprese le soluzioni detergenti	7,3	18,5	1,2	2,2	-0,1	0,15	19,7
N03AX	Altri antiepilettici	7,1	31,4	1,2	<0,05	23,1	13,57	7,8
N07XX	Altri farmaci del sistema nervoso	6,6	3,6	1,1	<0,05	10,8	23,72	-5,6
B05ZB	Emofiltrati	6,5	15,9	1,1	<0,05	15,2	7,41	1,6
B01AC	Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	6,1	-8,6	1,0	<0,05	1,7	42,57	-9,3
H02AB	Glicocorticoidi	6,0	-18,6	1,0	1,0	-35,2	0,28	26,8
D08AC	Biguanidi ed amidine	6,0	8,9	1,0	1,6	-3,9	0,17	14,4
J01MA	Fluorochinoloni	5,2	-1,1	0,9	<0,05	-27,8	22,54	38,4
N01AX	Altri anestetici generali	5,2	-10,1	0,9	<0,05	-33,8	43,70	37,1
G02AD	Prostaglandine	5,0	-7,3	0,8	<0,05	-2,7	5,06	-3,8
J01GB	Altri aminoglicosidi	4,7	-3,0	0,8	<0,05	-5,5	22,31	3,6
Totale primi 30		442,4	12,9	74,5	14,4	-2,2	1,42	16,5
Totale		594,1	8,5	42,5	-2,0	0,65	11,0	

Non inclusi i vaccini (ATC J07) e l'ossigeno (V03AND1); * calcolato sul totale della spesa dei farmaci acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche di classe C

Tabella 2.2.7. Primi 30 principi attivi per spesa acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche di classe C: confronto 2021-2020

ATC	Principio attivo	Rango 2021	Rango 2020	Spesa pro capite	Δ % 21-20	% spesa*	% cum	DDD/1000 ab dfe	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
B05BB01	sodio cloruro	1	1	0,77	6,5	7,6	7,6	5,7	1,7	0,37	4,9
J02AA01	amfotericina B	2	2	0,71	30,6	7,1	14,7	0,0	30,8	102,34	0,1
V08AB10	iomeprolo	3	3	0,51	17,3	5,1	19,8	0,0	14,1	72,53	3,0
B05DB	glucosio/sodio cloruro/calcio cloruro/ magnesio cloruro/sodio bicarbonato /sodio lattato	4	4	0,39	-1,9	3,9	23,7	0,1	9,3	10,11	-10,0
B05BA10	glucosio/aminoacidi/olio di oliva/olio di soia/sodio acetato/sodio glicerofosfato/ calcio cloruro/magnesio cloruro/potassio cloruro	5	5	0,29	-0,4	2,9	26,6	0,0	4,1	16,65	-4,1
B02BC30	fibrinogeno umano/trombina umana	6	10	0,20	24,3	2,0	28,6	0,0	17,2	320,58	6,3
J01XB01	colistimetato	7	7	0,20	-9,2	2,0	30,6	0,0	-3,7	34,08	-5,4
B02BB01	fibrinogeno umano	8	57	0,19	353,8	1,9	32,5	0,0	361,3	2189,94	-1,4
J01CR05	piperacillina/tazobactam	9	11	0,18	12,1	1,8	34,3	0,0	16,5	11,67	-3,5
J06BA02	immunoglobulina umana normale per somministrazione intravascolare	10	8	0,17	-8,0	1,7	36,0	0,0	-11,6	389,47	4,4
V08CA09	gadobutrolo	11	1011	0,15	-	1,5	37,5	0,0	-	77,49	-
V03AF07	rasburicase	12	17	0,14	17,5	1,4	38,9	0,0	15,0	806,55	2,5
B01AX01	defibrotide	13	13	0,14	6,7	1,4	40,3	0,0	11,2	3893,34	-3,8
B05DA	icodestrina/sodio cloruro/sodio lattato/ calcio cloruro/magnesio cloruro	14	15	0,14	5,6	1,4	41,7	0,0	6,3	11,72	-0,4
V09AB03	iodio ioflupano (123I)	15	16	0,14	12,8	1,4	43,0	0,0	12,6	873,72	0,4
V08AB05	topromide	16	1046	0,14	-	1,4	44,4	0,0	-	56,12	-
A01BA	complesso vitaminico	17	9	0,13	-21,4	1,3	45,7	0,1	-11,9	4,27	-10,5
C01CX08	levosimendan	18	12	0,13	-5,4	1,3	47,0	0,0	13,2	512,46	-16,2
V09FX01	tecnecio pertecnato (99mTc)	19	14	0,13	-4,4	1,3	48,3	0,0	-5,5	331,97	1,5
V08AB11	iobitridolo	20	20	0,12	8,9	1,2	49,5	0,0	6,4	48,69	2,6
B05BA10	glucosio/aminoacidi/olio di soia/trigliceridi acatena media/sodio glicerofosfato/sodio acetato/potassio cloruro/magnesio solfato/ calcio cloruro	21	18	0,11	-1,1	1,1	50,6	0,1	2,7	4,30	-3,4

segue

Tabella 2.2.7 - *continua*

ATC	Principio attivo	Rango 2021	Rango 2020	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	% spesa*	% cum	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
B01AC11	iloprost	22	19	0,10	-8,3	1,0	51,6	0,0	1,8	82,51	-9,7
J01MA12	levofloxacina	23	21	0,09	-0,4	0,9	52,5	0,0	-27,8	22,54	38,4
B05BA10	glucosio/aminoacidi/olio di soia/olio di oliva /trigliceridi a catena media/olio di pesce arricchito di omega-3/sodio glicerofosfato/sodio acetato/calcio cloruro/magnesio solfato	24	22	0,09	-0,3	0,9	53,3	0,0	-1,5	19,87	1,5
B05DB	glucosio/ sodio cloruro/calcio cloruro/ magnesio cloruro/sodio lattato	25	28	0,08	15,3	0,8	54,2	0,0	7,3	7,53	7,7
N03AX18	lacosamide	26	31	0,08	25,5	0,8	55,0	0,0	25,9	59,65	0,0
N01BB02	lidocaina	27	25	0,08	4,1	0,8	55,8	1,3	8,0	0,16	-3,3
V08CA10	acido gadoxetico	28	30	0,08	17,3	0,8	56,6	0,0	16,3	175,64	1,1
G02AD02	dinoprostone	29	23	0,08	-4,2	0,8	57,4	0,0	-4,6	4,96	0,6
J01GB01	tobramicina	30	24	0,08	-1,4	0,8	58,1	0,0	4,8	33,89	-5,7
Totale primi 30				5,83	15,4			7,6	3,0	2,09	12,4
Totale				10,03	8,5			42,5	-2,0	0,65	11,0

Non inclusi i vaccini (ATC J07) e l'ossigeno (V03AN01)

*calcolato sul totale della spesa dei farmaci acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche di classe C

2.3 Distribuzione diretta e per conto

Nel 2021 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 147,2 euro (8,7 miliardi di euro), in aumento del 4,6% rispetto all'anno precedente. A livello nazionale la spesa della distribuzione diretta ha un'incidenza percentuale del 74,7%, pari a un valore *pro capite* di 110 euro, mentre quella della distribuzione per conto del 25,3%, pari a un valore *pro capite* di 37,2 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 (158,7 euro) rispetto a quelle del Centro (154,3 euro) e del Nord (136,2 euro), registrando tuttavia andamenti molto diversi per le due differenti modalità erogative.

La distribuzione diretta presenta la maggior incidenza in Emilia Romagna (87,3%) e Sardegna (81,3%) e la minore in Calabria (49,2%), PA di Trento (62,9%), Molise (60,0%) e Lazio (64,2%). Analizzando la spesa, invece, la Sardegna evidenzia il maggior valore di spesa *pro capite* (154 euro) e la Calabria il più basso (22,6 euro). Per quanto riguarda la distribuzione per conto, invece, il Molise è la Regione a registrare la maggiore spesa *pro capite* (60,0 euro), mentre l'Emilia Romagna la più bassa (20,4 euro).

A livello nazionale, i farmaci di classe H rappresentano la principale quota di spesa nella distribuzione diretta (67,4%), seguiti dai farmaci di classe A (31,3%), mentre i farmaci di classe C rappresentano una quota residuale (1,3%) (Tabella 2.3.2). Al Centro si osserva la quota più alta della spesa dei farmaci di classe H (72,2%), mentre il Nord e il Sud presentano valori inferiori, rispettivamente 65,5% e 67,4%. Considerando la spesa *pro capite* per i medicinali erogati in distribuzione diretta, i valori maggiori si registrano in Emilia Romagna per i farmaci di classe A (55,2 euro), nella PA Bolzano per i farmaci di classe C (4,2 euro) e in Umbria per i farmaci di classe H (114,9 euro). I valori minori, invece, per tutte e tre le classi di rimborsabilità si osservano in Calabria (A: 6,4, C: 0,2 e H: 15,8 euro).

I farmaci di classe A rappresentano a livello nazionale la quasi totalità dei medicinali erogati in distribuzione in nome e per conto (DPC), con una spesa *pro capite* media nazionale di 37,2 euro (Tabella 2.3.3); le Regioni del Centro e del Sud si collocano al di sopra di tale valore, con una spesa *pro capite* rispettivamente di 46,8 e 43,7 euro, mentre al Nord la spesa si attesta su valori inferiori e pari a 28,5 euro *pro capite*.

Analizzando la variabilità regionale per quantità e costo medio DDD dei farmaci erogati in distribuzione diretta e in nome e per conto (Figura 2.3.1), Emilia Romagna e PA di Trento consumano, rispetto alla media nazionale, maggiori quantità, ma con un minor costo per giornata di terapia; al contrario sono soprattutto Lombardia, Sardegna, Lazio, Basilicata e Puglia a consumare minori quantità ma maggiormente costose. La Calabria pur mostrando consumi molto bassi ha un costo medio per DDD in linea con la media nazionale.

Nel 2021 meno di un terzo delle confezioni dispensate attraverso la distribuzione in nome e per conto ha un costo inferiore ai 10 euro (28,6%), mentre poco più di un terzo ha un costo compreso tra i 30 e i 49 euro (34,5%). Percentuali molto basse invece riguardano i farmaci con costi maggiori (Tabella 2.3.4). La grande variabilità regionale è evidenziata dal fatto che mentre in Sicilia il 43,9% delle confezioni ha un costo inferiore ai 10 euro, in

Lombardia il 58,6% ha un costo compreso tra i 30 e i 49 euro e in Puglia il 42,7% ha un costo compreso tra i 50 e i 149 euro.

Per quanto riguarda il costo del servizio (Tabella 2.3.5), a livello nazionale il valore medio è stato pari a 6,60 euro, mentre a livello di area geografica si nota come le Regioni del Centro e del Sud presentino valori più elevati (rispettivamente 7,64 e 7,07 euro), rispetto al Nord (5,45 euro). Il costo medio più elevato è stato registrato in Basilicata (11,72 euro) e nel Lazio (10,33 euro), più del doppio di quello dell'Emilia Romagna e della Liguria (rispettivamente 4,20 e 4,94 euro).

Considerando le categorie a maggiore spesa erogate in distribuzione diretta (Tabella 2.3.6), i farmaci antineoplastici e immunomodulatori presentano il valore più alto, pari a 62,39 euro, in aumento del 5,17% rispetto all'anno precedente, un costo medio DDD di 34,68 euro e un utilizzo di 4,93 DDD per 1000 abitanti *die*. Gli altri immunosoppressori rappresentano il 14,86% della spesa e il 7,99% dei consumi per questa categoria, seguiti dagli immunosoppressori selettivi (11,96% della spesa) e dagli inibitori delle interleuchine (11,63%). La seconda categoria per spesa è invece rappresentata dagli antimicrobici generali per uso sistemico, che presentano un valore di 13,99 euro, in riduzione del 13,8% rispetto al 2020. Sono le associazioni per il trattamento dell'HIV e gli antivirali per l'HCV a rappresentare quasi il 69% della spesa. I farmaci attivi su sangue e organi emopoietici sono la terza categoria per spesa (10,69 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 2.3.7), sono i farmaci attivi sul sangue e gli organi emopoietici a rappresentare la categoria a maggiore spesa (13,86 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 (10,17 euro) e le categorie maggiormente presenti siano rappresentate dai farmaci per il diabete.

Tra i primi 30 principi attivi per spesa erogati in DD (Tabella 2.3.8), ben 19 appartengono all'ATC L e la lenalidomide è in assoluto quello a maggiore spesa (310,6 milioni di euro), con spesa e consumi stabili rispetto all'anno precedente (+0,9%). La maggiore variazione di spesa (>100%) si osserva per l'associazione dolutegravir/lamivudina indicata per il trattamento di pazienti adulti con infezione da virus dell'HIV di tipo 1. Importanti variazioni si osservano anche per dupilumab (+85,6%), farmaco indicato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a severa negli adulti e nei bambini a partire dai 12 anni di età e nel nel trattamento aggiuntivo di mantenimento per l'asma grave con infiammazione di tipo 2, per ivafactor (+82,9%) utilizzato per il trattamento della fibrosi cistica ed emicizumab indicato nella prevenzione o riduzione del sanguinamento in pazienti affetti dall'emofilia A (+70%).

Tra i primi 30 principi attivi erogati in DD a maggior costo medio per DDD (Tabella 2.3.9), dodici sono indicati per il trattamento di malattie metaboliche rare (ATC A). Ai primi posti troviamo quattro medicinali per la terapia genica, in ordine l'onasemnogene abeparvovec indicato nel trattamento di pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) con più di 540,2 mila euro per DDD, il voretigene neparvovec per il trattamento della distrofia retinica ereditaria in pazienti adulti e pediatrici con quasi 148,5 mila euro per DDD; seguono le CAR-T, axicabtagene ciloleucel e tisagenlecleucel, rispettivamente con 86,5 mila euro per DDD e 31,0 mila euro per DDD. Infine, al quinto posto si colloca un radiofarmaco antitumorale,

il lutezio oxodotretotide (177Lu) con un costo medio per DDD di 15,3 mila euro per DDD.

Nel caso della distribuzione in nome e per conto invece (Tabella 2.3.10), ai primi due posti ritroviamo i nuovi anticoagulanti orali (NAO): rivaroxaban con 173,3 milioni di euro e apixaban con 169,4 milioni di euro, mentre edoxaban si colloca in quarta posizione, mostrando nel 2021 un aumento di spesa del 29,7% rispetto al 2020; segue il dabigatran in quinta posizione, con una spesa in riduzione del 6,8% in confronto all'anno precedente. Si segnala al terzo posto la presenza dell'antidiabetico agonista del recettore GLP-1 dulaglutide che ha registrato nel 2021 un aumento di spesa del 40%.

Dei primi 30 principi attivi erogati in DPC a maggior costo medio per DDD (Tabella 2.3.11) quasi la metà (14) è rappresentata da farmaci del sangue e organi emopoietici (ATC B). La proteina del plasma umano anti-angioedema si colloca al primo posto con 1,7 mila euro; seguono 13 fattori della coagulazione: i primi due, l'albutrepenonacog alfa e l'eftrenonacog alfa, fattori IX ricombinanti long-acting indicati nel trattamento e profilassi del sanguinamento nei pazienti con emofilia B, registrano un costo medio per DDD pari rispettivamente a 1,1 mila e 682 euro. Gli altri fattori della coagulazione hanno invece un costo medio per DDD che oscilla tra i 213 euro e i 380 euro. La Tabella 2.3.13 ha come obiettivo quello di fotografare in modo sintetico i contenuti degli accordi regionali al fine di fornire una panoramica sullo stato dell'arte della DPC in Italia.

Le variabili considerate e riassunte in tabella sono: riferimenti normativi dell'accordo, durata dell'accordo, organizzazione della distribuzione per conto, medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione per conto, remunerazione a confezione, tetti alla DPC, sostituibilità del farmaco, prescrizioni promiscue, medicinali indisponibili nel canale DPC/prescrizioni urgenti, riferimento alla "farmacia dei servizi".

In primo luogo, l'analisi degli accordi ha evidenziato la presenza di diverse modalità organizzative della DPC nelle Regioni, sebbene sia possibile individuare modelli comuni. In particolar modo, il modello organizzativo più frequentemente individuato prevede l'acquisto dei farmaci da parte di una ASL capofila, sulla base di gare regionali, e la consegna alle farmacie convenzionate mediante distributori intermedi (es. Abruzzo, PA Bolzano, Lombardia, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia). Talvolta, oltre all'azienda capofila, è identificato un distributore capofila che stocca i farmaci acquistati e li consegna ad una serie di distributori intermedi (es. Calabria, Umbria, Veneto). Particolare è il caso della regione Marche, ove un grossista capofila, costituito come Consorzio Distributori Intermedi (CO.D.IN. Marche), acquista i medicinali per la DPC, sulla base di un contratto stipulato con le Aziende Fornitrici e l'Azienda Sanitaria Unica Regionale (ASUR), ed effettua lo stoccaggio e la distribuzione ai distributori intermedi che a loro volta riforniscono le farmacie convenzionate. Alcune differenze tra le Regioni sono emerse anche con riferimento all'elenco dei farmaci per cui è prevista l'erogazione nel canale DPC. Gli accordi riportano in allegato la lista dei farmaci inseriti nella distribuzione per conto, selezionati a partire dall'A-PHT. Inoltre, alcune Regioni riportano nell'accordo specifici criteri per l'inclusione o l'esclusione di alcune categorie di farmaci. Un criterio di esclusione riguarda il prezzo al pubblico, per il quale alcune Regioni escludono dalla lista regionale farmaci con prezzo al pubblico inferiore o superiore ad un determinato ammontare. Sono stati rilevati, inoltre, criteri specifici di inclusione/esclusione per alcune categorie di farmaci come, ad esempio, le Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) o gli 'ex-Osp2'. Ampia variabilità è stata osservata nelle tariffe previste per la remunerazione

del servizio DPC. Le tariffe variano da un minimo di 3,20 euro della regione Emilia-Romagna ad un massimo di 15 euro del Lazio (per farmaci con prezzo al pubblico maggiore di 600 euro). In particolare si evidenzia che la regione Lazio ha previsto tariffe diverse per specifiche fasce di prezzo. La maggior parte degli accordi include nella tariffa sia gli oneri per la distribuzione intermedia che finale, con l'eccezione della regione Sicilia che prevede una quota di remunerazione separata per il distributore intermedio. Dall'analisi emerge inoltre come un ampio numero di Regioni abbia previsto una tariffa *ad hoc* per le farmacie rurali sussidiate e/o con un determinato fatturato SSN. Ad esempio, la Liguria ha previsto una tariffa omnicomprensiva standard di 3,90 euro e una specifica tariffa di 4,40 euro per le farmacie con fatturato SSN minore di 300.000 euro e per le farmacie rurali con indennità e fatturato SSN minore di 450.000 euro. Alcuni accordi hanno anche indicato un tetto massimo di farmaci erogabili in DPC, prevedendo altresì la rimodulazione delle tariffe a seguito dello sfioramento. La Regione Umbria, ad esempio, ha previsto la riduzione della tariffa da 4,90 a 3,90 euro a confezione in caso di superamento del tetto di 560.000 pezzi per anno dispensati in DPC. Negli accordi è stata posta particolare attenzione alla regolamentazione della sostituibilità del farmaco, sia in caso di indicazione motivata del medico di non sostituibilità, sia in caso di richiesta da parte dell'utente. Numerosi accordi prevedono la dispensazione del farmaco richiesto se presente in DPC o, se non presente, la dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara. Gli accordi di alcune Regioni prevedono che l'utente assuma per intero il costo del medicinale in caso di richiesta di sostituzione. In alcune Regioni, in caso di indicazione del medico di non sostituibilità, sono previsti controlli da parte del settore farmaceutico e l'attivazione della dispensazione mediante distribuzione diretta. Non si è osservata particolare variabilità in tema di prescrizioni promiscue, dal momento che le Regioni richiedono la disposizione di ricette separate per i medicinali dispensati in DPC e in convenzionata. Alcune Regioni indicano esplicitamente che in caso di sovrapposizione, l'utente debba esprimere una preferenza e debba procurarsi una nuova ricetta per il farmaco non ritirato. Si presume che tale fenomeno si estinguerà con la piena adozione della ricetta dematerializzata. Limitata variabilità è stata inoltre riscontrata in tema di gestione di medicinali indisponibili nel canale DPC e di prescrizioni urgenti, per le quali si prevede generalmente l'erogazione in convenzionata. Si segnala, infine, che nell'ambito di alcuni accordi è stata regolamentata l'erogazione di ulteriori servizi da parte delle farmacie. Tale elemento potrebbe essere rilevante nella definizione degli accordi e delle relative tariffe.

Tabella 2.3.1a Composizione della spesa regionale 2021 per medicinali erogati in distribuzione diretta (DD) e in distribuzione per conto (DPC) (Tabella e Figura)

Regione	Spesa pro capite			Δ % 21-20	Inc. % DD	Inc. % DPC
	DD	DPC	Totale			
Piemonte	103,1	31,1	134,2	5,4	76,8	23,2
Valle d'Aosta	77,4	26,9	104,3	12,6	74,2	25,8
Lombardia	98,5	26,7	125,2	2,7	78,7	21,3
PA Bolzano	108,5	25,1	133,6	12,9	81,2	18,8
PA Trento	65,6	38,7	104,3	9,6	62,9	37,1
Veneto	105,3	32,1	137,4	8,6	76,6	23,4
Friuli VG	108,4	37,7	146,1	2,2	74,2	25,8
Liguria	108,0	34,2	142,2	3,0	75,9	24,1
Emilia R.	140,4	20,4	160,8	9,8	87,3	12,7
Toscana	108,6	40,1	148,7	-2,0	73,0	27,0
Umbria	150,3	45,3	195,6	8,3	76,8	23,2
Marche	121,6	41,2	162,8	3,7	74,7	25,3
Lazio	95,7	53,4	149,1	3,8	64,2	35,8
Abruzzo	129,5	40,9	170,4	6,6	76,0	24,0
Molise	106,8	60,0	166,8	5,1	64,0	36,0
Campania	123,5	53,7	177,2	5,0	69,7	30,3
Puglia	126,5	53,7	180,2	7,1	70,2	29,8
Basilicata	122,6	42,1	164,7	1,9	74,4	25,6
Calabria	22,6	23,3	45,9	6,3	49,2	50,8
Sicilia	113,8	35,0	148,8	3,1	76,5	23,5
Sardegna	154,0	35,4	189,4	-0,8	81,3	18,7
Italia	110,0	37,2	147,2	4,6	74,7	25,3
Nord	107,7	28,5	136,2	5,8	79,1	20,9
Centro	107,4	46,9	154,3	1,7	69,6	30,4
Sud e Isole	115,0	43,7	158,7	4,3	72,5	27,5

Nota: dati consolidati al 14 aprile 2022, relativi a medicinali con AIC

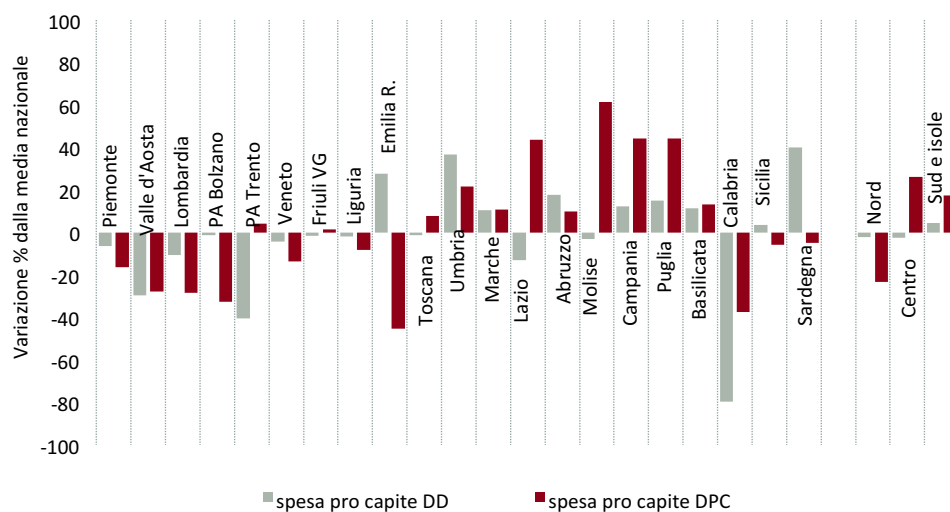


Tabella 2.3.1b Composizione dei consumi regionali 2021 per medicinali erogati in distribuzione diretta (DD) e in distribuzione per conto (DPC) (Tabella e Figura)

Regione	Consumo (DDD/1000 ab die)			Δ % 21-20	Inc. % DD	Inc. % DPC
	DD	DPC	Totale			
Piemonte	90,5	58,4	148,9	1,4	60,8	39,2
Valle d'Aosta	65,8	53,3	119,1	23,1	55,3	44,7
Lombardia	15,5	32,3	47,8	17,0	32,4	67,6
PA Bolzano	104,1	38,0	142,1	4,2	73,3	26,7
PA Trento	134,1	54,8	188,8	1,0	71,0	29,0
Veneto	91,9	61,3	153,2	3,5	60,0	40,0
Friuli VG	72,5	56,9	129,4	0,6	56,0	44,0
Liguria	63,7	76,6	140,3	2,2	45,4	54,6
Emilia R.	150,7	56,9	207,7	-3,4	72,6	27,4
Toscana	44,8	79,3	124,0	-4,5	36,1	63,9
Umbria	58,4	81,8	140,1	-0,2	41,7	58,3
Marche	25,7	81,6	107,2	5,0	23,9	76,1
Lazio	13,5	63,2	76,7	1,1	17,6	82,4
Abruzzo	26,1	61,5	87,6	11,2	29,8	70,2
Molise	10,3	84,0	94,2	19,7	10,9	89,1
Campania	21,7	86,8	108,5	7,1	20,0	80,0
Puglia	27,0	61,7	88,7	3,9	30,5	69,5
Basilicata	21,0	61,0	81,9	-0,7	25,6	74,4
Calabria	5,0	28,2	33,2	5,6	14,9	85,1
Sicilia	20,1	72,1	92,2	7,6	21,8	78,2
Sardegna	30,3	59,8	90,1	-3,5	33,6	66,4
Italia	46,9	60,4	107,2	2,7	43,7	56,3
Nord	72,4	50,0	122,4	2,5	59,2	40,8
Centro	28,5	72,1	100,7	-0,9	28,3	71,7
Sud e Isole	21,6	67,9	89,6	5,8	24,1	75,9

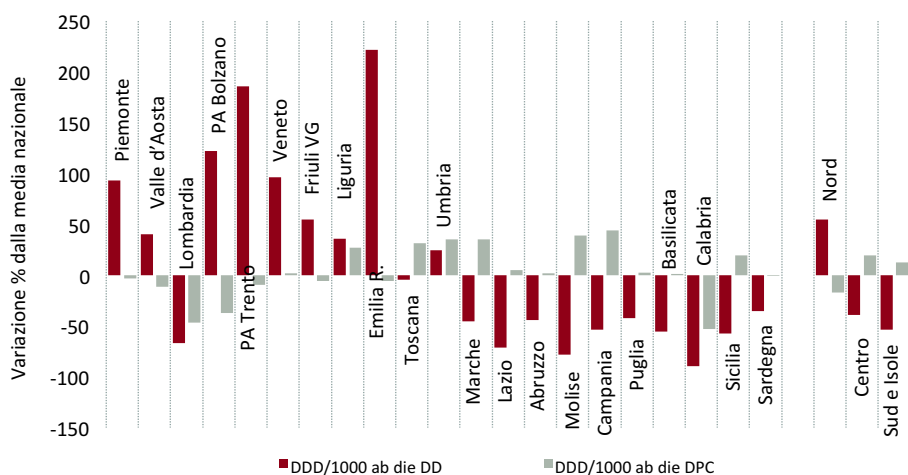


Tabella 2.3.2 Composizione per classe di rimborsabilità della spesa regionale 2021 per medicinali erogati in distribuzione diretta (DD)*

Regione	Spesa pro capite				Inc. % A	Inc. % C	Inc. % H
	Classe A	Classe C	Classe H	Totale			
Piemonte	34,8	1,5	66,8	103,1	33,8	1,5	64,7
Valle d'Aosta	29,9	1,6	45,9	77,4	38,6	2,1	59,3
Lombardia	27,7	0,8	69,9	98,5	28,2	0,8	71,0
PA Bolzano	37,8	4,2	66,5	108,5	34,8	3,9	61,3
PA Trento	16,9	2,3	46,3	65,6	25,8	3,5	70,7
Veneto	36	3,1	66,1	105,3	34,2	2,9	62,9
Friuli VG	29,5	2,2	76,7	108,4	27,2	2,0	70,8
Liguria	36,5	0,9	70,6	108,0	33,8	0,8	65,4
Emilia R.	55,2	2,7	82,6	140,4	39,3	1,9	58,8
Toscana	34,7	1,4	72,5	108,6	32,0	1,3	66,7
Umbria	34,2	1,2	114,9	150,3	22,8	0,8	76,4
Marche	35,5	0,6	85,5	121,6	29,2	0,5	70,3
Lazio	22,4	0,6	72,8	95,7	23,4	0,6	76,0
Abruzzo	43,5	1,3	84,7	129,5	33,6	1,0	65,4
Molise	27,7	0,6	78,5	106,8	25,9	0,6	73,5
Campania	33,7	0,9	88,9	123,5	27,3	0,7	72,0
Puglia	41,3	1,9	83,3	126,5	32,6	1,5	65,9
Basilicata	43,9	2,4	76,3	122,6	35,8	2,0	62,2
Calabria	6,4	0,2	15,8	22,4	28,6	0,9	70,5
Sicilia	39,2	0,9	73,8	113,8	34,4	0,8	64,8
Sardegna	50,8	1,9	101,3	154,0	33,0	1,2	65,8
Italia	34,4	1,4	74,2	110,0	31,3	1,3	67,4
Nord	35,3	1,8	70,5	107,7	32,8	1,7	65,5
Centro	29,0	0,9	77,5	107,4	27,0	0,8	72,2
Sud e Isole	36,3	1,2	77,5	115,0	31,6	1,0	67,4

Nota: dati consolidati al 14 aprile 2022, relativi a medicinali con AIC

* la spesa è al netto dell'ossigeno

Tabella 2.3.3 Composizione per classe di rimborsabilità della spesa regionale 2021 per medicinali erogati in distribuzione diretta per conto (DPC)*

Regione	Spesa pro capite				Inc. % A	Inc. % C	Inc. % H
	Classe A	Classe C	Classe H	Totale			
Piemonte	31,1			31,1	100		
Valle d'Aosta	26,9			26,9	100		
Lombardia	26,7			26,7	100		
PA Bolzano	25,1			25,1	100		
PA Trento	38,6			38,7	100		
Veneto	32,1			32,1	100		
Friuli VG	37,7			37,7	100		
Liguria	34,2			34,2	100		
Emilia R.	20,3	0,1		20,4	99,5	0,5	
Toscana	40,0			40,1	100		
Umbria	45,3			45,3	100		
Marche	41,2			41,2	100		
Lazio	53,3	0,2		53,4	99,6	0,4	
Abruzzo	40,9			40,9	100		
Molise	60,0			60,0	100		
Campania	53,7			53,7	100		
Puglia	53,7			53,7	100		
Basilicata	42,1			42,1	100		
Calabria	23,2			23,2	100		
Sicilia	35,0			35,0	100		
Sardegna	35,3			35,4	100		
Italia	37,2			37,2	100		
Nord	28,5			28,5	100		
Centro	46,8	0,1		46,9	99,8	0,2	
Sud e Isole	43,7			43,7	100		

Nota: dati consolidati al 14 aprile 2022, relativi a medicinali con AIC

* la spesa è al netto dell'ossigeno

Figura 2.3.1 Variabilità regionale per quantità e costo medio DDD dei farmaci erogati in distribuzione diretta (DD) e per conto (DPC) nel 2021

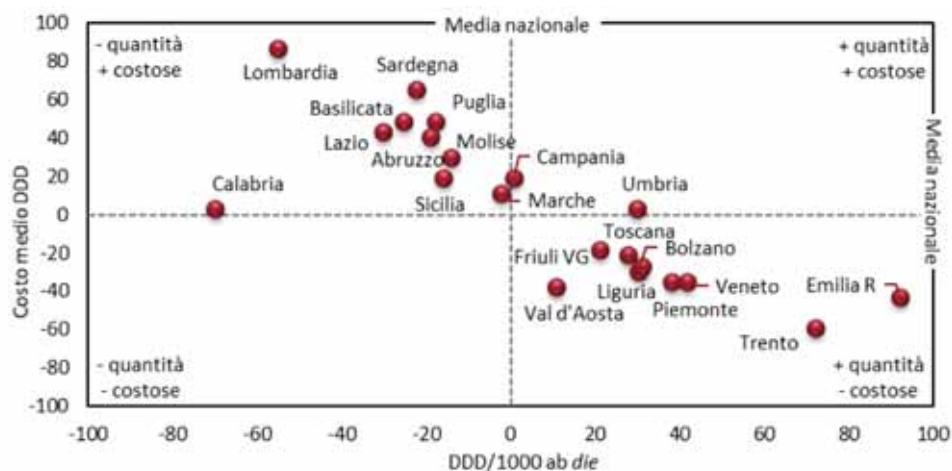


Tabella 2.3.4 Distribuzione (%) del numero di confezioni per fascia di prezzo dei farmaci erogati in distribuzione in nome e per conto (DPC) nel 2021

Regione	Fascia di prezzo (€)					
	<10 %	10-29 %	30-49 %	50-149 %	150-599 %	≥600 %
Piemonte	33,7	13,0	35,3	15,9	1,8	0,3
Valle d'Aosta	37,3	13,3	34,4	13,3	1,4	0,3
Lombardia	1,7	11,7	58,6	22,7	4,4	0,9
PA Bolzano	7,5	14,0	57,3	18,6	2,5	0,1
PA Trento	21,3	25,2	33,7	17,4	1,7	0,8
Veneto	23,5	16,9	41,5	16,5	1,4	0,2
Friuli VG	23,9	12,8	41,5	19,3	2,0	0,4
Liguria	31,5	25,6	28,2	13,5	1,3	
Emilia R.	41,2	19,9	32,7	5,7	0,5	0,1
Toscana	33,8	24,5	28,0	12,2	1,2	0,3
Umbria	30,0	21,1	33,5	13,9	1,3	0,2
Marche	33,0	23,4	27,8	14,0	1,6	0,2
Lazio	27,2	12,3	36,4	20,1	2,7	1,3
Abruzzo	13,3	16,9	44,1	22,3	3,0	0,4
Molise	27,7	20,0	20,6	27,7	3,4	0,5
Campania	38,2	10,8	29,5	18,9	1,9	0,8
Puglia	11,3	11,4	30,7	42,7	3,1	0,8
Basilicata	7,4	25,9	39,3	24,8	2,2	0,5
Calabria	12,3	26,6	35,1	22,0	3,3	0,7
Sicilia	43,9	10,2	27,6	16,7	1,3	0,3
Sardegna	33,0	16,9	20,6	27,0	2,2	0,4
Italia	28,6	15,8	34,5	18,6	2,0	0,5
Nord	24,7	16,4	41,0	15,6	2,0	0,3
Centro	30,7	19,1	31,9	15,8	1,9	0,7
Sud e Isole	31,1	12,8	29,6	23,8	2,1	0,6

Nota: dati consolidati al 14 aprile 2022, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.3.5 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 2021

Regione	Fascia di prezzo (€)						Costo servizio	
	<10	10-29	30-49	50-149	150-599	≥600	medio	Costo servizio pro capite
Piemonte	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40	N.D.
Valle d'Aosta	8,20	8,20	8,24	8,21	8,19	8,31	8,21	6,97
Lombardia	8,65	9,32	9,35	9,29	9,25	8,57	9,31	4,22
PA Bolzano	8,12	8,09	8,09	8,07	8,10	8,11	8,09	4,42
PA Trento	5,95	5,95	5,95	5,95	5,95	5,95	5,95	5,33
Veneto	6,79	6,87	6,91	6,92	6,91	6,85	6,88	6,04
Friuli VG	7,28	8,38	8,44	8,42	8,41	8,35	8,15	7,07
Liguria	4,94	4,94	4,94	4,94	4,94		4,94	6,01
Emilia R.	4,21	4,18	4,19	4,21	4,26	4,23	4,20	3,70
Toscana	5,90	5,89	5,90	5,90	5,90	5,91	5,90	7,86
Umbria	5,50	5,45	5,50	5,47	5,49	5,48	5,48	7,58
Marche	5,60	5,68	5,82	6,04	6,92	10,29	5,77	7,35
Lazio	8,05	9,65	11,32	11,49	11,78	15,80	10,33	10,40
Abruzzo	7,96	7,91	8,03	7,98	7,93	7,89	7,98	6,75
Molise	7,73	7,56	7,64	7,68	7,11	7,76	7,64	9,72
Campania	7,51	7,55	7,57	7,56	7,51	7,55	7,54	9,88
Puglia	7,11	7,17	7,11	7,12	7,11	7,13	7,12	6,46
Basilicata	12,74	12,74	11,06	11,43	11,18	12,44	11,72	10,56
Calabria	8,68	7,32	7,52	7,17	6,53	8,00	7,50	3,28
Sicilia	5,62	5,62	5,61	5,60	5,60	5,60	5,61	6,25
Sardegna	7,71	5,87	7,43	7,38	6,95	7,22	7,24	6,88
Italia	5,86	6,33	6,95	7,16	7,50	9,35	6,60	6,09
Nord	4,02	5,33	6,07	6,05	6,69	6,63	5,45	4,05
Centro	6,59	6,79	8,36	8,76	9,42	13,66	7,64	8,97
Sud e Isole	6,87	7,18	7,16	7,16	7,11	7,32	7,07	7,25

Nota: dati consolidati al 14 aprile 2022, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.3.6 Spesa e consumi 2021 per i farmaci erogati in distribuzione diretta (DD) 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 % 21-20	DDD/1000 ab die	%	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Italia	110,02	100,00	3,26	347,83	100,00	-21,65	0,87	32,15
Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	62,39	100,00	5,17	4,93	100,00	4,70	34,68	0,73
Altri immunosoppressori	9,27	14,86	1,63	0,39	7,99	5,13	64,48	-3,06
Immunosoppressori selettivi	7,46	11,96	8,21	0,79	16,07	8,93	25,81	-0,39
Inibitori dell'interleuchina	7,26	11,63	21,73	0,71	14,37	24,16	28,07	-1,69
Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	4,47	7,16	-13,41	1,10	22,38	7,41	11,10	-19,17
Altri inibitori della proteina chinasi	3,99	6,39	7,11	0,10	2,03	8,97	108,98	-1,44
Inibitori della chinasi ciclina-dipendente (CDK)	3,27	5,25	5,71	0,13	2,73	26,76	66,61	-16,38
Inibitori della tirosina chinasi di bruton (BTK)	3,23	5,18	19,70	0,07	1,37	21,00	130,91	-0,80
Inibitori della tirosina chinasi BCR-ABL	3,15	5,04	-2,92	0,14	2,82	0,50	62,06	-3,14
Inibitori tirosina chinasi recettore fatt.di crescita epid (EGFR)	2,49	4,00	22,45	0,05	1,10	8,66	126,48	12,99
Antiandrogeni	2,13	3,42	26,14	0,09	1,78	4,17	66,77	21,42
Altri antagonisti ormonali e sostanze correlate	1,80	2,89	4,72	0,06	1,23	4,13	81,28	0,84
Inibitori della chinasi janus-associata (JAK)	1,71	2,74	16,47	0,04	0,86	16,06	110,81	0,63
Altri antineoplastici	1,50	2,41	31,96	0,05	0,97	11,70	87,00	18,47
Inibitori della serina-treonina chinasi b-raf (BRAF)	1,29	2,07	7,43	0,03	0,63	10,63	113,65	-2,63
Inibitori della chinasi del linfoma anaplastico (ALK)	1,24	1,99	4,42	0,02	0,48	-7,47	145,01	13,16
Interferoni	1,21	1,93	-25,33	0,25	5,06	-27,61	13,25	3,44
Inibitori del PD-1/PDL-1 (prot. morte cellulare prog. 1/lig 1)	1,00	1,60	-37,75	0,03	0,52	-30,84	105,92	-9,76
Inibitori della poli (ADP-ribose) polimerasi (PARP)	0,95	1,52	95,56	0,02	0,39	99,93	135,02	-1,92
Inibitori di CD38 (clusters di differenziazione 38)	0,75	1,21	3,87	0,01	0,28	27,78	151,49	-18,49
Inibitori della proteina chinasi mitogeno-attivata (MEK)	0,64	1,02	-1,66	0,03	0,60	11,71	59,41	-11,73
Inibitori chinasi target della rapamicina nei mammif.(mTor)	0,47	0,75	0,40	0,01	0,26	12,49	99,58	-10,50
Inibitori della via di Hedgehog	0,37	0,59	-0,63	0,01	0,10	18,26	200,78	-15,74
Altri immunostimolanti	0,30	0,48	-31,75	0,07	1,44	-19,53	11,63	-14,95
analoghi della pirimidina	0,28	0,45	-8,07	0,06	1,26	-11,07	12,35	3,65
Inib.tirosina chinasi recet.fattore crescita end.vasc (VEGFR)	0,27	0,43	>100	0,01	0,13	>100	113,74	-3,83
Inibitori della calcineurina	0,27	0,43	-6,80	0,13	2,70	-1,44	5,51	-5,18
Antiestrogeni	0,23	0,37	-41,47	0,17	3,41	-8,13	3,75	-36,12

segue

Tabella 2.3.6. *continua*

ATCI livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 21-20	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Inibitori di HER2 (recettore 2, fattore di crescita epid. uman	0,20	0,32	-18,07	0,01	0,21	-19,37	51,91	1,89
Inibitori dei proteasomi	0,18	0,30	3,97	0,00	0,08	-2,12	122,02	6,51
Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine	0,16	0,25	-7,25	0,09	1,80	-5,37	4,82	-1,72
Inib.tirosina chinasi recett.2 fattore crescita epid.(HER2)	0,12	0,19	-8,09	0,00	0,10	-6,38	70,75	-1,55
Inibitori della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K)	0,12	0,19	-23,05	0,00	0,06	-22,92	104,99	0,10
Alcaloidi della inca ed analoghi	0,11	0,18	-22,71	0,01	0,29	-9,12	21,75	-14,73
Antimicrobici generali per uso sistemico	13,99	100,00	-13,82	3,33	100,00	7,28	11,52	-19,46
Antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, assoc.	7,91	56,52	6,51	1,30	39,05	3,39	16,67	3,30
Antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	1,73	12,39	-49,02	0,04	1,27	-16,59	112,75	-38,72
Inibitori dell'integrasi	1,40	10,04	-31,63	0,30	9,07	-30,36	12,74	-1,56
Immunoglobulina umana normale	1,21	8,62	-4,38	0,01	0,36	2,46	276,47	-6,43
Altri antivirali	0,30	2,11	-4,26	0,01	0,26	-9,52	93,83	6,11
Derivati triazolici	0,23	1,67	-22,49	0,03	0,94	-1,33	20,48	-21,22
Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa	0,21	1,49	-27,59	0,54	16,26	-18,82	1,06	-10,57
Anticorpi monoclonali antivirali	0,18	1,31	2,48	0,00	0,03	-17,89	525,66	25,15
Non-nucleosidi inibitori della trascrittasi inversa	0,18	1,30	-19,08	0,10	3,10	-18,34	4,85	-0,63
Polimixine	0,12	0,82	-6,91	0,01	0,30	-5,10	31,54	-1,63
Sangue ed organi emopoietici	10,69	100,00	0,44	6,42	100,00	-8,59	4,56	10,18
Fattori coagulazione del sangue	5,44	50,84	-9,61	0,04	0,65	-2,82	359,15	-6,73
Altri emostatici per uso sistemico	2,29	21,43	36,56	0,06	0,99	21,35	98,94	12,84
Antiaggreganti piastrinici, escl. eparina	0,90	8,40	-6,96	1,26	19,66	-19,09	1,95	15,31
Farmaci utilizzati nell'angioedema ereditario	0,46	4,29	26,81	0,00	0,02	85,56	951,52	-31,47
Eparinici	0,43	3,98	28,17	1,41	21,93	0,59	0,83	27,77
Altri preparati antianemici	0,39	3,61	-22,93	0,70	10,87	-11,78	1,52	-12,40
Inibitori diretti del fattore Xa	0,22	2,08	-21,79	0,33	5,14	-19,20	1,85	-2,93
Altri antitrombotici	0,14	1,28	71,01	0,06	0,94	0,55	6,25	70,54
Soluzioni nutrizionali parenterali	0,13	1,22	-0,18	0,11	1,75	-3,86	3,19	4,11
Inibitori delle proteasi	0,12	1,13	26,61	0,00	0,03	27,48	150,05	-0,41
Apparato gastrointestinale e metabolismo	5,22	100,00	7,90	7,07	100,00	-9,82	2,02	19,99
Enzimi	2,72	52,12	7,21	0,01	0,10	12,42	1095,55	-4,38
Prodotti vari e metabolismo	1,14	21,84	18,79	0,02	0,24	8,21	185,23	10,08
Acidi biliari e derivati	0,29	5,59	27,21	0,09	1,29	0,41	8,73	27,04
Analoghi del recettore GLP-1 (glucagon-like peptide-1)	0,19	3,68	30,15	0,17	2,43	19,64	3,06	9,09

segue

Analisi di dettaglio della spesa e del consumo dei farmaci

Tabella 2.3.6. *continua*

ATCI livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	%	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Insuline ed analoghi iniettabili ad azione lenta	0,13	2,56	-18,33	0,31	4,33	-24,26	1,19	8,12
Aminoacidi e derivati	0,12	2,27	12,72	0,03	0,45	-2,83	10,26	16,32
Sistema respiratorio	4,32	100,00	31,54	0,80	100,00	-7,88	14,71	43,18
Altri preparati per il sistema respiratorio	2,79	64,69	49,24	0,02	2,46	79,76	387,00	-16,75
Altri farmaci sistemici per disturbi ostruttivi e respiratori	1,20	27,73	12,99	0,12	14,75	16,92	27,66	-3,10
Mucolitici	0,21	4,91	-1,77	0,08	9,58	-8,57	7,54	7,74
Sistema nervoso	3,87	100,00	11,25	311,45	100,00	-23,20	0,03	45,25
Altri antipsicotici	1,47	37,95	4,83	0,85	0,27	2,91	4,74	2,14
Altri farmaci del sistema nervoso	0,55	14,32	30,58	0,07	0,02	2,23	20,42	28,08
Dopa e suoi derivati	0,47	12,02	-2,96	0,15	0,05	-11,98	8,56	10,56
Farmaci utilizzati nella dipendenza da oppioidi	0,33	8,51	-5,52	303,80	97,54	-23,60	0,00	24,00
Antagonisti del peptide correlato al gene della calcitonina	0,28	7,12	1254,10	0,15	0,05	>100	4,91	>100
Altri antiepilettici	0,11	2,95	10,81	0,31	0,10	-4,82	1,01	16,74
Sistema cardiovascolare	3,39	100,00	14,62	6,69	100,00	-9,82	1,39	27,46
Altre sostanze modificatrici dei lipidi	1,54	45,55	41,81	0,48	7,14	32,28	8,86	7,50
Antiipertensivi per ipertensione arteriosa polmonare	1,19	35,10	-6,39	0,07	1,08	-27,05	45,16	28,67
Bloccanti dei recettori angiotensina II (arbs), altre ass.	0,29	8,56	22,96	0,19	2,89	23,59	4,12	-0,24
Antagonisti della asopressina	0,19	5,47	10,97	0,03	0,45	22,10	17,06	-8,87
Preparati ormonali sistemici, escl. ormoni sessuali e insuline	1,63	100,00	-9,19	1,25	100,00	-3,24	3,58	-5,89
Somatropina e agonisti della somatropina	0,48	29,60	-9,50	0,11	8,89	-3,58	11,93	-5,88
Somatostatina ed analoghi	0,45	27,78	-1,46	0,05	4,16	-0,64	23,93	-0,55
Altri ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi	0,30	18,34	-3,93	0,01	0,94	-3,65	69,64	-0,01
Altre sostanze antiparatiroidiche	0,17	10,36	-26,38	0,09	6,92	0,30	5,37	-26,40
Glicocorticoidi	0,14	8,44	3,36	0,73	58,84	-3,06	0,51	6,92
Dermatologici	1,54	100,00	75,93	2,54	100,00	-10,58	1,66	97,29
Agenti per dermatiti, esc. cortico.	1,44	93,66	86,59	0,14	5,37	>100	29,01	-7,76
Vari	1,21	100,00	-7,02	0,56	100,00	-5,39	5,91	-1,46
Sostanze chelanti del ferro	0,96	78,89	-7,29	0,04	6,98	-5,64	66,86	-1,48
Sistema muscolo-scheletrico	1,06	100,00	-12,26	1,79	100,00	0,57	1,62	-12,52
Altri farmaci per le affezioni del sistema muscolo-scheletrico	0,55	52,15	-29,96	0,00	0,10	-54,34	860,30	53,82
Altri farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione	0,45	42,28	18,89	1,31	73,32	4,06	0,93	14,56
Organi di senso	0,46	100,00	32,34	0,30	100,00	26,83	4,20	4,63
Sostanze antineovascolarizzazione	0,30	65,83	46,14	0,02	5,75	20,12	48,11	21,99
Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	0,23	100,00	-5,69	0,69	100,00	-0,67	0,92	-4,80
Gonadotropine	0,12	53,82	20,24	0,02	2,90	15,47	17,07	4,42

Tabella 2.3.7 Spesa e consumi 2021 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)

ATCI livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	%	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Italia	37,21	100,0	8,6	60,52	100,0	8,9	1,68	0,0
Sangue ed organi emopoietici	13,86	100,0	4,6	26,54	100,0	9,2	1,43	-3,9
Inibitori diretti del fattore Xa	7,41	53,4	7,9	11,74	44,2	17,0	1,73	-7,6
Altri preparati antianemici	1,54	11,2	-1,4	1,91	7,2	9,1	2,22	-9,4
Inibitori diretti della trombina	1,52	11,0	-6,2	2,33	8,8	-1,0	1,79	-4,9
Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	1,10	7,9	0,2	7,36	27,7	1,5	0,41	-1,0
Fattori della coagulazione del sangue	1,07	7,7	-6,8	0,01	0,0	-1,1	325,10	-5,6
Eparinici	0,92	6,7	31,7	2,84	10,7	10,1	0,89	20,0
Altri antitrombotici	0,20	1,4	5,6	0,35	1,3	6,0	1,55	-0,1
Apparato gastrointestinale e metabolismo	10,17	100,0	16,3	19,11	100,0	11,9	1,46	4,3
Analoghi del recettore GLP-1 (glucagon-like peptide-1)	3,09	30,4	37,9	2,82	14,8	26,8	3,00	9,0
Insuline ed analoghi iniettabili ad azione lenta	2,75	27,1	5,9	5,98	31,3	8,5	1,26	-2,1
Associazioni di ipoglicemizzanti orali	2,02	19,9	5,6	4,91	25,7	4,2	1,13	1,5
Inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4)	1,27	12,4	6,1	2,83	14,8	7,8	1,23	-1,3
Inibitori del cotrasportatore SGLT2 (sodio-glucosio tipo 2)	0,86	8,5	32,0	1,75	9,2	29,6	1,35	2,2
Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	4,67	100,0	11,6	2,80	100,0	3,0	4,58	8,7
Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine	1,71	36,6	3,2	0,98	35,2	5,0	4,76	-1,4
Immunosoppressori selettivi	1,01	21,7	22,9	0,31	11,2	9,9	8,82	12,1
Inibitori della calcineurina	0,56	12,0	-2,0	0,23	8,4	0,6	6,58	-2,3
Interferoni	0,47	10,0	83,7	0,11	3,8	79,9	11,93	2,4
Fattori di stimolazione delle colonie	0,32	6,8	-11,2	0,06	2,0	5,0	15,40	-15,2
Altri immunosoppressori	0,27	5,8	35,9	0,10	3,4	-1,3	7,85	38,1
Sistema cardiovascolare	2,19	100,0	10,4	2,67	100,0	3,8	2,25	6,7
Altri preparati cardiaci	1,32	60,3	2,1	2,10	78,5	0,1	1,73	2,3
Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs), altre ass	0,75	34,3	32,6	0,50	18,9	33,0	4,09	0,0
Preparati ormonali sistemici, escl. ormoni sessuali e insuline	2,05	100,0	-7,8	0,43	100,0	-2,5	13,13	-5,2
Somatostatina ed analoghi	1,06	51,7	3,7	0,15	35,1	4,5	19,36	-0,5
Somatropina e agonisti della somatropina	0,70	34,1	-5,4	0,15	34,3	1,1	13,05	-6,2
Altre sostanze antiparatiroidi	0,17	8,4	-46,8	0,11	26,0	-10,8	4,24	-40,2

segue

Analisi di dettaglio della spesa e del consumo dei farmaci

Tabella 2.3.7. *continua*

ATC I livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 21-20	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Sistema nervoso	1,13	100,0	-6,2	6,03	100,0	-0,6	0,51	-5,4
Altri antiepilettici	0,34	30,3	8,0	0,73	12,1	6,5	1,28	1,7
Diazepine, ossazepine, tiazepine e ossepine	0,18	15,9	-19,7	2,23	37,1	-4,0	0,22	-16,1
Altri antipsicotici	0,14	12,7	-30,4	1,17	19,5	1,6	0,34	-31,3
Anticolinesterasici	0,12	10,2	-18,1	0,84	14,0	-6,1	0,37	-12,5
Altre sostanze dopaminergiche	0,11	10,0	23,6	0,09	1,4	24,0	3,62	0,0
Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	0,88	100,0	16,3	0,31	100,0	4,1	7,80	12,0
Gonadotropine	0,77	87,7	22,4	0,10	32,5	19,3	21,04	2,9
Sistema muscolo-scheletrico	0,78	100,0	28,0	2,07	100,0	28,7	1,03	-0,3
Altri farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione	0,78	100,0	28,0	2,07	100,0	28,8	1,04	-0,4
Sistema respiratorio	0,66	100,0	30,6	0,09	100,0	31,3	20,85	-0,3
Altri farmaci sistemici per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie	0,65	98,7	29,9	0,07	83,2	27,0	24,73	2,6
Vari	0,53	100,0	1,3	0,14	100,0	0,7	10,35	0,8
Sostanze chelanti del ferro	0,41	77,6	4,7	0,01	9,8	5,7	81,73	-0,8
Antimicrobici generali per uso sistemico	0,26	100,0	-2,0	0,29	100,0	25,7	2,42	-21,8

Nota: dati consolidati al 14 aprile 2022, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.3.8 Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa 2021 per i medicinali erogati in distribuzione diretta (DD)

ATC	Principio attivo	Classe	Spesa (milioni di euro)	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20	% in DD	% in DPC	% cum.*
L	lenalidomide	H	310,6	0,9	127,7	-8,2	0,1	10,9	100,0	0,0	4,8
L	ibrutinib	H	191,3	18,9	131,3	-0,5	0,1	20,6	100,0	0,0	7,7
L	osimertinib	H	139,1	33	148,7	-0,3	0,0	34,9	100,0	0,0	9,8
L	dimetilfumarato	A	133,5	2,5	30,8	1,0	0,2	2,6	89,6	10,4	11,9
L	fingolimod	A	126,4	-3,6	52,3	-0,2	0,1	-2,5	96,9	3,1	13,8
L	enzalutamide	H	113,7	17,5	85,3	15,1	0,1	3,2	100,0	0,0	15,6
L	palbociclib	H	109,1	-18,9	65,4	-23,3	0,1	6,6	100,0	0,0	17,2
L	abiraterone	H	106,7	4,1	84,9	1	0,1	4,1	100,0	0,0	18,9
L	secukinumab	H	106,6	2,6	31,3	-1,3	0,2	4,9	100,0	0,0	20,5
L	ustekinumab	H	105,4	11,7	19,0	-4,5	0,3	18,1	100,0	0,0	22,1
J	emtricitabina/tenofovir alafenamide/bictegravir	H	102,1	46,3	19,9	2,1	0,2	44,8	100,0	0,0	23,7
L	ruxolitinib	H	101,2	15,7	111,1	0,9	0,0	15,9	100,0	0,0	25,3
L	adalimumab	H	87,9	-14,5	7,2	-24,2	0,6	12,9	100,0	0,0	26,6
J	emtricitabina/rilpivirina/ tenofovir alafenamide	H	87,6	-11,0	20,1	0	0,2	-10,2	100,0	0,0	27,9
L	etanercept	H	85,7	-16,0	14,5	-15,2	0,3	-0,3	100,0	0,0	29,3
D	dupilumab	H	85,2	85,6	29,9	-9,7	0,1	>100	98,5	1,5	30,6
B	octocog alfa	A	72,0	-31,9	340,3	-0,9	0,0	-30,5	74,2	25,8	31,7
L	nintedanib	H	71,5	16,3	70,7	-5,4	0,0	24,1	100,0	0,0	32,8
B	emicizumab	A	70,4	70,0	795,1	-6,3	0,0	86,4	100,0	0,0	33,8
J	immunoglobulina umana normale per somministrazione extravascolare	H	66,3	-6,1	300,7	-6,2	0,0	1,0	100,0	0,0	34,9
L	nilotinib	H	64,7	-4,1	132,7	0,5	0,0	-3,8	100,0	0,0	35,9
R	lumacaftor/ivacaftor	A	64,5	-14,1	416,2	0,0	0,0	-13,3	100,0	0,0	36,8
L	dabrafenib	H	63,4	-1,2	107,9	-5,4	0,0	5,4	100,0	0,0	37,8
R	ivacaftor	A	62,2	82,9	466,2	-30,5	0,0	>100	100,0	0,0	38,8
J	dolutegravir/abacavir /lamivudina	H	60,7	-20,9	21,6	0,5	0,1	-20,5	100,0	0,0	39,7
L	alectinib	H	59,2	4,2	166,2	27,3	0,0	-17,1	100,0	0,0	40,6
L	abatacept	H	57,9	1,4	51,1	1,0	0,1	1,2	100,0	0,0	41,5
L	ribociclib	H	57,5	44,1	68,8	-4,0	0,0	51,8	100,0	0,0	42,4
J	dolutegravir	H	55,3	-37,7	16,6	1,2	0,2	-37,6	100,0	0,0	43,2
J	dolutegravir/lamivudina	H	55,0	>100	18,0	-5,3	0,1	>100	100,0	0,0	44,1
Totale primi 30			2872,5	5,5	40,7	-3,1	3,3	9,8	98,4	1,6	44,1
Totale			6517,1	2,6	0,9	28,6	347,6	-21,7	61,4	38,6	100,0

Nota: dati consolidati al 14 aprile 2022, relativi a medicinali con AIC

* calcolato sul totale della spesa

Tabella 2.3.9 Primi 30 principi attivi per costo medio DDD 2021 per i medicinali erogati in distribuzione diretta (DD)

ATC	Principio attivo	Costo medio DDD	Δ % 21-20	Spesa (milioni di euro)	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	% in DD	% in DPC
M	onasemnogene abeparvovec	540.238		4,9		<0,05		100,0	0,0
S	voretigene neparvovec	148.500		1,8		<0,05		100,0	0,0
L	axicabtagene ciloleucel	86.540	-60,0	10,8	>100	<0,05	>100	100,0	0,0
L	tisagenlecleucel	31.024	-5,8	7,5	-26,7	<0,05	-21,4	100,0	0,0
V	lutezio oxodotreatide (177Lu)	15.297	-2,8	3,8	-7,5	<0,05	-8,3	100,0	0,0
B	complesso protrombinico antiemofilico umano attivato	11.505	-2,3	3,7	-43,5	<0,05	-42,3	99,2	0,8
B	eptacog alfa attivato (fattore VII di coagulazione da DNA ricombinante)	3.984	-1,6	9,2	-69,3	<0,05	-68,3	100,0	0,0
L	dinutuximab beta	3.771	-1,3	1,0	>100	<0,05	>100	100,0	0,0
L	citarabina/daunorubicina	3.770	-1,3	1,1	82,7	<0,05	62,5	100,0	0,0
B	caplacizumab	3.503	7,9	6,1	>100	<0,05	>100	100,0	0,0
A	elosulfase alfa	2.981	1,0	8,8	31,3	<0,05	31,7	100,0	0,0
A	idursulfasi	2.941	1,3	20,6	7,5	<0,05	7,3	100,0	0,0
A	galsulfase	2.803	-0,3	3,3	12,3	<0,05	14,9	100,0	0,0
A	asfotase alfa	2.587	-25,0	2,1	-26,5	<0,05	0,0	100,0	0,0
M	ataluren	1.776	-2,1	16,5	5,6	<0,05	9,2	100,0	0,0
B	proteina del plasma umano antiangioedema	1.706	1,8	9,0	-28,1	<0,05	-28,4	57,1	42,9
A	agalsidasi alfa	1.699	0,4	34,4	-3,4	<0,05	-2,8	100,0	0,0
B	icatibant	1.539	-1,7	6,5	-6,8	<0,05	-4,9	100,0	0,0
A	laronidasi	1.450	1,1	5,5	0,1	<0,05	-0,6	100,0	0,0
C	lomitapide	1.343	2,9	7,0	-3,3	<0,05	-4,8	100,0	0,0
A	velaglucerasi alfa	1.114	1,6	10,1	4,4	<0,05	4,0	100,0	0,0
A	imiglucerasi	1.104	0,7	26,6	3,4	<0,05	3,6	100,0	0,0
B	albutrepenonacog alfa	1.088	-0,1	38,1	7,4	<0,05	8,7	90,1	9,9
A	metreleptina	1.087	-20,0	1,3	>100	<0,05	>100	100,0	0,0
A	alglucosidasi acida umana ricombinante	1.070	0,7	22,3	7,8	<0,05	8,2	100,0	0,0
A	givosiran	870		2,2		<0,05		100,0	0,0
L	eculizumab	817	1,7	18,3	10,7	<0,05	9,7	100,0	0,0
B	emicizumab	795	-6,3	70,4	69,9	<0,05	83,1	100,0	0,0
A	acido colico	679	-1,1	1,3	8,1	<0,05	6,0	100,0	0,0
A	eliglustat	665	7,0	18,8	22,1	<0,05	15,1	100,0	0,0
	Totale primi 30	1.245,5	-7,8	372,8	9,5	<0,05	19,9	96,0	4,0
	Totale	0,9	32,2	6.517,1	2,6	347,6	-21,7	61,4	38,6

Selezionati tra i principi attivi aventi una spesa pari almeno a 1 milione di euro

Nota: dati consolidati al 14 aprile 2022, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.3.10 Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa 2021 per i medicinali erogati in distribuzione in nome e per conto (DPC)

ATC	Principio attivo	Classe	Spesa (milioni di euro)	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20	% in DD	% in DPC	Inc. cum %*
B	rivaroxaban	A	173,3	0,9	1,60	-5,9	4,9	9,2	2,7	97,3	7,9
B	apixaban	A	169,4	3,5	1,80	-5,3	4,4	13,1	3,2	96,8	15,5
A	dulaglutide	A	98,3	40,0	2,30	0,0	1,9	38,9	6,0	94,0	20,0
B	edoxaban	A	96,1	29,7	1,80	-14,3	2,4	47,8	3,1	96,9	24,4
B	dabigatran	A	90,1	-6,8	1,80	-5,3	2,3	-1,0	2,4	97,6	28,5
A	insulina glargine	A	83,1	1,8	0,90	-10,0	4,1	7,2	5,1	94,9	32,2
C	ranolazina	A	75,1	2,2	2,90	0,0	1,2	3,4	3,5	96,5	35,6
L	leuprorelina	A	52,5	-0,6	15,90	1,9	0,2	-1,4	8,9	91,1	38,0
B	ticagrelor	A	48,7	4,7	2,40	0,0	0,9	4,8	7,3	92,7	40,2
B	enoxaparina	A	48,6	34,6	0,90	28,6	2,6	11,4	32,8	67,2	42,4
L	triptorelina	A	47,9	6,4	2,70	0,0	0,8	6,6	7,3	92,7	44,6
M	denosumab	A	46,4	27,1	1,00	0,0	2,1	28,8	28,7	71,3	46,7
C	sacubitril/valsartan	A	44,5	31,7	4,10	0,0	0,5	33,0	27,8	72,2	48,7
H	somatropina	A	41,4	-6,1	13,00	-6,5	0,1	1,2	41,4	58,6	50,6
A	semaglutide	A	41,0	>100	13,30	-7,6	0,1	>100	8,0	92,0	52,5
A	insulina degludec	A	38,9	5,7	1,40	-6,7	1,3	15,9	4,8	95,2	54,2
B	epoetina alfa	A	38,9	6,3	1,70	-10,5	1,0	20,3	24,3	75,7	56,0
B	darbepoetina alfa	A	34,6	-7,7	6,00	-3,2	0,3	-4,2	12,0	88,0	57,6
A	sitagliptin	A	34,3	6,9	1,30	0,0	1,2	11,3	3,9	96,1	59,1
H	lanreotide	A	33,1	8,5	19,10	-0,5	0,1	10,2	19,7	80,3	60,6
L	tacrolimus	A	32,2	-2,1	6,70	-2,9	0,2	1,2	34,2	65,8	62,1
A	insulina degludec/ liraglutide	A	32,1	20,2	4,30	2,4	0,3	20,4	4,8	95,2	63,5
A	sitagliptin/ metformina	A	31,7	-4,5	1,10	0,0	1,3	-2,4	1,9	98,1	65,0
A	linagliptin	A	30,8	8,8	1,20	0,0	1,2	10,0	3,2	96,8	66,4
H	octreotide	A	28,5	-2,1	19,00	0,5	0,1	-1,3	37,6	62,4	67,7
A	liraglutide	A	26,3	-24,0	2,70	-3,6	0,4	-22,3	2,2	97,8	68,9
L	everolimus	A	25,1	5,0	18,40	-0,5	0,1	6,2	23,7	76,3	70,0
A	dapagliflozin/ metformina	A	23,6	21,0	1,30	0,0	0,8	22,1	4,0	96,0	71,1
V	deferasirox	A	23,4	4,0	108,90	-0,7	0,0	5,3	68,2	31,8	72,1
A	dapagliflozin	A	22,6	32,9	1,30	0,0	0,8	34,1	6,6	93,4	73,2
Totale primi 30			1612,7	8,7	2,00	0,0	37,9	13,2	11,2	88,8	73,2
Totale			2204,3	7,9	1,70	0,0	60,5	8,9	61,4	38,6	100,0

Nota: dati consolidati al 14 aprile 2022, relativi a medicinali con AIC

* calcolato sul totale della spesa

Tabella 2.3.11. Primi 30 principi attivi per costo medio DDD 2021 per i medicinali erogati in nome e per conto (DPC)

ATC	Principio attivo	Costo medio DDD	Δ % 21-20	Spesa (milioni di euro)	Δ % 21-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20	% in DD	% in DPC
B	proteina del plasma umano antiangioedema	1.699	-0,4	5,6	62,9	0,005	64,5	57,1	42,9
B	albutreponacog alfa	1.093	-1,5	3,8	-10,9	0,005	-9,0	90,1	9,9
B	eftrenonacog alfa	681	2,1	1,6	13,7	0,005	12,1	90,1	9,9
B	nonacog alfa	380	0,0	2,0	28,0	0,005	28,9	83,8	16,2
B	efmorocotog alfa	359	0,1	9,3	4,4	0,001	5,3	85,7	14,3
B	fattore VII di coagulazione del sangue umano liofilizzato	344	5,7	1,1	9,2	0,005	4,9	50,6	49,4
B	lonoctogoc alfa	333	-1,0	3,3	-7,0	0,005	-5,2	86,1	13,9
B	damoctogoc alfa pegol	331	-0,2	3,3	>100	0,000	>100	85,8	14,2
B	octocog alfa	329	-4,8	20,0	-27,6	0,003	-23,2	74,2	25,8
B	moroctocog alfa	315	-10,1	6,3	-41,2	0,001	-34,0	80,0	20,0
B	ruriocotocog alfa pegol	309	-1,4	4,4	>100	0,001	>100	63,1	36,9
B	turoctocog alfa	300	-9,2	2,6	-35,9	0,005	-28,7	86,5	13,5
B	turoctocog alfa pegilato	259		2,4		0,005		80,1	19,9
B	fattore VIII/fattore di Von Willebrand	213	-12,5	3,0	-16,2	0,001	-3,3	82,5	17,5
G	follitropina alfa/ lutropina alfa	185	132,9	7,9	37,4	0,002	-40,4	17,0	83,0
J	immunoglobulina umana antiepatite B	154	-4,6	5,6	-7,7	0,002	-2,3	39,3	60,7
V	deferasirox	109	-0,8	23,4	3,7	0,010	5,5	68,2	31,8
L	lenograstim	89	-0,2	1,2	-3,9	0,001	-2,6	20,2	79,8
C	macitentan	88	0,0	1,7	18,4	0,001	19,5	96,7	3,3
H	pasireotide	82	-0,9	1,3	-12,1	0,001	-10,4	84,3	15,7
H	pegvisomant	69	0,0	5,8	-6,0	0,004	-5,1	77,2	22,8
C	ambrisentan	67	-12,9	2,2	-10,6	0,001	3,5	83,3	16,7
L	fingolimod	54	-1,1	4,2	>100	0,004	>100	96,9	3,1
J	posaconazolo	38	-38,1	1,6	-32,3	0,002	10,4	81,1	18,9
L	dimetilfumarato	32	2,5	15,3	39,7	0,022	37,6	89,6	10,4
L	lipegfilgrastim	31	0,7	5,2	15,4	0,008	15,6	8,4	91,6
R	mepolizumab	30	-9,9	10,1	26,4	0,016	41,6	69,7	30,3
L	interferone beta-1a pegilato	30	0,0	4,8	>100	0,007	>100	78,1	21,9
R	benralizumab	29	2,6	7,7	64,8	0,012	62,1	69,9	30,1
G	follitropina beta	28	2,6	3,9	16,2	0,007	14,4	15,2	84,8
	Totale primi 30	73	-13,3	170,7	9,0	0,107	27,0	75,3	24,7
	Totale	2	0,0	2204,3	7,9	60,519	8,9	61,4	38,6

Selezionati tra i principi attivi aventi una spesa pari almeno a 1 milione di euro

Nota: dati consolidati al 14 aprile 2022, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.3.12 Prevalenza di spesa per canale erogativo per le prime 20 categorie ATC IV livello per spesa in distribuzione diretta e per conto e convenzionata (rosso DD, giallo DPC, verde convenzionata)

ATC IV livello	Pie	VdA	Lom	Bol	Tre	Ven	FVG	Lig	Emi	Tos	Umb	Mar	Laz	Abr	Mol	Cam	Pug	Bas	Cal	Sic	Sar
1 A02BC	99,8	99,8	100	99,8	99,1	99,6	99,9	99,7	99,1	99,9	99,9	99,9	100	99,8	100	100	99,9	99,8	100	99,9	99,9
2 L04AX	91,6	88,9	90,2	91,3	77,4	92,8	92,4	92,4	94,9	87	94,5	93,6	92,5	93,1	93,4	69,2	92,2	92,6	66,4	90,9	91,5
3 L04AA	91,7	91,8	90,7	98,6	53,6	92,8	83,9	92,6	99,8	74,7	92,5	92,2	73,2	93,9	88,6	77,1	82,7	96,5	81,2	96,3	92,4
4 C10AA	99,9	99,9	100	99,9	99,9	99,9	100	99,9	99,8	99,9	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
5 B01AF	94,7	96,8	79,9	91,3	95,6	95,3	97,2	96,3	87,6	92,3	97,2	98,5	99,4	98,1	98,4	98,9	99,6	90,9	97,2	99,3	96,4
6 J05AR	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
7 R03AK	99	97,6	99,8	99,1	99,5	99,4	99,4	99,3	96,3	98,9	99,5	99,9	99,9	99,8	99,9	100	99,9	100	100	99,9	99,9
8 L04AC	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
9 B02BD	100	100	96,2	100	0	100	55,3	100	100	100	100	100	98,5	100	84,3	98,8	100	100	73,1	99,4	100
10 N03AX	95,5	97	99,5	93,9	92,4	93,3	93,5	94,8	40,9	59,5	95,9	95,5	96,3	94,7	95,7	96,4	95,9	96	98,2	96,7	97,9
11 C10AX	58,3	71,9	78,1	70,7	81,5	74,4	73,6	54,6	72,4	62,2	67,9	74,9	77,5	72,6	73,2	55,9	68	50,3	87	84,3	70
12 B01AC	47,6	51,5	71,3	64,3	82,3	58,6	52,6	51,4	52,8	59,3	42,4	45,2	67,9	73,3	44,7	40,8	65,7	70,6	86,3	50,4	58,5
13 C09CA	100	100	100	100	100	99,9	99,9	99,8	99,9	100	99,9	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
14 C07AB	99,6	99,6	100	99,3	99,5	99,5	99,9	99,6	99,1	99,7	99,7	99,9	100	99,9	99,9	100	100	100	100	99,9	99,9
15 A11CC	99,5	99,8	100	98,5	99,5	99,1	99,5	99,3	98,9	99,5	99,8	99,8	100	99,8	100	100	99,9	100	100	100	100
16 A10BJ	98,5	95,7	91,5	97,7	99,5	99,5	99,7	95,9	75,4	95,2	97,8	92,4	94,7	88,8	96,5	97,9	99,5	89,2	95,6	99,4	92,1
17 L04AB	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
18 C08CA	99,9	99,9	100	99,9	99,9	99,9	99,9	99,7	99,8	100	99,9	99,9	100	100	100	100	100	100	100	100	100
19 L01EX	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
20 C09DA	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
21 B01AB	62,9	72,3	99,6	88,1	81,1	48,3	74,4	69,4	53	78,4	83,7	94,1	91,5	76,4	88,2	72,5	90,7	49,5	81,5	82,3	87,7
22 C09AA	99,9	99,9	100	99,9	99,9	100	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
23 A10AB	98,4	99,3	99,5	99	97,4	98,6	98,5	96,6	57,7	98,5	98,4	99,4	99,2	99,4	99,7	99,5	99,2	99,3	99,7	99,5	98,7
24 N06AB	99,6	99,4	100	99,2	99,6	99,6	99	99,3	99,1	99,6	98,9	99,9	100	99,9	100	100	99,9	100	100	100	99,9
25 N06AX	98,4	98,8	99,9	96,3	96,3	96,8	97,1	96,6	96,5	99,3	95,6	99,7	99,9	99,8	99,9	99,9	99,7	99,9	100	100	99,9
26 A10AE	97,1	96,8	53,7	96,2	97,6	97,5	98	96,5	55,6	96	97,8	99,5	98,4	98,5	98	99,2	99,6	95	98,2	99,5	92,1
27 L01EF	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
28 L01EA	100	100	100	100	86,4	100	100	100	100	99,3	99,2	100	81,1	100	100	99,7	100	100	79,9	100	100
29 L01EL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
30 R03BB	99	97,9	99,8	97,5	98,9	99	98,9	98,8	93,2	98,7	99,1	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	100	100	99,9	99,8

segue

Tabella 2.3.12 – continua

ATC IV livello	Descrizione ATC	ATC IV livello	Descrizione ATC
A02BC	Inibitori della pompa acida	A10BJ	Analoghi del recettore gip-1 (glucagon-like peptide-1)
L04AX	Altri immunosoppressori	L04AB	Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (tnf-alfa)
L04AA	Immunosoppressori selettivi	C08CA	Derivati didropiridinici
C10AA	Inibitori della hmγ coa reduttasi	L01EX	Altri inibitori della proteina chinasi
B01AF	Inibitori diretti del fattore Xa	C09DA	Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs) e diuretici
J05AR	Antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, assoc.	B01AB	Eparinici
R03AK	Adrenergici assoc. a corticosteroidi o altri, escl. anticoliner	C09AA	Ace inibitori non associati
L04AC	Inibitori dell'interleuchina	A10AB	Insuline ed analoghi iniettabili ad azione rapida
B02BD	Fattori della coagulazione del sangue	N06AB	Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
N03AX	Altri antiepilettici	N06AX	Altri antidepressivi
C10AX	Altre sostanze modificatrici dei lipidi	A10AE	Insuline ed analoghi iniettabili ad azione lenta
B01AC	Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	L01EF	Inibitori della chinasi ciclina-dipendente (CDK)
C09CA	Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs), non associati	L01EA	Inibitori della tirosina chinasi bcr-abl
C07AB	Betabloccanti, selettivi	L01EL	Inibitori della tirosina chinasi di bruton (BTK)
A11CC	Vitamina D ed analoghi	R03BB	Anticolinergici

Tabella 2.3.13 Sintesi degli accordi regionali della distribuzione per conto

Abruzzo	
Riferimento accordo	DCA n. 114 del 28.09.2016, integrato con D.G.R. n. 780 del 28.12.2017 Indicazioni sulla dispensazione disposte con D.G.R. n.606 del 07.08.2018 e DGR 508/2018 integrata con D.G.R. n.89 del 01.02.2019
Durata accordo	01.01.2017 – 01-01.2019 rinnovabile
Organizzazione della distribuzione DPC	Un'azienda capofila (ASL di Pescara) acquista i farmaci sulla base di gare esperite dalla Regione e chiede che il produttore consegna i farmaci DPC direttamente ai distributori intermedi incaricati dello stoccaggio e della distribuzione presso le farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Esclusione dalla lista regionale dei farmaci a brevetto scaduto il cui prezzo è pari o inferiore al prezzo di acquisto della ASL più il servizio DPC. Inclusione nella lista regionale delle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) per la profilassi della Trombosi Venosa Profonda (TVP) dopo intervento ortopedico maggiore o di chirurgia generale maggiore.
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva dei costi della distribuzione intermedia e finale: <ul style="list-style-type: none"> • €10,25 (IVA incl), farmacie urbane e rurali con fatturato SSN <€258.000; • €8,66 (IVA incl), farmacie rurali con fatturato SSN ≥€258.228 e <€600.000; • €7,44 (IVA incl), farmacie urbane con fatturato SSN ≥€258.228 e farmacie rurali con fatturato SSN ≥€600.000
Tetti alla DPC	N. D
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara. In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità': <ul style="list-style-type: none"> • se il farmaco è incluso in lista DPC, dispensazione in DPC; • se il farmaco non è incluso in lista DPC, dispensazione in convenzionata; In caso di richiesta sostituzione da parte dell'utente: Dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara
Prescrizioni promiscue	Disposizione di ricette separate per i medicinali DPC e convenzionata È possibile prevedere nella stessa ricetta DPC specialità medicinali diverse sempre ricomprese nella DPC
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili: <ul style="list-style-type: none"> • se il farmaco non è a brevetto scaduto, dispensazione in convenzionata; • se il farmaco è a brevetto scaduto senza clausola di 'non sostituibilità', sostituzione con equivalente DPC con compartecipazione dell'utente della differenza dal prezzo di gara In caso di prescrizione urgente dispensazione in convenzionata
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Presente
Basilicata	
Riferimento accordo	Delibera 767 del 05.11.2020
Durata accordo	05.11.2020 – 05.11.2023 valido fino a sottoscrizione di un nuovo Accordo
Organizzazione della distribuzione DPC	Un'azienda capofila (ASP di Potenza) acquista i farmaci sulla base di gare esperite dalla Regione e/o delle ASL di Potenza e Matera e li consegna presso depositi autorizzati allo stoccaggio e alla distribuzione presso le farmacie convenzionate
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Esclusione dalla lista regionale di: Stupefacenti, Ossigeno liquido, Farmaci da registri AIFA, Farmaci A/PHT con prezzo al pubblico (Pp) inferiore o uguale a €30,00 compreso IVA; Fattori di coagulazione (ATC: B02BD)
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva dei costi della distribuzione intermedia e finale: <ul style="list-style-type: none"> • €5,80 + IVA, farmacie con fatturato SSN >€450.000; • €6,80 + IVA, farmacie con fatturato SSN >€150.000 e ≤€450.000; • €7,80 + IVA, farmacie con fatturato SSN ≤€150.000
Tetti alla DPC	N. D
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara. In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità', o richiesta di sostituzione da parte dell'utente: <ul style="list-style-type: none"> • se il farmaco è incluso in lista DPC, dispensazione in DPC; • se il farmaco non è incluso in lista DPC, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara

Analisi di dettaglio della spesa e del consumo dei farmaci

Prescrizioni promiscue	N. D
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili, dispensazione in convenzionata. Annotazione dicitura 'MANCANTE' sulla ricetta Non si è reperita informazione circa la gestione delle prescrizioni urgenti
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	In caso di medicinali indisponibili, dispensazione in convenzionata. Annotazione dicitura 'MANCANTE' sulla ricetta Non si è reperita informazione circa la gestione delle prescrizioni urgenti
Bolzano	
Riferimento accordo	Deliberazione Giunta Provinciale n1150 del 17.12.2019
Durata accordo	01.01.2020-31.12.2020
Organizzazione della distribuzione DPC	L'azienda sanitaria di Bolzano acquista i farmaci sulla base di gare esperite a livello provinciale. L'azienda sanitaria chiede che il produttore consegni i farmaci DPC direttamente ai distributori intermedi incaricati dello stoccaggio e della distribuzione presso le farmacie convenzionate
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	N. D
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia e finale: <ul style="list-style-type: none"> • €6,50 + IVA per farmacie urbane/rurali non sussidiate • €7,50 + IVA per farmacie urbane/rurali sussidiate
Tetti alla DPC	N. D
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco medicinale equivalente avente il prezzo più basso In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità' o richiesta di sostituzione da parte dell'utente, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza tra il prezzo di rimborso e quello di vendita
Prescrizioni promiscue	Disposizione di ricette separate per i medicinali DPC e convenzionata.
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili, dispensazione in convenzionata Non si è reperita informazione circa la gestione delle prescrizioni urgenti
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Non presente
Calabria	
Riferimento accordo	DGR 28.01.2010, aggiornamento 24.05.2010, DPGR-CA n. 100 DEL 5/07/2012, DGR n. 169 del 9 Ottobre 2012, DCA n72 del 03.07.2015 Nota n131494, 19.03.2021 del dirigente regionale del settore assistenza farmaceutica
Durata accordo	24.05.2010- 24.11.2010, rinnovabile
Organizzazione della distribuzione DPC	Un'azienda capofila (ASP di Cosenza) acquista i farmaci sulla base di gare esperite a livello regionale. La ASP capofila chiede che il produttore consegni i farmaci DPC direttamente al distributore capofila. Quest'ultimo stocca i farmaci acquistati e li distribuisce ad una serie di distributori intermedi a raggiera. Questi effettuano la consegna alle farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Esclusione dalla lista regionale di: stupefacenti; metilfenidato, metadone; ossigeno liquido; farmaci Nota 65; farmaci per la fibrosi cistica; farmaci della Legge 648/96. Inclusione nella lista regionale di: ossigeno gassoso; Ex-osp2 riclassificati da AIFA in A-PHT EBPM per la profilassi della TVP dopo intervento ortopedico maggiore o di chirurgia generale maggiore
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia e finale: €6,50 + IVA
Tetti alla DPC	N. D
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara. In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità', o richiesta di sostituzione da parte dell'utente: <ul style="list-style-type: none"> • se il farmaco è a 'brevetto scaduto', dispensazione in convenzionata con compartecipazione

	dell'utente: <ul style="list-style-type: none"> • se il farmaco è a 'brevetto scaduto', dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara ed eventuale ticket quota fissa per ricetta previsto; • se il farmaco è a 'brevetto non scaduto', dispensazione in DPC e indicazione su ricetta di farmaco 'co-marketing'
	Per farmaci A-PHT con obbligo di Piano Terapeutico (PT), antipsicotici di seconda generazione senza PT, farmaci A-PHT senza PT (A/RRL, RNRL) e sitagliptin e sitagliptin+metformina, la non sostituibilità deve essere indicata in prima istanza dal medico specialista
Prescrizioni promiscue	Disposizione di ricette separate per i medicinali DPC e convenzionata. Se presente sovrapposizione, l'utente esprime la preferenza e deve fare una nuova ricetta per il farmaco non ritirato.
Medicinali indisponibili nel canale DPC	In caso di medicinali indisponibili, dispensazione in convenzionata. Annotazione dicitura 'MANCANTE' sulla ricetta.
/prescrizioni urgenti	Non si è reperita informazione circa la gestione delle prescrizioni urgenti
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Non presente
Campania	
Riferimento accordo	Decreto n97 del 20.09.2016
Durata accordo	N.D
Organizzazione della distribuzione DPC	Le ASL campane acquistano i farmaci sulla base delle gare esperite da So.Re.Sa e chiedono che il produttore consegni i farmaci DPC direttamente ad un distributore di riferimento. Quest'ultimo stocca i farmaci e li distribuisce ad una serie di distributori intermedi. Questi effettuano la consegna alle farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	N. D
Remunerazione a confezione	Tariffa massima comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia e finale: <ul style="list-style-type: none"> • €6,00 + IVA; • €7,50 + IVA per le farmacie rurali sussidiate
Tetti alla DPC	N. D
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara. In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità', o richiesta di sostituzione da parte dell'utente: se il farmaco è incluso in lista DPC, dispensazione in DPC; Se il farmaco non è incluso in DPC, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara
Prescrizioni promiscue	Disposizione di ricette separate per i medicinali DPC e convenzionata. È possibile prevedere nella stessa ricetta DPC specialità medicinali diverse sempre ricomprese nella DPC.
Medicinali indisponibili nel canale DPC	In caso di medicinali indisponibili, ricorso ad acquisizione di altri propri magazzini o prestito da altre aziende. In ultima istanza, dispensazione in convenzionata con annotazione dicitura 'MANCANTE' sulla ricetta.
/prescrizioni urgenti	Non si è reperita informazione circa la gestione delle prescrizioni urgenti
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Non presente
Emilia Romagna	
Riferimento accordo	Delibera n. 329 del 4.03.2019 Note del direttore generale sanità e politiche sociali: PG 322010 del 2013, PG 245837 del 2014, circolare n18 del 22.11.2013
Durata accordo	04.03.2019 – 04.03.2020
Organizzazione della distribuzione DPC	Le ASL emiliano-romagnole acquistano i farmaci sulla base delle gare esperite a livello regionale e chiedono che il produttore consegni i farmaci DPC direttamente ad un distributore capofila. Quest'ultimo stocca i farmaci e li distribuisce ad una serie di distributori satelliti. Questi effettuano la consegna alle farmacie convenzionate

Analisi di dettaglio della spesa e del consumo dei farmaci

Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Esclusione dalla lista regionale dei farmaci a brevetto scaduto il cui prezzo è pari o inferiore al prezzo di acquisto della ASL più il servizio DPC (es.C10AX09 ezetimibe)
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia e finale: <ul style="list-style-type: none"> • €3,20 + IVA • €3, 88 + IVA per farmacie rurali non sussidiate e urbane con fatturato SSN <€300.000; rurali sussidiate con fatturato SSN <€450.000; farmacie al primo anno di apertura
Tetti alla DPC	N. D
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara. In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità' con approvazione del servizio farmaceutico: <ul style="list-style-type: none"> • se il farmaco è incluso in lista DPC, dispensazione in DPC; • se il farmaco non è incluso in lista DPC, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara; In caso di richiesta di sostituzione da parte dell'utente: l'utente si assume per intero il costo del medicinale Per i farmaci antiepilettici (N03A), immunosoppressori (L04A), antiaggreganti (B01AC), per cui è particolarmente rilevante la continuità terapeutica, in assenza di disponibilità in DPC è prevista l' dispensazione in convenzionata con indicazione su ricetta di 'sic volo per continuità terapeutica' senza compartecipazione del cittadino
Prescrizioni promiscue	N. D
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili o prescrizioni urgenti, dispensazione in convenzionata
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Presente
Friuli Venezia Giulia	
Riferimento accordo	Delibera n12 del 12.01.2018, rinnovata con DGR 11.12.2020
Durata accordo	01.01.2020 – 31.12.2022
Organizzazione della distribuzione DPC	ARCS esperisce le gare e acquista i farmaci. Quest'ultima prevede che il produttore consegna i farmaci DPC ai distributori intermedi incaricati dello stoccaggio e della consegna alle farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Esclusione dalla lista regionale di: farmaci con Pp >€30,00; farmaci soggetti al DPR 309/90 e s.m.i; EBPM per la profilassi della TVP dopo intervento ortopedico maggiore o di chirurgia generale maggiore; ossigeno terapeutico; medici da nota 65; farmaci per cui è prevista la distribuzione diretta in via esclusiva. Inclusione nella lista regionale di: micofenolato mofetile, acido ibandronico, bosentan, capecitabina, linezolid, ribavirina, riluzolo, voriconazolo. Sperimentazione dispensazione in DPC dei seguenti farmaci: Clopidogrel 75mg, 28 compresse; Quetiapina 25mg, 30 compresse; Eparine a basso peso molecolare.
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia: <ul style="list-style-type: none"> • €6,50 + IVA • €7,60 + IVA per le farmacie rurali sussidiate con fatturato SSN tra €150.000 e €450.000 e per le rurali/urbane con fatturato SSN tra €150.000 e €300.000 • €7,60 + IVA per confezioni con prezzo <€51,65 e farmacie con fatturato SSN <€150.000 • €10,60 + IVA per confezioni con prezzo >€51,65 e farmacie con fatturato SSN <€150.000
Tetti alla DPC	N. D
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara. In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità': <ul style="list-style-type: none"> • se il farmaco è incluso in lista DPC, dispensazione in DPC; • se il farmaco non è incluso in lista DPC, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara, se farmaco brand.

	In caso di richiesta di sostituzione da parte dell'utente: l'utente si assume per intero il costo del medicinale
Prescrizioni promiscue	Disposizione di ricette separate per i medicinali DPC e convenzionata. Se presente sovrapposizione, l'utente esprime la preferenza e deve fare una nuova ricetta per il farmaco non ritirato
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili o prescrizioni urgenti, dispensazione in convenzionata
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Presente
Liguria	
Riferimento accordo	Deliberazione n3 del 10.01.2018, DGR n426 del 31.05.2019, Deliberazione A.Li.Sa n179 del 3.06.2019
Durata accordo	01.06.2019 – 31.05.2022
Organizzazione della distribuzione DPC	A.Li.Sa acquista i farmaci tramite la Centrale Regionale di Acquisto (CRA) sulla base di gare sulla base di gare esperite dalla CRA stessa. Quest'ultima prevede che il produttore consegni i farmaci DPC ai distributori intermedi incaricati dello stoccaggio e della consegna alle farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Esclusione dalla lista regionale dei farmaci con Pp <€10.00 lordo IVA
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia: <ul style="list-style-type: none"> • €3,90 + IVA • €4,40 + IVA, farmacie rurali con indennità e fatturato SSN <€450.000 e altre farmacie con fatturato SSN <€300.000
Tetti alla DPC	Dispensazione in DPC fino ad un importa/annuo di €1.900.000. Il superamento del tetto prevede una riduzione della remunerazione da €3,90 a €3,50 + IVA/confezione
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara. In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità' o richiesta di sostituzione da parte dell'utente, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara ed eventuale ticket quota fissa per ricetta previsto
Prescrizioni promiscue	Disposizione di ricette separate per i medicinali DPC e convenzionata
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara ed eventuale ticket quota fissa per ricetta previsto Non si è reperita informazione circa la gestione delle prescrizioni urgenti
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Presente
Lazio	
Riferimento accordo	DCA nU00253 del 31.08.2016
Durata accordo	31.08.2016 – 31-08.2020
Organizzazione della distribuzione DPC	Un'azienda capofila (ASL Roma1) acquista i farmaci sulla base di gare esperite dalla Centrale Acquisti Regione Lazio. Due aziende distributrici capofila ricevono, stoccano e distribuiscono i farmaci ai distributori intermedi. Questi effettuano la consegna alle farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Inclusione nella lista regionale di: Ulipristal acetato, Tadalafil, Eslicarbezapina, Retigabina, Perampanel, Metirapone, Sevelamer. A questi si aggiungono gli ex-osp2: Linezolid, Voriconazolo, Posaconazolo, Imatinib Mesilato, Micofenolato mofetile, acido micofenolico, deferiprone, deferasirox, omalizumab.
	Esclusione dalla lista regionale dei farmaci con Pp >€25,00, eccetto: Clozapina, Quetiapina e Risperidone.
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia e finale: <ul style="list-style-type: none"> • Pp <€50,00, €7,00

Analisi di dettaglio della spesa e del consumo dei farmaci

	<ul style="list-style-type: none"> • Pp >€50,01 e €154,93, €10,00 • Pp >154,94 e €600, €11,80 • Pp >600,01 e €1000,01, €15,00 • Per gli ex-osp 2: €6,00 <p>Per le farmacie rurali sussidiate con fatturato SSN <€387.342,64:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pp <€50,00, €7,00 • Pp >€50,01 e €600, 16% del Pp deivato • Pp >600,01 e €1000,01, 5% del Pp deivato • Pp >€1000,01, €28,00
Tetti alla DPC	N. D.
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara. In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità' o richiesta di sostituzione da parte dell'utente, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara ed eventuale ticket quota fissa per ricetta previsto
Prescrizioni promiscue	Possibilità di prescrizione contemporanea di un farmaco in convenzionata con un farmaco DPC in doppia via sulla stessa ricetta
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili: <ul style="list-style-type: none"> • farmaco branded irreperibile: dispensazione generico equivalente in DPC; • farmaco generico irreperibile: dispensazione farmaco branded DPC; • se farmaco branded e generico irreperibili: dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara ed eventuale ticket quota fissa per ricetta previsto <p>Non si è reperita informazione circa la gestione delle prescrizioni urgenti</p>
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Presente
Lombardia	
Riferimento accordo	Deliberazione nXI/796 dell'12.11.2018
Durata accordo	16.11.2018 – 15.11.2023
Organizzazione della distribuzione DPC	Un'ATS capofila (ATS Bergamo) acquista i farmaci sulla base di gare esperite da ARIA. La ATS capofila chiede che il produttore consegnhi i farmaci DPC ai distributori intermedi incaricati dello stoccaggio e della consegna alle farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Inclusione nella lista regionale di farmaci ex-osp2 riclassificati da AIFA in A-PHT Esclusione dalla lista regionale dei farmaci con Pp <€50,00
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia e finale: <ul style="list-style-type: none"> • €7,00 + IVA • €9,00 + IVA, farmacie rurali con indennità e fatturato SSN <€450.000
Tetti alla DPC	N. D.
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara. In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità' o richiesta di sostituzione da parte dell'utente, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara ed eventuale ticket quota fissa per ricetta previsto
Prescrizioni promiscue	Disposizione di ricette separate per i medicinali DPC e convenzionata
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara ed eventuale ticket quota fissa per ricetta previsto In caso di prescrizione urgente dispensazione in convenzionata
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Presente
Marche	
Riferimento accordo	DGR n1642 del 28.12.2021
Durata accordo	01.01.2022 – 31.12.2025

Organizzazione della distribuzione DPC	ASUR determina l'appalto per la fornitura dei farmaci della DPC. Un grossista capofila - CO.D.IN. Marche - acquista dalle aziende fornitrici i medicinali della DPC sulla base di un contratto firmato tra Aziende Fornitrici, Asur e CO.D.IN stesso; Il grossista capofila stocca e distribuisce i farmaci ad altri distributori che riforniscono le farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Esclusione dalla lista regionale dei farmaci quando il costo per l'SSR è superiore alla fornitura in regime di convenzione. Sperimentazione dispensazione in DPC dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)
Remunerazione a confezione	Quota di remunerazione delle farmacie: <ul style="list-style-type: none"> • €4,12 + IVA • €4,62 + IVA per le farmacie rurali sussidiate
Tetti alla DPC	Dispensazione in DPC fino ad al raggiungimento di 1.600.000 per il 2022, 1.700.000 per il 2023, 1.800.000 per il 2024, 1.900.000 per il 2025 confezioni in DPC. Se sfioramento del tetto riduzione remunerazione da €4,12 a €3,50 + IVA/confezione
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco "avente prezzo più basso" (lista ASUR). In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità' o richiesta di sostituzione da parte dell'utente dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza tra il prezzo di rimborso e quello di vendita
Prescrizioni promiscue	N. D
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili o prescrizioni urgenti, dispensazione in convenzionata
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Non presente
Molise	
Riferimento accordo	DCA 101 del 18.12.2019
Durata accordo	01.01.2020 – 01.01.2022
Organizzazione della distribuzione DPC	AsReM acquista i farmaci sulla base di gare esperite dalla Centrale Unica di Committenza della Regione Molise. AsReM chiede che il produttore consegni i farmaci DPC ai distributori intermedi incaricati dello stoccaggio e della consegna alle farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Inclusione nella lista regionale di: EBPM per la profilassi della TVP dopo intervento ortopedico maggiore o di chirurgia generale maggiore e altre indicazioni; Teriparatide
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia: <ul style="list-style-type: none"> • €11,60 (IVA incl), farmacie sussidiate con fatturato SSN <=€300.000 • €7,10 (IVA incl), farmacie con fatturato SSN >300.000 e <€450.000 • €5,00 (IVA incl), farmacie con fatturato SSN >€450.000
Tetti alla DPC	Dispensazione in DPC fino ad al raggiungimento di un tetto di 1500 pezzi/anno per farmacia. Se sfioramento del tetto riduzione remunerazione a €4,50 + IVA/confezione
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco acquistato da AsReM. Non è ammessa la sostituzione salvo autorizzazione dell'AsReM su richiesta del medico prescrittore (Come da D.C.A. n3/2009). In caso di autorizzazione alla sostituzione, AsReM attiva la 'distribuzione diretta' presso le proprie strutture
Prescrizioni promiscue	Disposizione di ricette separate per i medicinali DPC e convenzionata
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili o prescrizioni urgenti, dispensazione in convenzionata
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Non presente

Piemonte	
Riferimento accordo	DGR n3_284 del 24.09.2019
Durata accordo	01.10.2019 – 31.12.2022
Organizzazione della distribuzione DPC	Un'azienda capofila (ASL di AT) acquista i farmaci sulla base di gare esperite da SCR Piemonte. La ASL capofila chiede che il produttore consegni i farmaci DPC ai distributori intermedi incaricati dello stoccaggio e della consegna alle farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Inclusione nella lista regionale di EBPM per tutte le indicazioni terapeutiche; Esclusione dalla lista regionale di: ormone della crescita; fattori della coagulazione; associazione buprenorfina + naloxone; metadone per le tossicodipendenze; ossigeno liquido per ossigenoterapia domiciliare a lungo termine (OTD); farmaci DAAs per la cura dell'epatite C cronica; farmaci per ipercolesterolemia (Praluent e Repatha)
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia: <ul style="list-style-type: none"> • €5,00 + IVA • €6,35 + IVA per le farmacie rurali sussidiate con fatturato SSN <€387.342,67 • €7,25 + IVA per le farmacie con fatturato annuo SSN <€258.228,45
Tetti alla DPC	Dispensazione in DPC fino ad al raggiungimento di un tetto di 3000 pezzi/anno per farmacia. Se sfioramento del tetto riduzione remunerazione a €3,80 + IVA/confezione Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara.
Sostituibilità del farmaco	In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità': <ul style="list-style-type: none"> • dispensazione di altro medicinale presente in DPC di uguale composizione e forma farmaceutica e di pari indicazione terapeutica che abbia prezzo uguale o inferiore per l'SSR; • attivazione della 'distribuzione diretta' per farmaci ad elevato rischio di inappropriatezza; • dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara ed eventuale ticket quota fissa per ricetta previsto In caso di richiesta di sostituzione da parte dell'utente: dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara ed eventuale ticket quota fissa per ricetta previsto
Prescrizioni promiscue	N. D
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili o prescrizioni urgenti, dispensazione in convenzionata
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Presente
Puglia	
Riferimento accordo	DGR n610 del 19.04.2021
Durata accordo	01.04.2021 – 01.04.2024
Organizzazione della distribuzione DPC	Un'azienda capofila (ASL di Bari) acquista i farmaci sulla base di gare esperite da EmPULIA. La ASL capofila chiede che il produttore consegni i farmaci DPC ai distributori intermedi incaricati dello stoccaggio e della consegna alle farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Esclusione dalla lista regionale di: farmaci con piano terapeutico per fibrosi cistica, malattie rare, sclerosi multipla, AIDS; stupefacenti; Emoderivati; Ex-osp2 riclassificati da AIFA in A-PHT per cui è stata prevista la 'distribuzione diretta'
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia e finale: <ul style="list-style-type: none"> • €5,50 + IVA • €6,50 + IVA per le farmacie rurali sussidiate con fatturato SSN <€450.000 e rurali e urbane con fatturato SSN <€300.000
Tetti alla DPC	N. D Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara.
Sostituibilità del farmaco	In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità', o richiesta di sostituzione da parte dell'utente: <ul style="list-style-type: none"> • se il farmaco è a 'brevetto scaduto', dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara ed eventuale ticket quota fissa per ricetta previsto;

	<ul style="list-style-type: none"> • se il farmaco è a 'brevetto non scaduto', compartecipazione dell'utente all' eventuale ticket quota fissa per ricetta previsto;
Prescrizioni promiscue	Disposizione di ricette separate per i medicinali DPC e convenzionata
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	<p>In caso di medicinali indisponibili:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Farmaco branded irreperibile: dispensazione generico equivalente in DPC; • Farmaco generico irreperibile: dispensazione farmaco branded DPC; • Se farmaco branded e generico irreperibili: dispensazione in convenzionata <p>Non si è reperita informazione circa la gestione delle prescrizioni urgenti</p>
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Non presente
Sardegna	
Riferimento accordo	Deliberazione n53/27 del 28.11.2017, prorogato fino al 30.06.2022
Durata accordo	01.01.2018-31.12.2019, prorogabile
Organizzazione della distribuzione DPC	Un'azienda capofila (ASL 1 Sassari) acquista i farmaci sulla base di gare esperite da Sardegna CAT. La ASL capofila chiede che il produttore consegni i farmaci DPC ai distributori intermedi incaricati dello stoccaggio e della consegna alle farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Inclusione nella lista regionale di: EBPM; Teriparatide; Ex-osp2 riclassificati da AIFA in A-PHT
Remunerazione a confezione	<p>Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • €5,90 + IVA <p>Per le farmacie rurali sussidiate con fatturato SSN <€387.342,67:</p> <ul style="list-style-type: none"> • €5,90 + IVA, Pp <=€50,00 • €8,90 + IVA, Pp >€50,00
Tetti alla DPC	N. D
Sostituibilità del farmaco	<p>Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara.</p> <p>In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità' con approvazione del servizio farmaceutico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • se il farmaco è a incluso in lista DPC, dispensazione in DPC; • se il farmaco non è incluso in lista DPC, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara; <p>In caso di richiesta di sostituzione da parte dell'utente: l'utente si assume per intero il costo del medicinale</p>
Prescrizioni promiscue	N. D
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	N. D
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Non presente
Sicilia	
Riferimento accordo	D.A. n221 del 2021, D.D.G n46 del 2021
Durata accordo	01.04.2021 – 01.04.2024
Organizzazione della distribuzione DPC	Un'azienda capofila (ASL di Palermo) acquista i farmaci sulla base di gare esperite dalla centrale unica di committenza regionale. La ASL capofila chiede che il produttore consegni i farmaci DPC ai distributori intermedi incaricati dello stoccaggio e della consegna alle farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Inclusione nella lista regionale di: Ticagrelor; Prasugrel; Clopidogrel+ASA; Denosumab; Interferone beta-1°, interferone beta 1b e peginterferone-1°; Glatiramer acetato; Pioglitazone+metmorfin

Analisi di dettaglio della spesa e del consumo dei farmaci

Remunerazione a confezione	<p>Quota di remunerazione delle farmacie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • €4,30 + IVA • €6,60 + IVA, per le farmacie rurali sussidiate <€450.000, per le farmacie con fatturato SSN <€300.000 <p>Quota di remunerazione del distributore intermedio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • €1,30 + IVA
Tetti alla DPC	N. D.
Sostituibilità del farmaco	<p>Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara.</p> <p>In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità':</p> <ul style="list-style-type: none"> • se il farmaco è a incluso in lista DPC, dispensazione in DPC; • se il farmaco non è incluso in lista DPC, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara
Prescrizioni promiscue	Disposizione di ricette separate per i medicinali DPC e convenzionata
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	N. D.
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Non presente
Toscana	
Riferimento accordo	Delibera N.1466 del 19.12.2017
Durata accordo	01.01.2018 – 31.12.2020
Organizzazione della distribuzione DPC	ESTAR esperisce le gare e acquista i farmaci. Quest'ultimo prevede che il produttore consegna i farmaci DPC ad un distributore capofila che stocca i farmaci e li distribuisce ad una serie di distributori satellite. (Massimo 4 per ogni AUSL). Questi effettuano la consegna alle farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Esclusione dalla lista regionale dei farmaci con Pp> €13,50
Remunerazione a confezione	<p>Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia e finale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • €4,85 + IVA
Tetti alla DPC	N. D.
Sostituibilità del farmaco	<p>Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara.</p> <p>In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità' o richiesta di sostituzione da parte dell'utente, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara ed eventuale ticket quota fissa per ricetta previsto.</p> <p>Per anastrozolo, bicalutamide, ciclosporina microemulsionata, exemestane, flutamide, letrozolo, levetiracetam, tacrolimus, tamoxifene e topiramato, la ASL rende disponibile in prima istanza il medicinale primo aggiudicatario di gara. Se "non sostituibile", dispensazione del branded in DPC</p>
Prescrizioni promiscue	Disposizione di ricette separate per i medicinali DPC e convenzionata. Se presenti sulla stessa ricetta, dispensazione del farmaco in convenzionata sulla ricetta originale e il farmaco DPC sulla fotocopia
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili o prescrizioni urgenti, dispensazione in convenzionata
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Presente
PA Trento	
Riferimento accordo	Delibera N.528 del 22.08.2018

Durata accordo	N. D.
Organizzazione della distribuzione DPC	L'APSS acquista i farmaci sulla base di gare esperite da APAC. L'APSS prevede che il produttore consegni i farmaci DPC ai distributori intermedi incaricati dello stoccaggio e della consegna alle farmacie convenzionate
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	N. D.
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia e finale: <ul style="list-style-type: none"> • €5,95 + IVA
Tetti alla DPC	N. D.
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara. In caso di richiesta di sostituzione da parte dell'utente: <ul style="list-style-type: none"> • se il farmaco è a 'brevetto non scaduto', dispensazione in convenzionata e l'utente si assume per intero il costo del medicinale • per alcuni farmaci in continuità terapeutica, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara Non è prevista l'indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità'
Prescrizioni promiscue	Disposizione di ricette separate per i medicinali DPC e convenzionata
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili/prescrizioni urgenti, reperimento del farmaco nel canale della diretta e dispensazione in DPC
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Non presente
Umbria	
Riferimento accordo	DGR n705 del 27.06.2016, aggiornata con DGR 179 del 18.02.2019
Durata accordo	31.12.2019 - 31.12.2021
Organizzazione della distribuzione DPC	Un'azienda capofila acquista i farmaci sulla base di gare esperite da CRAS. LA azienda capofila prevede che il produttore consegni i farmaci DPC ad un distributore capofila. Quest'ultimo stocca i farmaci acquistati dalle ASL e li distribuisce ad una serie di distributori satelliti. Questi effettuano la consegna alle farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Inclusione nella lista regionale di: <ul style="list-style-type: none"> • EBPM • Ex-osp2 riclassificati da AIFA in A-PHT Esclusione dalla lista regionale dei farmaci quando il costo per l'SSR è superiore alla fornitura in regime di convenzione.
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia e finale: <ul style="list-style-type: none"> • €4,90 + IVA • €5,39 + IVA per le farmacie con fatturato SSN <€387.342,67
Tetti alla DPC	Dispensazione in DPC fino ad al raggiungimento di un tetto di 560.000 pezzi/anno. Se sfioramento del tetto riduzione remunerazione a €3,90 + IVA/confezione (+10% per le farmacie con fatturato SSN <€387.342,67
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara. In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità' o richiesta di sostituzione da parte dell'utente, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara ed eventuale ticket quota fissa per ricetta previsto
Prescrizioni promiscue	Disposizione di ricette separate per i medicinali DPC e convenzionata
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara ed eventuale ticket quota fissa per ricetta previsto Non si è reperita informazione circa la gestione delle prescrizioni urgenti

Analisi di dettaglio della spesa e del consumo dei farmaci

Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Presente
Valle d'Aosta	
Riferimento accordo	DGR n1709 del 27.12.2021
Durata accordo	01.01.2022 – 31.12.2024
Organizzazione della distribuzione DPC	L'Azienda USL della Valle d'Aosta acquista i farmaci sulla base di gare esperite a livello provinciale. L'azienda USL prevede che il produttore consegni i farmaci DPC ad un distributore identificato. Questo effettua la consegna alle farmacie convenzionate.
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Inclusione nella lista regionale delle EBPM
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia e finale: <ul style="list-style-type: none"> • €6,75 + IVA per le farmacie con fatturato SSN <=€300.000 • €5,75 + IVA per le farmacie con fatturato SSN >€300.000
Tetti alla DPC	N. D
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara. In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità': dispensazione in distribuzione diretta, previo approfondimento del settore farmaceutico; In caso di richiesta di sostituzione da parte dell'utente: l'utente si assume per intero il costo del medicinale
Prescrizioni promiscue	N. D
Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili o prescrizioni urgenti, dispensazione in convenzionata
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Non presente
Veneto	
Riferimento accordo	DDR N.86 del 12-08-2020
Durata accordo	01.08.2019 – 01.08.2023
Organizzazione della distribuzione DPC	Un'azienda capofila che acquista i farmaci sulla base di gare esperite a livello regionale. La azienda capofila chiede che il produttore consegni i farmaci DPC ad un distributore capofila che stocca i farmaci e li distribuisce ad una serie di distributori intermedi a raggiera. Questi effettuano la consegna alle farmacie convenzionate
Medicinali/criteri attenzionati per la distribuzione DPC	Inclusione nella lista regionale di: EBPM, Ex-osp2 riclassificati da AIFA in A-PHT Esclusione dalla lista regionale di: Stupefacenti, Ossigeno, Farmaci sottoposti a registri AIFA, Farmaci cui il costo per l'SSR è superiore alla fornitura in regime di convenzione
Remunerazione a confezione	Quota comprensiva degli oneri della distribuzione intermedia e finale: <ul style="list-style-type: none"> • €5,20 +IVA • €6,20 +IVA per le farmacie rurali sussidiate con fatturato SSN • €450.000,00 e per le farmacie urbane/rurali non sussidiate con fatturato SSN ≤ €300.000,00
Tetti alla DPC	N. D
Sostituibilità del farmaco	Dispensazione del farmaco aggiudicatario di gara. In caso di indicazione motivata del medico di 'non sostituibilità' o richiesta di sostituzione da parte dell'utente, dispensazione in convenzionata con compartecipazione dell'utente alla differenza dal prezzo di gara ed eventuale ticket quota fissa per ricetta previsto. La non accettazione della sostituzione da parte dell'utente dovrà essere indicata in ricetta con opportuna annotazione e la firma dell'utente o familiare/ caregiver a conferma della sua scelta
Prescrizioni promiscue	Disposizione di ricette separate per i medicinali DPC e convenzionata. Se presente sovrapposizione, l'utente esprime la preferenza e deve fare una nuova ricetta per il farmaco non ritirato

Medicinali indisponibili nel canale DPC /prescrizioni urgenti	In caso di medicinali indisponibili, comunicazione all'azienda capofila che è chiamata a esprimersi sulle modalità da operare. In assenza di indicazioni, dispensazione in convenzionata apponendo breve motivazione (es. mancante in DPC). Se Ex-osp 2, erogazione in diretta ed in ultima istanza in convenzionata. In caso di prescrizione urgente dispensazione in convenzionata, con annotazione della motivazione sulla ricetta e firma dell'utente o familiare/caregiver
Riferimento alla 'farmacia dei servizi'	Presente

N. D.: non è stato possibile reperire l'informazione dai documenti consultati

2.4 Assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

Nel 2021 la spesa totale *pro capite* per i medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera e ambulatoriale è stata pari a 176,19 euro (10,5 miliardi di euro), con un incremento del 4,8% rispetto al 2020. L'analisi della composizione per classe di rimborsabilità evidenzia una spesa *pro capite* di 20,21 euro, pari all'11,5%, per farmaci di classe A, di 22,02 euro, pari al 12,5%, per farmaci di classe C e di 133,96 euro, pari al 76%, per farmaci di classe H (Tabella 2.4.1). Le Regioni del Nord complessivamente registrano una spesa più bassa (166,35 euro), nonostante rilevino i consumi più alti (Tabella 2.4.2) rispetto alle Regioni del Centro e Sud, che presentano una spesa *pro capite* rispettivamente di 179,16 e 188,46 euro. Per i farmaci di classe A è la Calabria a presentare il valore di spesa *pro capite* maggiore (73,86 euro) e la Valle d'Aosta (12,82 euro) quello minore. Per i farmaci di classe C, la regione Emilia-Romagna presenta il valore di spesa più alto, pari a 27,65 euro e il Molise quello più basso (17,03 euro). Per i farmaci di classe H è l'Umbria a presentare il valore di spesa maggiore (159,65 euro) e la Valle d'Aosta (97,07 euro) quello più basso.

L'analisi dei consumi per classe di rimborsabilità (Tabella 2.4.2), registra una riduzione totale del 2,4% a livello nazionale, prevalentemente nelle Regioni del Nord (-6,8%), seguita dalle regioni del Centro (-3,1%), mentre il Sud Italia e le isole segnano un aumento dei consumi del 6,1%.

Analizzando la spesa e i consumi dei farmaci erogati in ambito ospedaliero e ambulatoriale (Tabella 2.4.3), al primo posto si osservano i farmaci antineoplastici e immunomodulatori, i quali registrano un aumento dei consumi *pro capite* (+8,3%), di conseguenza un incremento della spesa *pro capite* di 95,54 euro (+5,2 % rispetto all'anno precedente), con un costo medio DDD di 34,14 euro che registra una riduzione del 2,6%. Sono gli inibitori del PD-1/PDL-1 il sottogruppo a maggiore spesa *pro capite* (12,05 euro) e a rappresentare il 12,6% della spesa e il 4,2% dei consumi. Gli antimicrobici generali per uso sistemico sono la seconda categoria a maggiore spesa, con un valore *pro capite* di 30,59 euro, in lieve flessione rispetto all'anno precedente (-1,9%), con una riduzione dell'8,9% dei consumi, ed un incremento dell'8,0% del costo medio DDD. Per questa categoria gli antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV rappresentano i farmaci con maggior costo *pro capite* (8,29 euro), con un lieve incremento della spesa (+2,9%), dei consumi (+1,3%) e del costo medio (+1,9%) rispetto all'anno precedente. I farmaci attivi sul sangue e gli organi emopoietici sono la terza categoria per spesa *pro capite* (14,71 euro), in aumento del 4,6% rispetto all'anno precedente. Nell'ambito di tale categoria i fattori della coagulazione del sangue costituiscono i farmaci a maggior spesa (2,69 euro *pro capite* e 18,3% della spesa della categoria), sebbene registrino una riduzione del 6,5% della stessa, legata al decremento del 10,9% del costo medio per giornata di terapia.

Analogamente all'anno precedente, pembrolizumab si conferma il primo principio attivo per spesa erogato in ambito ospedaliero e ambulatoriale (Tabella 2.4.4), con 380 milioni di euro e una riduzione del costo medio per giornata di terapia (-13,7%), seguito da lenalidomide (323,9 milioni di euro) e da daratumumab (240,8 milioni di euro); entrambi i principi attivi presentano una riduzione del costo medio per giornata di terapia rispettivamente del 7,4% e 19,8%.

Particolarmente interessante, è invece l'aumento di spesa e consumi del principio attivo

remdesivir, che è in entrambi i casi è superiore al 150%, fenomeno attribuibile all'utilizzo di questa sostanza per la terapia dei pazienti affetti da COVID-19 (primo farmaco antivirale ad aver ottenuto l'autorizzazione dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) con indicazione specifica per il trattamento della malattia da SARS-CoV-2.

Tabella 2.4.1 Composizione per classe di rimborsabilità della spesa regionale 2021 per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

Regione	Spesa pro capite				Δ % 21-20	Inc. % A	Inc. % C	Inc. % H
	Classe A	Classe C	Classe H	Totale				
Piemonte	14,04	18,69	126,06	158,80	1,4	8,8	11,8	79,4
Valle d'Aosta	12,82	21,20	97,07	131,08	6,0	9,8	16,2	74,0
Lombardia	16,40	20,16	117,80	154,36	4,1	10,6	13,1	76,3
PA Bolzano	20,97	23,66	135,84	180,48	0,9	11,6	13,1	75,3
PA Trento	30,67	22,00	103,20	155,87	5,2	19,7	14,1	66,2
Veneto	14,50	25,24	125,43	165,18	1,1	8,8	15,3	75,9
Friuli VG	24,13	22,77	140,79	187,68	0,4	12,9	12,1	75,0
Liguria	16,62	23,03	140,39	180,05	5,8	9,2	12,8	78,0
Emilia R.	15,14	27,65	148,25	191,04	10,7	7,9	14,5	77,6
Toscana	14,15	21,04	143,15	178,33	-0,3	7,9	11,8	80,3
Umbria	20,08	22,92	159,65	202,65	5,5	9,9	11,3	78,8
Marche	18,76	26,00	148,17	192,92	4,0	9,7	13,5	76,8
Lazio	17,51	21,13	133,56	172,21	6,2	10,2	12,3	77,5
Abruzzo	22,18	24,58	145,94	192,71	4,1	11,5	12,8	75,7
Molise	28,02	17,03	134,06	179,11	1,0	15,6	9,5	74,9
Campania	20,90	18,99	153,97	193,87	2,8	10,8	9,8	79,4
Puglia	15,97	24,66	144,76	185,39	3,5	8,6	13,3	78,1
Basilicata	25,74	26,48	132,59	184,80	-0,1	13,9	14,3	71,8
Calabria	73,86	22,23	136,82	232,91	7,8	31,7	9,5	58,8
Sicilia	26,54	21,27	119,74	167,55	16,6	15,8	12,7	71,5
Sardegna	38,56	18,94	130,97	188,46	5,9	20,5	10,1	69,4
Italia	20,21	22,02	133,96	176,19	4,8	11,5	12,5	76,0
Nord	16,19	22,42	127,74	166,35	4,2	9,7	13,5	76,8
Centro	16,79	21,87	140,51	179,16	3,7	9,4	12,2	78,4
Sud e Isole	28,09	21,53	138,84	188,46	6,4	14,9	11,4	73,7

Nota: dati consolidati al 14 aprile 2022, relativi a medicinali con AIC

Figura 2.4.1 Andamento annuale per classe di rimborsabilità della spesa per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale nel periodo 2016-2021

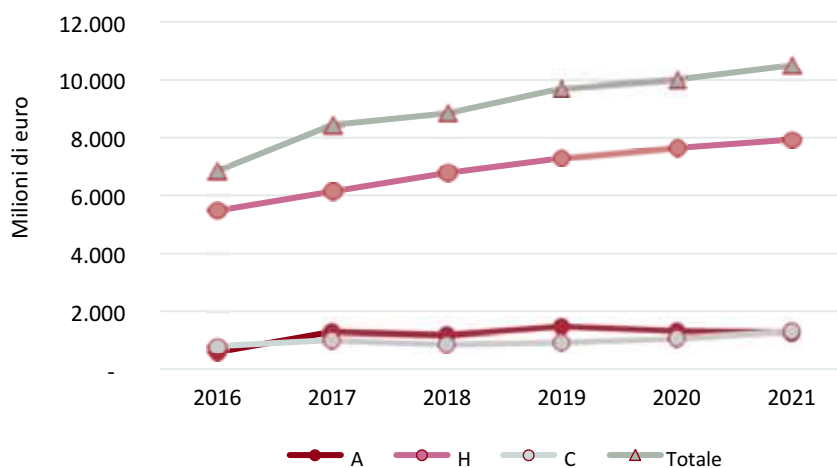


Tabella 2.4.2 Composizione per classe di rimborsabilità dei consumi 2021 per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

Regione	DDD/1000 ab die				Δ % 21-20	Inc. % A	Inc. % C	Inc. % H
	Classe A	Classe C	Classe H	Totale				
Piemonte	37,25	45,81	18,54	101,60	-14,5	36,7	45,1	18,2
Valle d'Aosta	40,03	57,34	16,02	113,38	-17,0	35,3	50,6	14,1
Lombardia	32,65	37,60	14,14	84,39	-1,9	38,7	44,6	16,7
PA Bolzano	57,28	50,93	16,73	124,94	-9,0	45,8	40,8	13,4
PA Trento	55,56	53,28	15,71	124,55	-0,3	44,6	42,8	12,6
Veneto	35,67	66,97	16,16	118,80	-9,9	30,0	56,4	13,6
Friuli VG	59,67	47,81	16,41	123,88	1,8	48,2	38,6	13,2
Liguria	43,98	42,64	19,68	106,29	-12,0	41,4	40,1	18,5
Emilia R.	50,99	79,22	21,26	151,47	-4,5	33,7	52,3	14,0
Toscana	43,99	48,70	19,82	112,51	-1,2	39,1	43,3	17,6
Umbria	43,42	59,01	18,31	120,73	-3,4	36,0	48,9	15,1
Marche	40,02	79,48	18,89	138,39	-4,5	28,9	57,4	13,7
Lazio	29,26	30,75	15,31	75,32	-4,1	38,9	40,8	20,3
Abruzzo	35,43	29,65	16,06	81,14	-12,4	43,7	36,5	19,8
Molise	51,37	26,33	14,58	92,28	-6,3	55,7	28,5	15,8
Campania	31,76	29,21	16,98	77,95	-3,8	40,7	37,5	21,8
Puglia	27,25	46,88	17,26	91,39	-4,4	29,8	51,3	18,9
Basilicata	42,53	41,71	16,14	100,37	1,0	42,4	41,6	16,0
Calabria	78,96	37,17	14,03	130,16	7,7	60,7	28,6	10,7
Sicilia	55,89	27,92	15,64	99,46	34,1	56,2	28,1	15,7
Sardegna	67,94	55,40	16,32	139,66	10,6	48,6	39,7	11,7
Italia	40,81	45,35	16,79	102,94	-2,4	39,6	44,1	16,3
Nord	39,71	52,20	16,87	108,78	-6,8	36,5	48,0	15,5
Centro	36,46	44,97	17,45	98,88	-3,1	36,9	45,5	17,6
Sud e Isole	45,06	35,75	16,26	97,07	6,1	46,4	36,8	16,8

Tabella 2.4.3 Spesa e consumi 2021 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 % 21-20	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Italia	176,19	100,0	4,8	102,94	100,0	-2,4	4,69	7,7
Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	95,54	100,0	5,2	7,67	100,0	8,3	34,14	-2,6
Inibitori del PD-1/PDL-1 (prot. morte cellulare prog. 1/lig 1)	12,05	12,6	21,3	0,32	4,2	33,8	101,91	-9,1
Immunosoppressori selettivi	10,35	10,8	11,6	0,72	9,4	13,5	39,38	-1,4
Inibitori dell'interleuchina	8,54	8,9	11,1	0,84	10,9	>100	27,99	-71,6
Altri immunosoppressori	7,70	8,1	6,8	0,23	3,0	-66,9	92,31	>100
inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	5,04	5,3	-13,5	1,51	19,8	11,3	9,12	-22,1
Inibitori di HER2 (recettore 2, fattore di crescita epid. umano)	4,63	4,8	-13,1	0,25	3,2	2,1	51,07	-14,6
Altri inibitori della proteina chinasi	4,09	4,3	6,4	0,10	1,3	3,9	116,48	2,7
Inibitori di CD38 (clusters di differenziazione 38)	4,08	4,3	15,2	0,08	1,0	45,3	148,32	-20,5
Inibitori della chinasi ciclina-dipendente (CDK)	3,44	3,6	0,5	0,14	1,8	19,2	68,39	-15,4
Inibitori della tirosina chinasi di bruton (BTK)	3,40	3,6	16,5	0,07	0,9	-28,9	129,92	64,4
Inibitori della tirosina chinasi BCR-ABL	2,81	3,0	-2,4	0,09	1,2	-15,3	85,22	15,6
Altri antineoplastici	2,70	2,8	-5,9	0,04	0,5	-40,1	204,66	57,6
Inib. tirosina chinasi recettore fatt.di crescita epid (EGFR)	2,62	2,8	-8,2	0,06	0,7	-6,7	128,11	-1,4
Antiandrogeni	2,27	2,4	5,8	0,24	3,1	>100	26,11	-76,4
Altri antagonisti ormonali e sostanze correlate	1,92	2,0	5,0	0,08	1,1	-66,2	64,38	>100
Inibitori della chinasi janus-associata (JAK)	1,87	2,0	13,6	0,05	0,6	41,3	110,85	-19,4
Inibitori VEGF/ VEGFR (fattore di crescita vascolare endotelial)	1,55	1,6	-4,0	0,10	1,3	>100	42,97	-60,7
Inibitori della serina-treonina chinasi b-raf (BRAF)	1,35	1,4	-15,1	0,03	0,4	-92,7	111,12	>100
Inibitori CD20 (clusters di differenziazione 20)	1,35	1,4	3,3	0,46	6,0	19,7	8,07	-13,4
Altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco	1,32	1,4	6,1	0,01	0,1	-55,3	394,44	>100
Inibitori della chinasi del linfoma anaplastico (ALK)	1,29	1,4	3,6	0,02	0,3	-24,7	150,99	37,9
Inibitori egfr (recettore del fattore di crescita epid. umano)	1,12	1,2	-6,5	0,03	0,4	>100	105,64	-74,8
Inibitori della poli (adp-ribose) polimerasi (PARP)	1,06	1,1	-8,6	0,02	0,3	-24,8	131,91	21,9
Analoghi della pirimidina	0,94	1,0	-9,3	0,36	4,7	>100	7,11	-80,1

segue

Tabella 2.4.3 - *continua*

ATC I livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	%	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Inibitori dei proteasomi	0,86	0,9	-11,6	0,04	0,5	-10,4	61,95	-1,0
Analoghi dell'acido folico	0,84	0,9	13,3	0,08	1,1	-52,4	27,79	>100
Taxani	0,68	0,7	1,3	0,18	2,4	>100	10,26	-83,9
Inibitori della proteina chinasi mitogeno-attivata (MEK)	0,67	0,7	19,6	0,03	0,4	-87,7	58,44	>100
Antracicline e sostanze correlate	0,52	0,5	5,9	0,11	1,4	0,2	13,48	6,0
Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine	0,49	0,5	5,3	0,28	3,7	-1,7	4,69	7,4
Inibitori chinasi target della rapamicina nei mammif. (mTor)	0,44	0,5	-3,8	0,01	0,2	9,9	95,10	-12,3
Inibitori della via di Hedgehog	0,39	0,4	4,9	0,01	0,1	29,2	192,09	-18,6
Interferoni	0,38	0,4	5,5	0,09	1,1	6,8	12,12	-0,9
Altri immunostimolanti	0,37	0,4	2,7	0,02	0,3	11,7	43,72	-7,8
Inib.tirosina chinasi recet. fattore crescita end. vasc (VEGFR)	0,33	0,3	-3,2	0,01	0,1	>100	110,81	-54,9
Antiestrogeni	0,31	0,3	25,9	0,23	3,0	>100	3,76	-38,8
Altri alcaloidi derivati da piante e altri prodotti naturali	0,29	0,3	32,0	0,00	0,1	>100	211,38	-99,9
Inibitori della calcineurina	0,20	0,2	7,6	0,10	1,3	>100	5,65	-60,3
Associazioni di antineoplastici	0,15	0,2	-4,1	0,00	0,0	-97,4	3819,32	>100
Fattori di stimolazione delle colonie	0,14	0,2	-1,1	0,04	0,5	>100	11,10	-84,2
Inib.tirosina chinasi recett.2 fattore crescita epid.(HER2)	0,13	0,1	-10,3	0,01	0,1	>100	70,07	-98,2
Inibitori della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K)	0,12	0,1	1,3	0,00	0,0	-96,8	101,12	>100
Analoghi della mostarda azotata	0,10	0,1	-5,0	0,10	1,3	>100	2,91	-99,6
Antimicrobici generali per uso sistemico	30,59	100,0	-1,9	5,05	100,0	-8,9	16,61	8,0
Antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, assoc. e	8,29	27,1	2,9	1,38	27,4	1,3	16,43	1,9
Vaccini influenzali	3,07	10,0	21,6	0,76	15,1	>100	11,02	-98,6
Antivirali per uso sistemico	2,25	7,4	-0,5	0,02	0,3	-88,1	374,71	>100
Immunoglobulina umana normale	1,99	6,5	-6,0	0,02	0,3	-96,2	339,85	>100
Vaccini pneumococcici	1,93	6,3	-8,6	0,12	2,4	>100	43,76	-86,7
Vaccini meningococcici	1,93	6,3	-5,8	0,11	2,2	-3,5	47,96	-2,1
Inibitori dell'integrasi	1,43	4,7	-7,6	0,30	5,9	-55,4	13,20	>100
Vaccini contro il papillomavirus	1,19	3,9	22,5	0,05	0,9	23,0	69,31	-0,2
Vaccini batterici e virali in associazione	0,89	2,9	-7,7	0,10	2,0	3,9	24,24	-10,9
Antibiotici	0,71	2,3	-18,4	0,02	0,4	>100	100,38	-73,6
Vaccini morbillosi	0,61	2,0	-3,6	0,04	0,9	-88,0	37,86	>100
Associaz.di penicilline, incl.inibitori delle beta-lattamasi	0,60	2,0	3,5	0,34	6,8	18,8	4,77	-12,6
Cefalosporine di terza generazione	0,59	1,9	7,3	0,23	4,6	>100	7,00	-92,9

Segue

Tabella 2.4.3 - *continua*

ATC I livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 21-20	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Altri antibatterici	0,52	1,7	-2,2	0,09	1,8	>100	16,05	-53,2
Altri antimicotici per uso sistemico	0,36	1,2	-19,3	0,01	0,3	-78,2	67,56	>100
Vaccini varicellosi zoster	0,35	1,1	-21,5	0,01	0,3	2,5	70,29	-23,2
Carbapenemi	0,31	1,0	-26,3	0,06	1,2	>100	14,31	-91,6
Derivati triazolici	0,30	1,0	-9,7	0,07	1,4	-8,4	11,72	-1,1
Vaccini della diarrea da rotavirus	0,29	0,9	-5,2	0,03	0,7	>100	22,91	-62,7
Antibatterici glicopeptidici	0,25	0,8	-14,5	0,04	0,8	35,3	16,61	-36,6
Anticorpi monoclonali antivirali	0,25	0,8	-12,6	0,00	0,0	-98,3	861,32	>100
Altre cefalosporine e penemi	0,24	0,8	-3,1	0,00	0,1	-93,8	182,44	>100
Altri antivirali	0,23	0,8	-4,5	0,01	0,2	-16,6	78,75	14,9
Polimixine	0,20	0,7	-14,9	0,02	0,3	-87,9	34,08	>100
Immunoglobuline specifiche	0,19	0,6	-15,0	0,01	0,2	-31,5	44,78	24,4
Non-nucleosidi inibitori della trascrittasi inversa	0,18	0,6	-14,1	0,10	2,1	>100	4,82	-99,4
Antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	0,18	0,6	-15,0	0,01	0,2	-98,5	63,16	>100
Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa	0,13	0,4	-36,1	0,43	8,5	>100	0,83	-81,3
Fluorochinoloni	0,11	0,4	-40,6	0,12	2,4	>100	2,60	-94,6
Vaccini pertossici	0,11	0,4	-7,8	0,02	0,5	-86,0	13,04	>100
Sangue ed organi emopoietici	14,71	100,0	4,6	25,47	100,0	0,2	1,58	4,7
Fattori della coagulazione del sangue	2,69	18,3	-6,5	0,02	0,1	5,2	439,67	-10,9
Inibitori diretti del fattore Xa	1,70	11,5	10,4	3,10	12,2	20,7	1,50	-8,3
Altri emostatici per uso sistemico	1,48	10,1	12,9	0,07	0,3	15,8	59,45	-2,3
Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	1,23	8,3	-2,7	3,11	12,2	17,5	1,08	-17,0
Altri preparati antianemici	0,97	6,6	-8,5	1,39	5,5	1,4	1,91	-9,5
Soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico	0,96	6,5	-8,3	6,79	26,6	75,7	0,39	-47,7
Eparinici	0,95	6,5	5,3	2,85	11,2	-57,3	0,92	>100
Soluzioni nutrizionali parenterali	0,82	5,5	-0,8	0,69	2,7	-6,3	3,24	6,1
Soluzioni ipertoniche	0,53	3,6	1,1	0,15	0,6	8,9	9,71	-7,0
Altri antitrombotici	0,53	3,6	52,3	0,17	0,7	19,1	8,63	28,2
Ferro, preparati parenterali	0,41	2,8	28,1	0,13	0,5	>100	8,47	-96,6
Emostatici locali	0,39	2,6	22,8	0,00	0,0	-96,0	260,82	>100
Sucedanei del sangue e frazioni proteiche plasmatiche	0,32	2,2	4,3	0,06	0,2	-91,2	15,42	>100
Farmaci utilizzati nell'angioedema ereditario	0,27	1,9	2,0	0,00	0,0	-17,8	986,79	24,4
Inibitori delle proteasi	0,26	1,8	9,5	0,01	0,0	-2,8	72,29	12,9
Inibitori diretti della trombina	0,26	1,8	8,0	0,59	2,3	>100	1,19	-91,9
Fibrinogeno	0,25	1,7	13,8	0,00	0,0	-32,9	2172,93	70,0
Enzimi	0,25	1,7	40,5	0,00	0,0	-98,6	784,75	>100
Soluzioni isotoniche	0,19	1,3	98,0	0,07	0,3	90,9	7,51	4,0
Emofiltrati	0,11	0,8	127,4	0,04	0,2	-96,1	7,36	>100

segue

Tabella 2.4.3 - *continua*

ATC I livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 21-20	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Apparato gastrointestinale e metabolismo	10,01	100,0	12,8	14,43	100,0	-0,4	1,90	13,5
Enzimi	5,32	53,1	9,6	0,01	0,1	12,1	1084,23	-2,0
Analoghi del recettore GLP-1 (glucagon-like peptide-1)	0,86	8,6	28,8	0,82	5,7	-48,5	2,89	>100
Insuline ed analoghi iniettabili ad azione lenta	0,75	7,5	30,4	1,77	12,3	>100	1,17	-54,2
Associazioni di ipoglicemizzanti orali	0,57	5,7	10,3	1,53	10,6	6,4	1,03	3,9
Prodotti ari dell'apparato gastrointestinale e metabolismo	0,43	4,3	23,1	0,01	0,0	5,3	186,63	17,2
Inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4)	0,33	3,3	-1,1	0,83	5,8	4,4	1,08	-5,0
Acidi biliari e derivati	0,29	2,9	35,0	0,04	0,3	-98,4	21,90	>100
Inibitori del cotrasportatore SGLT2 (sodio-glucosio tipo 2)	0,26	2,6	34,4	0,54	3,7	28,8	1,34	4,7
Inibitori della pompa acida	0,23	2,3	38,1	2,36	16,3	>100	0,27	-94,3
Antagonisti della serotonina (5-HT3)	0,16	1,6	0,2	0,05	0,4	22,3	8,11	-17,9
Polivitaminici, non associati	0,13	1,3	-11,5	0,08	0,6	52,7	4,27	-41,9
Sistema nervoso	6,65	100,0	2,8	18,50	100,0	-0,7	0,99	3,8
Altri antipsicotici	2,83	42,5	5,1	1,67	9,0	4,2	4,65	1,2
Altri farmaci del sistema nervoso	0,80	12,1	54,7	0,04	0,2	-5,5	61,52	64,1
Dopa e suoi derivati	0,49	7,4	-3,4	0,12	0,6	-12,8	11,49	11,1
Farmaci utilizzati nella dipendenza da oppioidi	0,38	5,7	-5,1	3,07	16,6	-1,6	0,34	-3,3
Altri antiepilettici	0,25	3,7	-17,6	0,42	2,3	-21,8	1,61	5,7
Altri anestetici generali	0,23	3,5	-6,6	0,35	1,9	-18,4	1,82	14,7
Idrocarburi alogenati	0,19	2,9	-7,5	0,01	0,1	-34,7	54,56	42,2
Diazepine, ossazepine, tiazepine e ossepine	0,18	2,7	-10,7	1,28	6,9	-1,5	0,38	-9,1
Amidi	0,16	2,5	-15,1	1,99	10,8	>100	0,22	-99,6
Altri ipnotici e sedativi	0,13	2,0	-17,3	0,01	0,1	-99,3	30,94	>100
Vari	4,89	100,0	11,8	2,88	100,0	1,9	4,65	10,0
Mezzi di contrasto radiologici idrosolubili, nefrotropici, a bassa osmosi	1,26	25,7	11,9	0,06	2,2	10,5	54,76	1,6
Antidoti	0,93	19,0	22,3	0,15	5,0	22,8	17,54	-0,1
Altri radiofarmaci diagnostici per rilevazione tumori	0,43	8,8	18,1	0,00	0,1	-88,5	502,75	>100
Mezzi di contrasto paramagnetici	0,42	8,6	16,2	0,02	0,8	>100	48,77	-90,2
Sostanze chelanti del ferro	0,35	7,1	2,6	0,02	0,6	12,2	60,37	-8,3
Radiofarmaci terapeutici vari	0,27	5,5	-12,5	0,00	0,0	-7,6	8966,44	-5,1
Sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici	0,27	5,5	12,8	0,22	7,7	1,6	3,29	11,4
Composti dello iodio-123I	0,16	3,4	10,1	0,00	0,0	-70,4	839,38	>100
Radiofarmaci diagnostici della tiroide vari	0,14	2,9	15,3	0,00	0,1	>100	222,65	-74,4

segue

Analisi di dettaglio della spesa e del consumo dei farmaci

Tabella 2.4.3 - continua

ATC I livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 21-20	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Solventi e diluenti, comprese le soluzioni detergenti	0,12	2,5	14,9	2,19	76,0	2229,6	0,15	-95,1
Organi di senso	3,00	100,0	42,4	1,97	100,0	1,3	4,17	40,9
Sostanze antineovascolarizzazione	2,18	72,6	45,0	0,11	5,6	28,8	53,87	12,9
Corticosteroidi, non associati	0,43	14,2	14,7	0,25	12,5	16,8	4,77	-1,5
Altri oftalmologici	0,25	8,2	>100	0,08	3,9	9,3	8,76	>100
Sistema muscolo-scheletrico	2,91	100,0	-1,3	2,34	100,0	-2,9	3,41	1,9
Altri farmaci per le affezioni del sistema muscolo-scheletrico	1,86	64,1	0,2	0,03	1,4	-1,6	158,34	2,2
Altri farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzaz.	0,48	16,5	31,3	0,97	41,3	7,0	1,36	23,0
Altri miorellassanti ad azione periferica	0,23	7,8	-36,1	0,01	0,2	-98,6	121,23	>100
Altri composti ammoniacali quaternari	0,15	5,3	-19,3	0,23	9,8	>100	1,84	-98,5
Sistema respiratorio	2,03	100,0	19,7	1,33	100,0	-10,6	4,19	34,2
Altri preparati per il sistema respiratorio	1,18	58,0	48,2	0,01	0,6	86,6	407,74	-20,4
Altri farmaci sistemici per disturbi ostruttivi vie respir.	0,52	25,8	-8,3	0,05	4,1	-5,2	26,50	-3,0
Sistema cardiovascolare	1,89	100,0	0,4	9,09	100,0	-4,7	0,57	5,7
Altri preparati cardiaci	0,42	22,4	2,6	0,71	7,9	6,8	1,62	-3,7
Altre sostanze modificatrici dei lipidi	0,27	14,5	-25,1	0,14	1,5	>100	5,46	-86,2
Antiipertensivi per ipertensione arteriosa polmonare	0,27	14,4	15,5	0,02	0,3	-80,2	31,77	>100
Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs), altre ass.	0,23	12,0	25,5	0,15	1,7	25,3	4,06	0,4
Altre sostanze inotrope	0,13	6,9	-7,4	0,00	0,0	10,9	512,03	-16,2
Adrenergici e dopaminergici	0,13	6,8	-0,1	0,98	10,8	19,5	0,36	-16,1
Antagonisti della vasopressina	0,10	5,3	10,8	0,01	0,1	26,3	29,76	-12,0
Dermatologici	1,76	100,0	39,2	8,83	100,0	-12,2	0,55	58,9
Agenti per dermatiti, esclusi i corticosteroidi	1,36	77,3	58,3	0,13	1,5	73,0	28,58	-8,2
Biguanidi ed amidine	0,10	5,7	9,6	1,60	18,2	-3,9	0,17	14,4
Preparati ormonali sistemici, escl. ormoni sessuali e insuline	1,53	100,0	-11,3	3,48	100,0	-19,1	1,21	9,9
Somatostatina ed analoghi	0,39	25,1	-16,0	0,05	1,5	-10,3	19,96	-6,1
Somatropina e agonisti della somatropina	0,33	21,4	-10,8	0,07	2,0	-66,6	12,92	>100
Altre sostanze antiparatiroidiche	0,32	20,9	-12,7	0,22	6,2	>100	4,05	-70,7
Glicocorticoidi	0,31	20,5	-6,9	2,86	82,2	-21,9	0,30	19,5
Altri ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi	0,11	6,9	-4,9	0,00	0,1	-3,5	68,66	-1,2
Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	0,63	100,0	8,4	1,90	100,0	19,4	0,91	-9,0
Gonadotropine	0,32	50,8	27,8	0,05	2,5	26,1	18,68	1,7
Prostaglandine	0,10	16,5	-8,6	0,05	2,7	-4,5	5,49	-4,0

Nota: dati consolidati al 14 aprile 2022, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.4.4 Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa 2021 per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

ATCI	Principio attivo	Spesa (milioni di euro)	Δ % 21-20	Inc. %*	% cum.	Costo medio DDD	Δ % 21-20
L	pembrolizumab	379,8	31,1	3,6	3,6	93,00	-13,7
L	lenalidomide	323,9	0,5	3,1	6,7	122,80	-7,4
L	daratumumab	240,8	14,1	2,3	9,0	149,50	-19,8
L	nivolumab	219,0	-2,5	2,1	11,1	110,70	-1,2
L	ibrutinib	201,1	18,0	1,9	13,0	129,90	0,0
L	osimertinib	147,2	31,8	1,4	14,4	148,30	1,2
L	pertuzumab	144,4	-10,9	1,4	15,8	112,40	-21,7
J	remdesivir	133,3	>100	1,3	17,1	374,70	-1,3
L	eculizumab	127,6	7,9	1,2	18,3	767,00	-0,9
L	ustekinumab	121,5	10,1	1,2	19,5	17,90	-5,8
L	enzalutamide	119,6	15,4	1,1	20,6	83,50	-2,5
L	abiraterone	112,6	2,8	1,1	21,7	85,30	-0,1
L	secukinumab	112,0	-0,2	1,1	22,8	30,60	-3,5
L	ruxolitinib	110,8	15,0	1,1	23,9	110,90	1,4
L	palbociclib	110,2	-24,9	1,1	25,0	68,40	-21,0
J	emtricitabina/tenofovir alafenamide/bictegravir	107,3	34,6	1,0	26,0	20,00	0,0
J	vaccino pneumococcico trivalente	103,3	-17,4	1,0	27,0	48,80	0,6
L	natalizumab	103,3	2,2	1,0	28,0	50,00	-11,3
L	ocrelizumab	102,3	39,2	1,0	29,0	48,30	0,2
L	adalimumab	92,3	-13,6	0,9	29,9	6,60	-25,8
J	emtricitabina/rilpivirina/ tenofovir alafenamide	90,0	-13,4	0,9	30,8	20,00	0,0
J	vaccino antinfluenzale da virus inattivato, antigene di superficie, adiuvato	89,2	>100	0,9	31,7	15,00	>100
J	vaccino meningococcico gruppo B	89,0	-8,4	0,9	32,6	62,30	-0,6
L	etanercept	88,9	-16,2	0,9	33,5	14,10	-16,6
N	paliperidone	88,9	4,0	0,9	34,4	5,90	0,0
D	dupilumab	80,4	57,6	0,8	35,2	29,20	-10,2
M	nusinersen	78,5	-15,4	0,8	36,0	405,60	-4,0
L	nintedanib	78,1	16,9	0,7	36,7	76,30	0,7
S	aflibercept	77,9	54,0	0,7	37,4	492,70	-0,1
A	alglucosidasi acida umana ricombinante	76,4	6,2	0,7	38,1	1062,20	0,0
	Totale primi 30	3.949,5	10,4	37,8		42,20	-1,9
	Totale	10.436,8	4,1	100,0		4,70	6,8

Nota: dati consolidati al 14 aprile 2022, relativi a medicinali con AIC

* calcolata sulla spesa complessiva

Tabella 2.4.5 Primi 30 principi attivi per costo medio DDD 2021 per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

ATC I	Principio attivo	Costo medio DDD	Δ % 21-20	Spesa (milioni di euro)	Δ % 21-20	Inc. %*	% cum.
S	voretigene neparvovec	298.014		12,2		0,1	0,1
M	onasemnogene abeparvovec	254.807		12,7		0,1	0,2
L	tisagenlecleucel	204.999	30,1	31,0	>100	0,3	0,5
L	axicabtagene ciloleucel	187.772	>100	17,8	418,4	0,2	0,7
V	lutezio oxodotreotide (177Lu)	14.141	-11,5	13,2	-12,7	0,1	0,8
B	eptacog alfa attivato (fattore VII di coagulazione da DNA ricombinante)	4.083	0,1	35,2	-28,8	0,3	1,1
B	caplacizumab	3.334	3,1	17,2	93,1	0,2	1,3
A	elosulfase alfa	2.992	0,0	16,1	5,5	0,2	1,5
A	idursulfasi	2.891	6,5	31,3	6,1	0,3	1,8
B	fibrinogeno umano	2.173	-2,8	14,7	>100	0,1	1,9
A	agalsidasi alfa	1.692	6,8	52,4	5,5	0,5	2,4
L	blinatumomab	1.632	-14,3	11,6	-17,5	0,1	2,5
M	ataluren	1.582	0,0	18,5	6,1	0,2	2,7
A	laronidasi	1.434	0,0	10,7	4,3	0,1	2,8
L	aflibercept	1.165	-0,1	11,2	-16,5	0,1	2,9
A	velaglucerasi alfa	1.097	6,6	16,9	6,1	0,2	3,1
A	imiglucerasi	1.097	0,1	45,5	-2,6	0,4	3,5
B	albutreponacog alfa	1.080	-0,4	12,0	10,7	0,1	3,6
A	alglucosidasi acida umana ricombinante	1.062	0,0	76,4	6,2	0,7	4,3
J	palivizumab	861	1,9	14,8	15,7	0,1	4,4
B	alteplasi	824	0,7	10,6	10,3	0,1	4,5
L	eculizumab	767	-0,9	127,6	7,9	1,2	5,7
B	emicizumab	671	-2,5	15,4	37,1	0,1	5,8
L	decitabina	583	-1,3	14,5	-17,6	0,1	5,9
B	treprostinil	548	-1,4	35,2	-4,7	0,3	6,2
L	midostaurina	517	-3,4	15,1	-4,3	0,1	6,3
N	patisiran	516	0,0	26,7	>100	0,3	6,6
R	ivacaftor	495	-28,8	24,4	58,3	0,2	6,8
S	aflibercept	493	-0,1	77,9	54,0	0,7	7,5
A	agalsidasi beta	484	-0,2	45,6	27,2	0,4	7,9

Nota: dati consolidati al 14 aprile 2022, relativi a medicinali con AIC

* calcolata sulla spesa complessiva

2.5 Rimborso di farmaci extra tariffa

Nel 2021 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 2021 il rimborso di questi farmaci ammonta a oltre 527 milioni di euro, con una spesa *pro capite* in aumento rispetto al dato dell'anno precedente (+12,4%). Lombardia e Lazio registrano gli importi di spesa più elevati, riportando un valore *pro capite* di 33,96 e 25,45 euro, in aumento del 16,75% e del 4,99% rispetto al 2020. I valori più elevati di consumo sono stati registrati in Liguria (4,7 DDD/1000 abitanti *die*), Lombardia (4,4 DDD/1000 abitanti *die*) e Lazio (3,4 DDD/1000 abitanti *die*). Particolarmente importante è l'aumento degli indicatori considerati per la Regione Molise, che registrano +52,7% in termini di spesa e +52,4% in termini di consumo.

I farmaci antineoplastici e immunomodulatori (ATC L) sono la categoria a maggiore spesa e consumo, con valori rispettivamente pari a 13,20 euro e 1,19 DDD/1000 abitanti *die* (Tabella 2.5.2), con la spesa in aumento rispetto all'anno precedente del 13,1% mentre si registra una minore variazione dei consumi (+0,2%). I farmaci antibatterici per uso sistemico (ATC J) sono la seconda categoria a maggior spesa e consumo, riportando valori di 2,46 euro e 0,38 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 0,64 e 0,51 euro. Il farmaco a maggior costo per DDD risulta essere eculizumab (767,92 euro), seguito da aflibercept (495,11 euro) e da nusinersen (400,95 euro).

Tabella 2.5.1 Distribuzione regionale della spesa e dei consumi per farmaci extra DRG: confronto 2021-2020

Regione	Spesa totale	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	DDD/1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20
Lombardia	339.000.225	33,96	16,8	4,4	14,5
Lazio	145.832.934	25,45	5,0	3,4	6,6
Veneto	22.284.562	4,58	17,0	0,7	9,6
Liguria	12.296.269	8,10	9,0	4,7	64,7
Molise	5.464.006	18,57	52,7	1,0	52,4
Campania	1.801.808	0,32	-11,0	0,1	-29,0
Totale	526.679.805	18,80	12,4	2,7	0,1

Nota: dati aggiornati al 1° giugno 2022, i consumi in DDD sono stati calcolati solo per i medicinali con AIC

Tabella 2.5.2. Distribuzione per I livello ATC della spesa e dei consumi per farmaci extra DRG: confronto 2021-2020

ATC I	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	DDD/1000 <i>ab die</i>	Δ % 21-20
A	0,62	37,40	0,15	1,17
B	0,37	6,45	0,19	0,08
C	0,36	17,23	0,12	0,25
D	0,07	>100	0,01	>100
G	0,02	6,77	0,02	-0,07
H	0,09	2,58	0,04	-0,09
J	2,46	-3,95	0,38	-0,12
L	13,20	13,14	1,19	0,19
M	0,46	>100	0,33	0,19
N	0,16	-57,93	0,10	0,07
P	0,00	29,89	0,00	>100
R	0,21	2,09	0,02	0,14
S	0,65	76,08	0,08	-0,12
V	0,10	-6,33	0,04	-0,09
Totale	18,80	12,42	2,67	0,13

Tabella 2.5.3. Primi 30 principi attivi per spesa di farmaci extra DRG: confronto 2021-2020

ATC I	Principio attivo	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	DDD/1000 <i>ab die</i>	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
L	lenalidomide	0,64	0,08	0,01	0,48	118,40	-9,13
L	pertuzumab	0,51	-0,06	0,01	0,23	114,98	-19,48
L	ustekinumab	0,49	0,14	0,08	0,16	16,60	-5,67
L	fungolimod	0,47	0,05	0,02	0,20	54,06	-1,53
L	pembrolizumab	0,44	>100	0,01	9,96	94,08	-23,55
L	ocrelizumab	0,44	-0,20	0,02	-0,20	49,05	-0,09
J	emtricitabina/tenofovir alafenamide/bictegravir	0,42	0,00	0,06	-0,04	20,04	0,21
L	dimetilfumarato	0,40	0,11	0,03	0,10	33,43	0,39
L	vedolizumab	0,40	0,17	0,03	0,11	32,82	-7,80
L	natalizumab	0,33	>100	0,02	0,77	51,39	-9,20
L	secukinumab	0,33	0,07	0,03	-0,05	31,74	-0,18
J	emtricitabina/rilpivirina/ tenofovir alafenamide	0,32	-0,11	0,04	-0,12	19,99	-0,05
J	immunoglobulina umana normale per somministrazione intravascolare	0,32	-0,15	0,00	>100	220,70	-4,05
L	enzalutamide	0,30	0,15	0,01	-0,06	87,25	0,40
S	aflibercept	0,30	0,41	0,00	-0,96	495,11	>100
J	dolutegravir/lamivudina	0,26	0,16	0,04	0,40	16,59	-22,85
L	palbociclib	0,26	-0,33	0,01	-0,02	71,29	-18,15
L	canakinumab	0,25	0,03	0,00	>100	152,56	-0,22
L	trastuzumab emtansine	0,25	-0,12	0,00	-0,89	206,67	>100
L	nivolumab	0,23	0,33	0,01	0,64	111,04	29,02
L	ibrutinib	0,23	0,01	0,00	>100	130,42	-0,14
L	abiraterone	0,22	-0,63	0,01	-0,63	86,08	-49,18
M	nusinersen	0,22	>100	0,00	12,03	400,95	>100
L	teriflunomide	0,22	0,15	0,02	0,10	27,22	-0,30
L	eculizumab	0,20	-0,04	0,00	>100	767,92	-3,72
L	ixekizumab	0,20	0,40	0,02	0,76	30,41	0,02
L	trastuzumab	0,19	-0,31	0,03	-0,01	17,80	-27,63
S	ranibizumab	0,19	-0,13	0,02	-0,13	21,93	-44,67
L	pemetrexed	0,18	-0,27	0,01	-0,34	75,18	-13,48
L	risankizumab	0,17	>100	0,01	1,03	40,86	-52,98

2.6 Consumo di farmaci a carico del cittadino

Nel 2021 la spesa per farmaci di classe C ha raggiunto i 6,1 miliardi di euro circa, con un incremento del 7% rispetto al 2020 (5,7 miliardi); di questi il 57% (3,5 miliardi) è relativo a farmaci con ricetta e il 43% (2,6 miliardi) a farmaci di automedicazione (SOP e OTC), comprensivi di quelli erogati negli esercizi commerciali.

L'aumento del 4,8% rispetto all'anno precedente della spesa dei farmaci di classe C con ricetta è stato determinato principalmente da un aumento delle quantità (+3,9%), da un incremento dei prezzi (+3,8%) e, con minor incidenza, da uno spostamento verso specialità più costose (effetto mix +1,9%; Figura 2.6.1). Tra i primi 20 principi attivi di classe C con ricetta a maggiore spesa nel 2021 (Tabella 2.6.2), sette sono benzodiazepine, figurando così la categoria a maggior acquisto, con il 17,8% della spesa e circa il 25,5% delle DDD della classe C con ricetta; tra queste, i derivati benzodiazepinici (ansiolitici), con una spesa di 400,9 milioni di euro e 27,3 DDD/1000 abitanti *die*, si collocano al primo posto tra le categorie a maggior spesa. Gli indicatori mostrano una contrazione dei consumi del 2,8% rispetto al 2020, con valori di spesa rimasti invariati, asserendo un incremento dei prezzi per questa categoria (Tabella 2.6.2). La seconda categoria a maggiore spesa è rappresentata dalle anilidi, con 319,3 milioni di euro pari al 9,2% della spesa totale, con un incremento dei consumi (+4,2%) e della spesa (+8,5%) rispetto al 2020. Altre categorie con un livello di spesa superiore ai 200 milioni di euro sono i farmaci usati nella disfunzione erettile, con un aumento dei consumi e della spesa di oltre il 10% rispetto al 2020, e le associazioni fisse estro-progestiniche (circa +2,4% di spesa e -1,0% di dosi). Tra gli effetti della diffusione della pandemia da SARS-CoV-2 vi è stata una maggior adesione alla campagna di vaccinazione antinfluenzale nella stagione 2021-2022, a conferma di ciò l'acquisto in farmacia a carico del cittadino dei vaccini antinfluenzali ha raggiunto una spesa di 74,9 milioni di euro in aumento superiore al 100% rispetto al 2020 collocando questa categoria all'ottavo posto. I primi sei principi attivi a maggiore spesa, restano invariati rispetto all'anno precedente: il paracetamolo, con una spesa di 309,4 milioni di euro, pari all'8,9% del totale di classe C con ricetta, si colloca al primo posto e fa rilevare un aumento dell'8,4%, ed un incremento dei consumi pari al 4,3% rispetto al 2020. 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: 135,2 milioni e lorazepam: 118,4 milioni di euro), sebbene entrambe risultino avere una lieve riduzione dei consumi (Tabella 2.6.2), e due inibitori della fosfo-diesterasi di tipo 5 (PDE5I) (tadalafil: 114,4 milioni di euro e sildenafil: 95,8 milioni di euro) utilizzati nel trattamento della disfunzione erettile, la cui spesa registra un incremento rispettivamente dell'11,2% e del 13,2%, legata ad un aumento dei consumi (Tabella 2.6.2). Oltre ad alprazolam e lorazepam, tra le sostanze a maggior spesa compaiono diverse benzodiazepine così posizionate: 7° zolpidem, 9° lormetazepam, 12° bromazepam, 13° delorazepam e 15° triazolam. Si evidenzia il marcato aumento dell'acquisto di specialità contenenti tossina botulinica di *Clostridium botulinum* tipo A la cui spesa raggiunge i 58,3 milioni di euro nel 2021 (+36,5%), attestandosi al 10° posto. Tra i farmaci di automedicazione, i derivati dell'acido propionico rappresentano il 10,2% della spesa complessiva e si attestano a un

valore di 267,9 milioni di euro, in aumento del 9,3% rispetto al 2020 (Tabella 2.6.3). L'ibuprofene è la molecola a maggior utilizzo di questa categoria e si colloca, con 147,3 milioni di euro, al secondo posto tra le sostanze a maggior spesa, superata solo dal diclofenac, con una spesa pari a 172,3 milioni di euro. Entrambe le molecole evidenziano aumenti che vanno dal 27,6% per diclofenac al 10,7% per ibuprofene (Tabelle 2.6.3 e 2.6.4). Nonostante l'aumento di spesa per i farmaci a base di diclofenac, si osserva una contrazione dei consumi pari al 7,6% rispetto all'anno precedente. Gli antinfiammatori non steroidei per uso topico sono la seconda categoria a maggior spesa (252,9 milioni di euro, +23,8% in confronto al 2020), seguiti dalle anilidi con 152,8 milioni. I mucolitici sono la categoria che fa rilevare una significativa contrazione dei consumi (-36,8%) e della spesa (-8,0%).

Tutte le Regioni, ad eccezione della Valle d'Aosta, fanno registrare un aumento nei consumi dei farmaci con ricetta, e di conseguenza, un aumento dei volumi di spesa. 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 con ricetta, la spesa *pro capite* della Campania è quasi doppia rispetto a quella della PA di Bolzano (81,60 euro vs 41,40), per quanto riguarda i farmaci di automedicazione la spesa *pro capite* della Liguria risulta essere il 72% più alta della Basilicata (48,20 vs 28,10 euro) e al Nord si spende oltre il 21% in più rispetto al Sud. I maggiori incrementi nei consumi dei farmaci di classe C, sono stati registrati nelle Marche (+35,6%), in Umbria (+28,0%) e, per i farmaci di automedicazione, sempre nelle Marche (+12,2%) e in Umbria (+7,7%), mentre si osservano le riduzioni maggiori nella Valle d'Aosta (-13,9%) e in Puglia (-14,9%) (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 Liguria che detiene il primato, con una spesa *pro capite* di 37 euro, di oltre 3 volte superiore rispetto alla PA di Trento (11,4 euro *pro capite*) e, in generale, con una spesa delle Regioni del Nord (28,7 euro *pro capite*) maggiore del 30% rispetto a quella delle Regioni del Centro (22,1 euro; Tabella e Figura 2.6.6). Le Regioni Umbria e Marche registrano un significativo (>100%) aumento della spesa *pro capite* rispetto al 2020. Complessivamente, in Italia si registra un aumento di consumi e spesa dei farmaci di fascia A acquistati privatamente (+7,1% nella spesa e +6,4% nei consumi; Tabella 2.6.6). Tra i principi attivi di classe A acquistati privatamente dal cittadino, colecalciferolo, pantoprazolo, l'associazione amoxicillina/acido clavulanico e ketoprofene si collocano ai primi posti con una spesa superiore ai 50 milioni di euro. Ketoprofene (75,6%) e ibuprofene (66%) 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 omeprazolo, lansoprazolo ed esomeprazolo, la cui quota di spesa privata si attesta tra il 17% e il 21% (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 (62,6%) e solo il 14,6% 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 20,2% nelle Marche e un minimo del 5,2% in Basilicata, mentre i consumi risultano essere più omogenei per i farmaci con prezzo inferiore a 6 euro (Tabella 2.6.8).

Nel 2021 la spesa dei farmaci di automedicazione erogati dagli esercizi commerciali è stata pari a 286,9 milioni di euro, con un incremento del 14,9% rispetto all'anno precedente. La spesa *pro capite* più elevata è stata registrata in Sardegna (7,10 euro) e in Emilia Romagna (6,70 euro), mentre nelle PA di Bolzano e Trento si osservano i valori meno elevati, (rispettivamente 0,50 e 2,80 euro). Non si registrano particolari differenze di spesa tra le aree geografiche, con valori compresi tra 4,90 euro *pro capite* al Nord e Sud, e 4,50 euro al Centro. I primi tre farmaci maggiormente erogati dagli esercizi commerciali in termini di spesa *pro capite* sono diclofenac (0,34 euro), ibuprofene (0,33 euro), e paracetamolo (0,26 euro) che rappresentano il 19% circa della spesa totale (Tabelle 2.6.9a e 2.6.9b).

Figura 2.6.1. Andamento della spesa farmaceutica territoriale nel periodo 2012-2021 per i farmaci di classe C con ricetta: effetto consumi, prezzi e mix

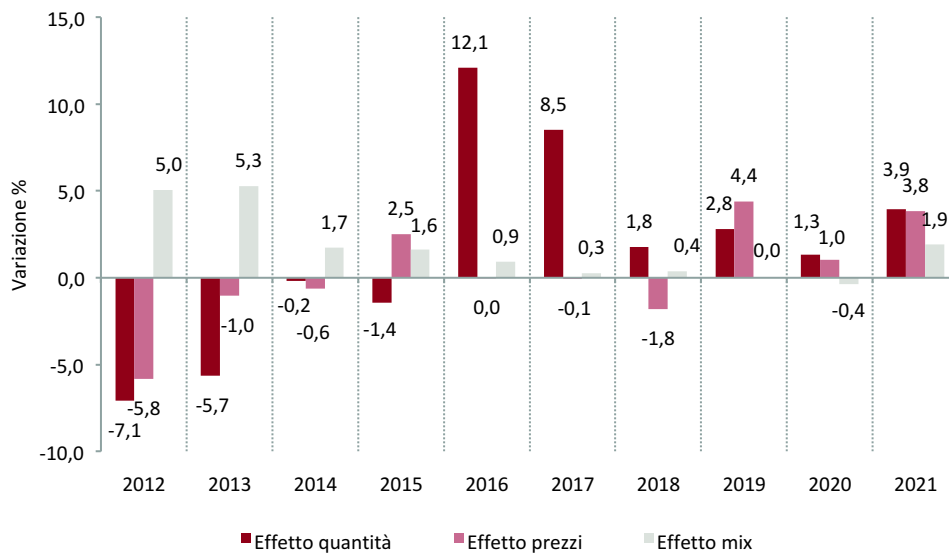


Tabella 2.6.1. Prime 20 categorie terapeutiche di classe C con ricetta a maggiore spesa nel 2021: confronto 2020-2021

ATC I	Categoria terapeutica	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	Spesa (milioni)	%*	Δ % 21-20
N	Derivati benzodiazepinici (ansiolitici)	27,3	-2,8	400,9	11,6	0,0
N	Anilidi	7,5	4,2	319,3	9,2	8,5
G	Farmaci usati nella disfunzione erettile	2,1	10,5	237,7	6,9	11,6
G	Associazioni fisse estro-progestiniche	19,9	-1,0	214,0	6,2	2,4
N	Derivati benzodiazepinici (ipnotici e sedativi)	21,2	-0,9	143,7	4,1	2,1
D	Corticosteroidi attivi, associazioni con antibiotici	4,9	6,5	94,1	2,7	6,2
A	Lassativi ad azione osmotica	2,2	10,0	76,0	2,2	17,5
J	Vaccini influenzali	0,1	-	74,9	2,2	228,5
N	Analoghi delle benzodiazepine	5,8	3,6	73,3	2,1	5,8
S	Corticosteroidi antimicrobici in associazione	3,1	6,9	71,9	2,1	9,4
M	Altri miorilassanti ad azione centrale	1,2	9,1	69,2	2,0	15,1
R	Corticosteroidi	4,8	2,1	68,8	2,0	5,2
N	Altri psicostimolanti e nootropi	1,3	8,3	63,8	1,8	15,2
M	Altri miorilassanti ad azione periferica	0,0	-	58,3	1,7	35,6
B	Eparinici	2,4	9,1	56,1	1,6	13,3
N	Preparati antivertigine	2,9	3,6	53,0	1,5	5,6
R	Mucolitici	4,2	-12,5	47,4	1,4	-8,7
M	Bifosfonati	0,0	-	45,2	1,3	5,9
G	Preparati sequenziali estro-progestinici	3,5	0,0	44,7	1,3	6,4
N	Benzamidi	0,3	0,0	39,7	1,1	2,6
	Totale prime 20	114,8	0,3	2252,1	65,0	8,9
	Totale	212,8	7,9	3465,4	100,0	6,0

* calcolata sul totale della spesa

Tabella 2.6.2. Primi 20 principi attivi di classe C con ricetta a maggiore spesa nel 2021: confronto 2020-2021

ATC I	Principio attivo	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	Spesa (milioni)	%*	Δ % 21-20
N	paracetamolo	7,2	4,3	309,4	8,9	8,4
N	alprazolam	10,4	-1,0	135,2	3,9	1,8
N	lorazepam	10,4	-3,7	118,4	3,4	-1,6
G	tadalafil	1,2	20,0	114,4	3,3	11,2
G	sildenafil	0,8	14,3	95,8	2,8	13,2
D	gentamicina/betametasona	4,2	5,0	78,8	2,3	5,8
N	zolpidem	5,6	3,7	70,6	2,0	6,0
G	drospirenone/etinilestradiolo	5,5	-3,5	68,7	2,0	-1,0
N	lormetazepam	15,2	-0,7	65,8	1,9	3,0
M	tossina botulinica di <i>Clostridium botulinum</i> tipo A	-	-	58,3	1,7	36,5
A	macrogol 3350/sodio cloruro/ sodio bicarbonato/potassio cloruro	1,9	11,8	50,7	1,5	12,2
N	bromazepam	1,4	-6,7	50,3	1,5	-1,6
N	delorazepam	2,6	0,0	48,8	1,4	2,7
N	levoaceticarnitina	0,9	12,5	46,0	1,3	15,9
N	triazolam	3,7	-2,6	45,5	1,3	2,2
G	dienogest/etinilestradiolo	4,0	11,1	44,0	1,3	10,6
M	tiocolchicoside	0,5	0,0	43,1	1,2	5,9
R	acetilcisteina	3,7	-7,5	40,6	1,2	-6,2
G	dienogest/estradiolo	2,7	3,8	38,7	1,1	8,4
N	betaistina	2,3	4,5	37,5	1,1	3,6
	Totale primi 20	84,1	-0,4	1.560,4	45,0	4,2
	Totale	212,8	7,9	3.465,4	100,0	6,0

* calcolata sul totale della spesa

Tabella 2.6.3. Prime 20 categorie terapeutiche di automedicazione (SOP e OTC) a maggiore spesa nel 2021: confronto 2020-2021

ATC I	Categoria terapeutica	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	Spesa (milioni)	%*	Δ % 21-20
M	Derivati dell'acido propionico	6,1	5,2	267,90	10,2	9,3
M	Antinfiammatori non steroidei per uso topico	15,1	9,4	252,90	9,6	23,8
N	Anilidi	3,8	-17,4	152,80	5,8	-13,3
D	Derivati imidazolici e triazolici	3,3	3,1	142,70	5,4	106,8
A	Microorganismi antidiarroici	2,4	-4,0	127,30	4,9	11,9
C	Bioflavonoidi	5,1	18,6	97,30	3,7	17,1
A	Altre sostanze per il trattamento orale locale	4,1	-22,6	93,70	3,6	-21,0
R	Simpaticomimetici, non associati	11,2	5,7	88,00	3,4	48,6
R	Mucolitici	2,4	-36,8	75,50	2,9	-8,0
N	Acido salicilico e derivati	1,4	0,0	59,50	2,3	-1,3
A	Clismi	2,4	4,3	58,90	2,2	7,1
G	Derivati imidazolici	1,5	0,0	52,20	2,0	7,0
A	Lassativi da contatto	4,5	0,0	50,90	1,9	9,2
R	Antisetici	1,0	-9,1	45,60	1,7	-8,6
S	Simpaticomimetici impiegati come decongestionanti	8,5	-2,3	42,40	1,6	-0,5
C	Corticosteroidi	2,3	9,5	37,60	1,4	10,9
A	Lassativi ad azione osmotica	3,1	0,0	35,70	1,4	7,5
A	Antipropulsivi	0,4	0,0	34,80	1,3	5,8
D	Altri dermatologici	1,2	9,1	34,70	1,3	18,0
M	Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate	0,7	16,7	30,70	1,2	11,2
	Totale prime 20	80,3	-0,7	1780,90	67,9	10,5
	Totale	127,4	-2,9	2623,30	100,0	10,2

*Calcolata sul totale della spesa

Tabella 2.6.4 Primi 20 principi attivi di automedicazione (SOP e OTC) a maggiore spesa nel 2021: confronto 2020-2021

ATC I	Principio attivo	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	Spesa (milioni)	Δ % 21-20	%*	% SOP	% OTC
M	diclofenac (M02AA15)	11,0	-7,6	172,30	27,6	6,6	6,1	93,9
M	ibuprofene (M01AE01)	2,4	4,3	147,30	10,7	5,6	12,6	87,4
N	paracetamolo	2,5	-7,4	101,80	-6,1	3,9	93,1	6,9
A	probiotico	1,9	-9,5	97,30	18,1	3,7	0,5	99,5
C	diosmina/esperidina	3,7	15,6	71,60	20,3	2,7	100,0	0,0
D	bifonazolo	0,4	0,0	71,20	>100	2,7	95,8	4,2
A	flurbiprofene	2,4	-27,3	54,40	-26,8	2,1	0,0	100,0
M	ketoprofene	1,2	9,1	54,10	14,1	2,1	0,0	100,0
N	acido acetilsalicilico/ acido ascorbico	1,0	-9,1	42,90	-4,5	1,6	0,0	100,0
R	nafazolina (R01AA08)	6,4	4,9	37,70	12,9	1,4	0,0	100,0
A	loperamide	0,3	0,0	31,30	5,4	1,2	18,8	81,2
R	ambroxolo	0,3	-40,0	28,30	>100	1,1	81,9	18,1
M	diclofenac (M01AB05)	0,6	20,0	27,00	10,2	1,0	0,0	100,0
A	glicerolo (A06AG04)	1,5	0,0	26,60	4,3	1,0	0,1	99,9
A	glicerolo (A06AX01)	3,9	0,0	24,50	2,1	0,9	2,3	97,7
G	clotrimazolo/ metronidazolo	0,9	28,6	24,10	21,1	0,9	100,0	0,0
M	ibuprofene (M02AA13)	1,7	0,0	22,80	0,9	0,9	8,6	91,4
D	tioconazolo	0,4	0,0	21,80	10,1	0,8	0,0	100,0
D	iodopovidone	1,5	15,4	21,60	20,0	0,8	0,0	100,0
S	nafazolina (S01GA01)	5,4	-1,8	21,50	5,4	0,8	0,0	100,0
	Totale primi 20	49,4	-62,9	1100,10	-53,8	41,9	29,1	70,9
	Totale	127,4	-4,4	2623,30	10,2	100,0	26,5	73,5

* calcolata sul totale della spesa

Tabella 2.6.5 Prescrizione farmaceutica territoriale 2021 per i farmaci di classe C con ricetta e automedicazione (Tabella) e scostamento % della spesa lorda dalla media nazionale (Figura): confronto 2020-2021

Regione	Classe C con ricetta				Automedicazione (SOP e OTC)			
	Spesa pro capite	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	Spesa pro capite	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20
Piemonte	61,20	6,8	227,8	3,6	40,60	4,9	124,8	-8,5
Valle d'Aosta	51,60	-4,4	236,2	-2,6	42,00	-5,0	117,3	-13,9
Lombardia	62,00	6,3	222,0	6,3	42,40	6,5	117,9	-5,6
PA Bolzano	41,40	9,8	145,5	2,5	41,30	5,6	111,1	-3,9
PA Trento	44,70	4,0	188,7	10,8	41,90	6,1	113,3	-7,7
Veneto	51,50	3,0	206,3	6,3	41,20	7,9	115,8	-3,0
Friuli VG	47,50	5,1	191,6	8,0	38,90	8,7	110,0	-3,6
Liguria	70,00	3,7	272,8	0,3	48,20	8,8	145,4	-3,1
Emilia R.	55,90	5,5	220,3	9,7	42,00	13,5	116,3	-2,2
Toscana	57,70	4,3	244,3	7,2	43,60	12,7	124,1	-3,0
Umbria	54,30	21,5	196,0	28,0	35,40	25,1	96,6	7,7
Marche	55,10	23,5	222,6	35,6	38,80	29,8	108,9	12,2
Lazio	60,50	4,1	208,1	6,4	41,50	9,8	120,8	-3,5
Abruzzo	48,90	5,8	161,5	4,9	34,70	11,9	97,9	-2,9
Molise	47,70	16,6	157,3	2,3	28,30	11,4	83,3	-0,7
Campania	81,60	12,7	226,5	8,8	43,90	16,1	131,8	2,9
Puglia	49,80	5,5	177,5	7,1	33,80	12,3	92,9	-14,9
Basilicata	42,40	5,5	178,4	20,6	28,10	15,6	77,7	-1,0
Calabria	54,10	12,5	218,7	11,6	31,30	12,2	88,3	-2,4
Sicilia	50,80	2,6	183,0	11,5	28,40	6,4	82,0	-7,1
Sardegna	55,00	5,8	219,2	2,8	32,30	11,8	86,0	-3,0
Italia	58,50	6,8	212,8	7,9	39,50	10,3	112,7	-4,0
Nord	58,10	5,4	219,6	5,9	42,00	7,7	119,5	-4,9
Centro	58,40	7,4	220,7	11,1	41,40	14,0	118,5	-1,0
Sud ed Isole	59,10	8,0	198,0	8,7	34,60	12,0	99,5	-4,2

* sono inclusi i farmaci classificati in C-Non Negoziata

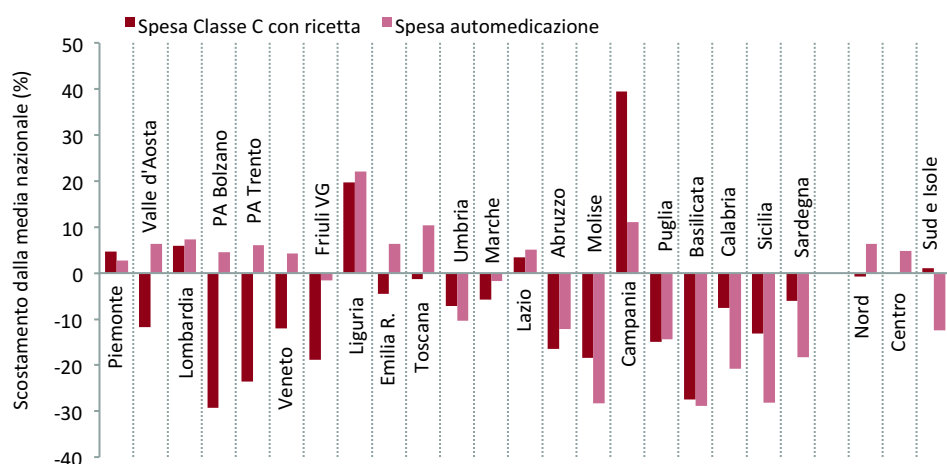


Tabella 2.6.6. Spesa e consumo 2021 per i farmaci di classe A acquistati privatamente dal cittadino (Tabella) e scostamento % della spesa lorda dalla media nazionale (Figura)

Regioni	Spesa pro capite	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20
Piemonte	36,80	6,1	259,2	0,2
Valle d'Aosta	20,40	-48,4	198,6	-7,6
Lombardia	31,70	10,5	278,9	2,0
PA Bolzano	17,60	-14,6	220,9	-7,6
PA Trento	11,40	0,0	116,4	-2,2
Veneto	24,20	2,1	323,1	2,3
Friuli VG	17,40	-31,8	179,9	-14,2
Liguria	37,00	7,6	344,4	6,6
Emilia R.	22,50	24,3	200,0	20,6
Toscana	22,50	4,2	246,3	-3,3
Umbria	16,30	>100	140,2	>100
Marche	25,90	>100	190,0	>100
Lazio	21,80	-1,4	184,7	-1,1
Abruzzo	16,20	-42,8	141,7	-5,4
Molise	17,00	-4,0	141,9	-6,3
Campania	36,90	13,2	296,9	21,1
Puglia	19,60	-4,4	157,9	-2,0
Basilicata	20,10	16,2	321,4	>100
Calabria	21,00	18,6	157,6	9,9
Sicilia	17,00	-1,7	153,7	0,6
Sardegna	18,30	46,4	117,5	0,6
Italia	25,60	7,1	229,3	6,4
Nord	28,70	6,7	265,6	3,3
Centro	22,10	13,9	201,8	9,3
Sud ed Isole	23,40	4,5	194,0	10,9

* sono inclusi i farmaci classificati in C-Non Negoziata

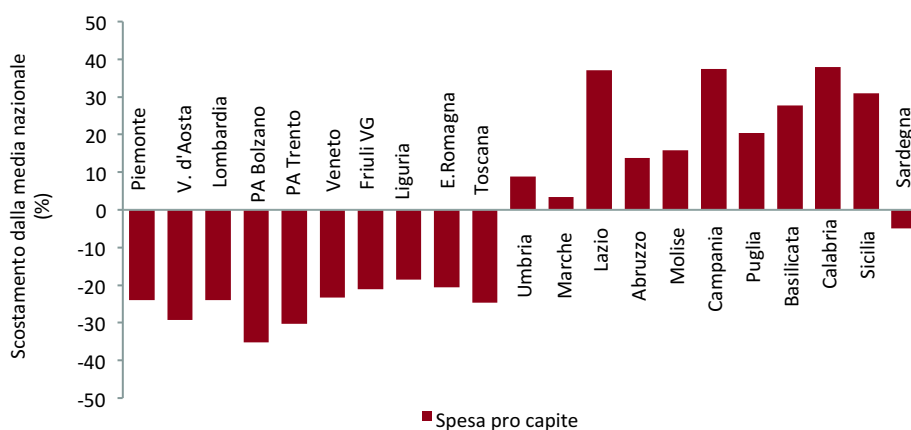


Tabella 2.6.7 Primi 20 principi attivi di classe A acquistati privatamente dal cittadino in ordine decrescente di spesa nel 2021: confronto 2020-2021

ATC I	Principio attivo	DDD/1000 ab die	Δ% 21-20	Spesa (milioni)	Δ% 21-20	%*	% acquisto privato**
A	colecalfiferolo	59,4	8,0	70,1	14,5	4,6	22,1
A	pantoprazolo	5,9	9,3	55,5	6,3	3,7	17,2
J	amoxicillina/acido clavulanico	1,7	13,3	51,2	12,0	3,4	28,6
M	ketoprofene	8,8	7,3	50,5	6,8	3,3	75,6
A	omeprazolo	4,4	7,3	36,3	11,7	2,4	21,0
M	ibuprofene	3,7	32,1	34,4	31,3	2,3	66,0
A	lansoprazolo	3,1	-6,1	31,0	-6,1	2,0	18,5
A	esomeprazolo	3,1	-11,4	27,8	-18,7	1,8	17,3
B	acido acetilsalicilico	16,4	3,1	26,9	3,9	1,8	27,7
M	diclofenac	3,0	11,1	25,9	7,9	1,7	41,7
R	cetirizina	3,1	3,3	19,6	2,1	1,3	52,7
H	betametasona	2,2	10,0	19,4	9,0	1,3	55,0
C	omega 3	0,7	16,7	19,1	16,5	1,3	13,4
H	levotiroxina	8,1	-1,2	18,8	0,0	1,2	20,5
C	rosuvastatina	3,1	6,9	17,9	4,7	1,2	17,6
J	fosfomicina	0,2	100,0	16,3	9,4	1,1	25,2
R	beclometasona	0,7	-12,5	15,8	-11,7	1,0	35,7
C	ramipril	7,9	14,5	15,8	13,7	1,0	11,6
C	atorvastatina	2,7	8,0	14,8	6,5	1,0	5,1
C	bisoprololo	1,0	0,0	13,4	5,5	0,9	7,6
Primi 20		139,1	6,8	580,3	6,5	38,2	21,4
Totale		229,9	6,6	1.517,3	6,4	100,0	6,0

* 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 2021

Regioni	<2 € %	≥2 <3 € %	≥3 <6 € %	≥6 <10 € %	≥10 <30 € %	≥30 € %
Piemonte	7,0	13,0	32,7	29,1	14,5	3,7
Valle d'Aosta	9,7	23,2	30,2	23,3	12,6	0,9
Lombardia	8,8	22,7	30,5	22,2	13,7	2,1
PA Bolzano	7,3	19,3	35,2	23,3	13,6	1,2
PA Trento	6,2	15,7	34,2	27,5	15,4	1,0
Veneto	10,4	22,8	32,4	20,8	12,2	1,3
Friuli VG	5,2	15,6	36,9	27,2	13,3	1,7
Liguria	9,9	19,2	30,2	26,7	13,2	0,7
Emilia R.	7,3	12,9	36,6	25,7	15,5	1,9
Toscana	8,6	16,1	36,6	23,9	13,5	1,2
Umbria	8,8	14,0	34,8	29,1	12,7	0,7
Marche	8,7	11,6	32,7	27,0	16,6	3,6
Lazio	8,3	19,3	34,0	22,9	14,0	1,5
Abruzzo	10,3	16,5	34,9	23,9	13,0	1,3
Molise	7,7	16,7	36,1	24,8	13,4	1,3
Campania	10,1	23,8	31,9	20,9	11,4	1,9
Puglia	9,1	18,7	35,3	22,1	12,9	2,0
Basilicata	65,1	8,2	13,1	8,5	4,8	0,4
Calabria	9,5	26,8	36,9	17,8	7,9	1,1
Sicilia	9,8	27,9	34,1	19,8	8,0	0,4
Sardegna	9,6	18,5	31,6	21,5	15,1	3,7
Italia	9,7	20,1	32,8	22,9	12,8	1,8
Nord	8,6	19,3	32,2	24,1	13,7	2,1
Centro	8,5	17,0	34,8	24,1	14,1	1,6
Sud e Isole	12,2	22,8	32,6	20,2	10,6	1,5

Tabella 2.6.9a Spesa e consumo dei farmaci di automedicazione erogati dagli esercizi commerciali per regione nell'anno 2021 e scostamento % dalla media nazionale (Tabella e Figura)

Regione	Spesa (milioni)	Δ % 21-20	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die
Piemonte	20,9	8,6	4,7	14,0
Valle d'Aosta	0,6	0,6	5,1	14,1
Lombardia	51,6	22,6	5,2	15,1
PA Bolzano	0,3	-0,2	0,5	1,3
PA Trento	1,5	-0,6	2,8	7,8
Veneto	19,1	7,5	3,9	11,1
Friuli VG	4,3	8,0	3,3	9,6
Liguria	9,0	7,8	5,4	18,1
Emilia R.	30,2	13,5	6,7	20,6
Toscana	25,2	15,7	6,5	18,8
Umbria	4,0	6,3	4,4	13,7
Marche	6,7	3,4	4,4	13,5
Lazio	18,4	8,0	3,2	10,1
Abruzzo	6,3	0,2	4,8	14,9
Molise	1,0	0,1	3,2	10,1
Campania	32,1	47,6	6,2	19,5
Puglia	17,6	6,6	4,5	14,0
Basilicata	3,2	3,2	5,9	16,7
Calabria	9,2	10,1	5,1	14,7
Sicilia	14,0	11,9	3,0	10,1
Sardegna	11,7	9,2	7,1	20,0
Italia	286,9	14,9	4,8	14,6
Nord	137,4	14,2	4,9	14,6
Centro	54,3	10,7	4,5	13,6
Sud ed Isole	95,2	18,6	4,9	15,2

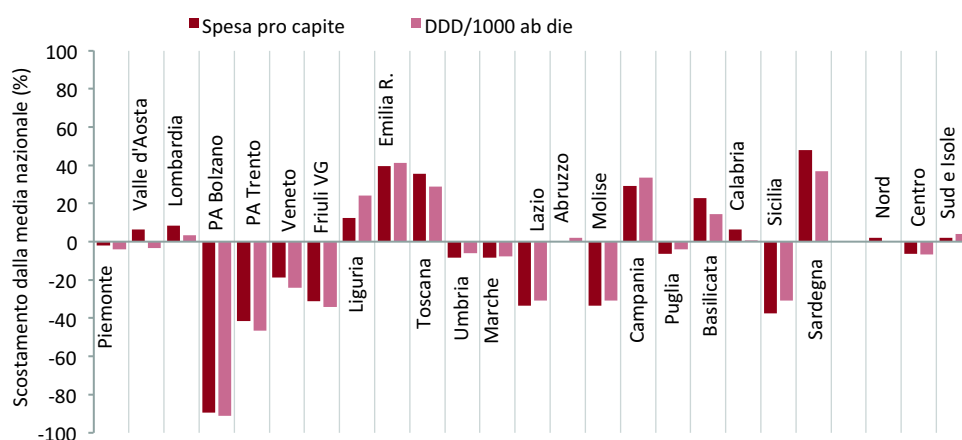


Tabella 2.6.9b Primi 20 principi attivi di automedicazione erogati dagli esercizi commerciali in ordine decrescente di spesa nel 2021: confronto 2020-2021

ATC	Principi attivi	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	Inc. %	% cum	DDD/1000 <i>ab die</i>	Δ % 21-20
M	diclofenac (M02AA15)	0,3	25,0	7,0	7,0	1,3	8,5
M	ibuprofene	0,3	16,1	6,8	13,8	0,3	13,3
N	paracetamolo	0,3	4,6	5,3	19,1	0,5	2,1
M	ketoprofene	0,2	17,4	3,6	22,7	0,2	20,0
C	diosmina/esperidina	0,2	21,1	3,4	26,1	0,5	25,0
A	probiotico	0,2	31,9	3,3	29,4	0,2	0,0
R	nafazolina	0,1	20,4	2,9	32,3	1,4	10,2
A	flurbiprofene	0,1	-4,0	2,8	35,1	0,4	-10,3
A	glicerolo (A06AG04)	0,1	13,4	2,0	37,1	0,3	6,7
N	acido acetilsalicilico/acido ascorbico	0,1	2,4	1,8	38,9	0,1	-14,3
A	glicerolo (A06AX01)	0,1	17,1	1,7	40,6	0,9	33,3
R	ossimetazolina	0,1	>100	1,5	42,1	0,4	7,7
M	diclofenac (M01AB05)	0,1	15,3	1,3	43,4	0,1	14,3
D	escina/l-tiroxina	0,1	1,9	1,2	44,6	0,1	0,0
A	bisacodile	0,1	19,1	1,1	45,7	0,3	4,0
A	loperamide	0,1	4,4	1,1	46,8	0,0	33,3
R	diclorofenilcarbinolo/amilmeta- cresolo/acido ascorbico	0,1	11,6	1,1	47,9	0,1	0,0
A	magnesio idrossido/alluminio idrossido/dimeticone	0,1	33,8	1,0	48,9	0,1	25,0
D	minoxidil	0,0	96,2	0,9	49,8	0,1	50,0
N	nicotina	0,0	-5,5	0,9	50,7	<0,05	0,0
Totale primi 20		2,5	18,7	50,7		7,2	10,8
Totale		4,8	15,6	100,0		14,7	5,3

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

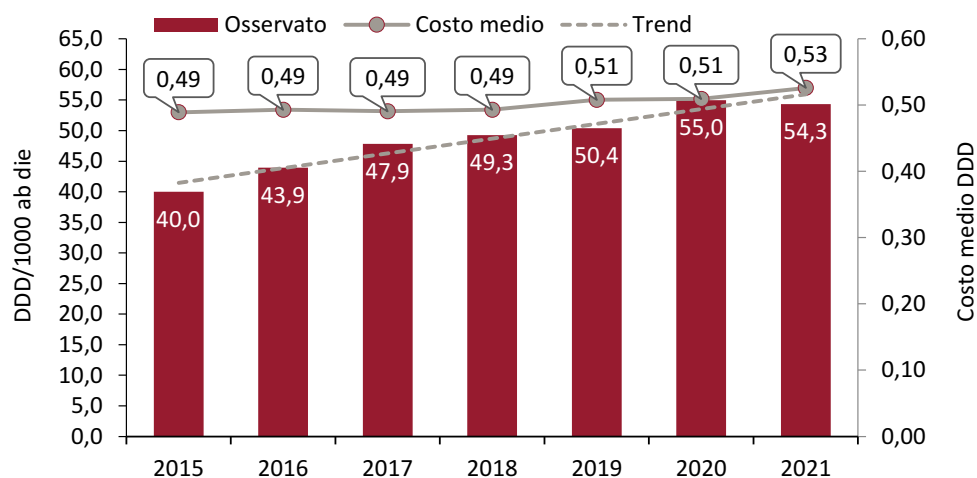
Il consumo territoriale delle benzodiazepine è passato dalle 40,0 DDD/1000 abitanti *die* nel 2015 alle 54,3 nel 2021, con una variazione media annuale del +5,2% e una riduzione tra il 2021 e il 2020 dell'1,1%. Negli ultimi 7 anni, il costo medio per giornata di terapia si è mantenuto stabile con un valore che è passato da 0,49 nel 2015 a 0,53 euro nel 2021 e che negli ansiolitici raggiunge un valore più che doppio in confronto agli ipnotici (0,68 vs 0,31 euro) (Figura 2.6.10a e Tabella 2.6.10a).

Gli ansiolitici sono la categoria a maggior spesa con 6,77 euro *pro capite* e consumo di 27,3 DDD; mentre la prima si mantiene pressoché stabile (+0,7%) in confronto all'anno precedente i consumi registrano una contrazione del 2,3% (Tabella 2.6.10a). L'unica categoria che ha registrato un aumento del consumo sono i sedativi (+4,3% rispetto al 2020 e un CAGR 15-21 del +11,0%), anche se va tenuto conto che i consumi di questa categoria rappresentano poco più del 10% del totale delle benzodiazepine.

Alprazolam e lorazepam, con rispettivamente 2,28 e 2,00 euro *pro capite*, si confermano nel 2021 le sostanze a maggior spesa e tengono conto del 41% del totale delle benzodiazepine, con il primo che registra un aumento rispetto al 2020 del 2,4% e il secondo rimane stabile (-0,9%). Il maggiore incremento di spesa e consumi rispetto al 2020 si osserva per il principio attivo zolpidem (+6,7% e +4,5% rispettivamente) e un CAGR 2015-2021 superiore al 10% per entrambi gli indicatori, che si attesta al terzo posto con una spesa di 1,19 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 15,2 DDD, e presenta, inoltre, il minore costo per giornata di terapia dell'intera categoria (0,20 euro), circa il 90% inferiore a quello del bromazepam (1,65 euro), che va utilizzato per periodi non superiori alle 12 settimane per i disturbi dell'ansia e di 4 settimane per l'insonnia.

A livello regionale si osserva un'ampia variabilità in termini di consumo, con la Liguria che registra un valore (83,8 DDD) tre volte superiore a quello della Basilicata (28,2 DDD), Umbria, Marche e Calabria sono le uniche Regioni che fanno rilevare un incremento dei consumi rispetto all'anno precedente con valori pari a +15,6%, +15,0% e +6,0% rispettivamente mentre la Sicilia registra la riduzione più marcata (-7,1%) (Tabella 2.6.10b).

Figura 2.6.10a Benzodiazepine, andamento temporale 2015-2021 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 2015-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 15-21	DDD/1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 15-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Ansiolitici	6,77	0,7	5,7	27,3	-2,3	4,3	0,68	3,3
Ipnotici	2,43	2,9	6,6	21,2	-1,0	5,2	0,31	4,2
Sedativi	1,24	6,5	12,1	5,8	4,3	11,0	0,58	2,4
Benzodiazepine	10,43	1,8	6,5	54,3	-1,1	5,2	0,53	3,3
alprazolam	2,28	2,4	8,6	10,4	-0,5	6,9	0,60	3,2
lorazepam	2,00	-0,9	3,4	10,4	-4,0	2,1	0,53	3,5
zolpidem	1,19	6,7	12,5	5,6	4,5	11,3	0,58	2,4
lormetazepam	1,11	3,7	6,6	15,2	-0,6	5,3	0,20	4,5
bromazepam	0,85	-0,9	4,7	1,4	-4,7	3,1	1,65	4,3
delorazepam	0,82	3,2	6,4	2,6	0,7	5,5	0,88	2,8
triazolam	0,77	3,0	7,2	3,7	-1,6	5,4	0,57	5,0
diazepam	0,38	-2,2	5,4	1,3	-2,9	4,9	0,77	1,0
brotizolam	0,33	2,0	6,3	1,4	-4,0	4,4	0,64	6,6
flurazepam	0,15	1,5	6,5	0,7	0,2	5,1	0,62	1,5

Tabella 2.6.10b Benzodiazepine, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti *die* pesate: confronto 2015-2021

Regione	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Δ % 21-20
Piemonte	54,5	66,8	66,6	70,2	69,8	75,1	74,5	-0,9
Valle d'Aosta	53,9	66,6	67,3	72,5	73,4	72,7	70,1	-3,7
Lombardia	42,7	45,5	55,6	57,8	59,4	62,3	61,1	-2,0
PA Bolzano	34,9	35,7	35,5	35,8	34,1	35,0	33,6	-3,9
PA Trento	59,4	59,5	59,1	60,2	58,5	58,7	57,8	-1,6
Veneto	57,1	56,0	69,9	68,8	71,1	73,2	71,4	-2,4
Friuli VG	47,6	56,5	60,9	60,7	61,3	63,6	62,1	-2,4
Liguria	63,7	75,8	74,9	79,1	79,6	86,0	83,8	-2,5
Emilia R.	48,2	53,1	55,4	52,8	54,8	58,3	57,8	-0,9
Toscana	40,6	42,3	44,8	48,3	47,0	50,0	49,4	-1,1
Umbria	28,2	31,0	31,3	31,4	29,7	46,8	54,1	15,6
Marche	26,8	29,7	29,9	28,1	31,4	52,5	60,3	15,0
Lazio	33,4	36,2	41,0	45,1	49,4	52,6	51,6	-1,8
Abruzzo	36,1	37,8	37,5	36,6	39,2	41,4	41,4	0,1
Molise	24,9	29,7	29,7	30,7	29,9	30,8	30,8	-0,1
Campania	31,8	33,8	35,0	35,8	35,6	41,7	41,1	-1,5
Puglia	25,0	27,0	27,0	28,7	30,6	32,8	32,3	-1,6
Basilicata	20,7	26,3	26,5	27,2	27,5	28,7	28,2	-1,5
Calabria	25,4	31,2	32,1	33,3	33,4	39,0	41,3	6,0
Sicilia	24,4	28,0	30,1	30,8	29,5	38,4	35,7	-7,1
Sardegna	50,6	61,5	60,7	62,7	63,9	66,6	66,7	0,2
Italia	40,0	43,9	47,9	49,3	50,4	55,0	54,3	-1,1
Nord	49,8	54,6	61,0	62,1	63,3	66,6	65,4	-1,8
Centro	34,5	36,9	40,0	42,9	44,8	51,3	52,2	1,8
Sud e Isole	29,5	33,1	33,9	35,0	35,3	40,5	39,7	-1,8

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, prescrizioni farmaceutiche 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 del network HS.

Nel 2021 la prevalenza d’uso è risultata pari al 4,8% per gli ansiolitici, all’1,2% per gli ipnotici e allo 0,7% per i sedativi (Tabella 2.6.10c). Rispetto all’anno precedente risulta stabile l’andamento dei sedativi, mentre emerge un calo nella prevalenza d’uso degli ansiolitici e degli ipnotici (-7,7% per entrambe). In tutte le categorie considerate si osserva un gradiente geografico di utilizzo crescente da Sud a Nord, con una riduzione, rispetto al 2020, degli ansiolitici al Sud (-10,3%), dei sedativi e degli ipnotici al Centro (-10,0% e -8,3% rispettivamente).

Nel complesso delle benzodiazepine la prevalenza d’uso delle donne risulta più che doppia rispetto agli uomini (8,4% vs 3,9%), con un decremento in confronto al 2020 del 5,9% per gli ipnotici e del 5,6% degli ansiolitici, mentre negli uomini emerge una diminuzione nella prevalenza d’uso solo per gli ansiolitici (-9,1%).

Per tutte e tre le categorie si osserva un andamento crescente delle stime di prevalenza d’uso all’aumentare dell’età, con il picco nella popolazione ultraottantacinquenne pari al 12,2% per gli ansiolitici, al 4,2% per gli ipnotici e al 2,0% 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 non graduale, di peggioramento delle condizioni alla base del trattamento per effetto rebound.

Tabella 2.6.10c Prevalenza d'uso dei farmaci sedativo-ipnotici e ansiolitici: confronto 2021-2020

	Prevalenza (%)							
	Ansiolitici *	Δ % 21-20	Ipnotici **	Δ % 21-20	Sedativi ***	Δ % 21-20	Sedativo- ipnotici e ansiolitici	Δ % 21-20
Area geografica								
Nord	6,4	-4,5	1,8	-5,3	1,0	0,0	8,4	-3,5
Centro	5,8	-7,9	1,1	-8,3	0,9	-10,0	7,2	-7,7
Sud	2,6	-10,3	0,5	0,0	0,3	0,0	3,1	-8,8
Analisi per genere								
Uomini	3,0	-9,1	0,8	0,0	0,5	0,0	3,9	-7,1
Donne	6,7	-5,6	1,6	-5,9	1,0	0,0	8,4	-4,6
Analisi per età								
≤45	1,6	-5,9	0,2	0,0	0,2	100,0	1,8	-5,3
46-65	4,6	-6,1	1,0	0,0	0,7	0,0	5,7	-5,0
66-74	8,0	-4,8	2,1	-4,6	1,2	0,0	10,4	-2,8
75-84	11,5	-0,9	3,5	2,9	2,0	5,3	15,3	0,0
≥85	12,2	-3,9	4,2	2,4	2,0	0,0	16,7	-2,9
Totale	4,8	-7,7	1,2	-7,7	0,7	0,0	6,2	-6,1

*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.

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 corso degli anni 2014-2021 si è assistito ad un progressivo ma costante aumento del consumo dei farmaci contraccettivi, con un valore di DDD/1000 abitanti *die* passato da 97,7 nel 2015 a 138,5 pari ad un CAGR del +6,0%. Nello stesso periodo il costo medio per DDD è aumentato dell'11% attestandosi nel 2021 a 0,50 euro (Figura 2.6.11a).

Nel 2021 la spesa *pro capite* per i farmaci contraccettivi è stata di 25,40 euro con una crescita media annuale dal 2015 pari al 7,8%, e un aumento rispetto al 2020 del 6,9%. Andando ad analizzare i sottogruppi, si osserva come i contraccettivi orali estroprogestinici di quarta generazione rappresentino circa il 46% dei consumi, in aumento del 3,6% rispetto al 2020, e il 54% della spesa dell'intera categoria (13,59 euro) in aumento del 6,9% rispetto al 2020 (Tabella 2.6.11a). Tutti i sottogruppi rilevano degli aumenti medi annui in termini di spesa e di consumi (CAGR 2015-2021) ad eccezione dei contraccettivi orali estroprogestinici di terza generazione (-0,6% di spesa e -3,1% di consumi). I contraccettivi intrauterini e quelli sistemici con impianto sottocutaneo registrano importanti aumenti di spesa e consumi rispetto all'anno precedente (consumi: +25,8% e +45,3% rispettivamente), va comunque sottolineato un maggior utilizzo dei primi (12,9 vs 0,7 DDD) con un costo medio per DDD simile (0,14 vs 0,18 euro). Relativamente all'utilizzo dei contraccettivi orali di emergenza si rileva un incremento del 18,2% in confronto all'anno precedente con un costo medio per DDD di 23,78 euro, il più elevato dell'intera categoria. Analizzando nel dettaglio i principi attivi, l'associazione drospirenone/etinilestradiolo mantiene i valori più alti di spesa e di consumi attestandosi a 5,18 euro *pro capite* e a 24,7 DDD/1000 abitanti *die*, con una riduzione dei consumi rispetto al 2020 (-1,9%) e una spesa stabile (+0,9%). Il dienogest, in associazione con etinilestradiolo o estradiolo, si colloca al secondo e terzo posto in termini di spesa con 3,32 e 2,92 euro rispettivamente; entrambe le associazioni registrano un aumento di oltre il 10% rispetto all'anno precedente. L'ulipristal è il principio attivo che registra gli aumenti maggiori di utilizzo dell'intera categoria (+37,1%), mentre l'associazione gestodene/etinilestradiolo è quella con la maggiore riduzione (-4,8% di spesa e -10,5% dei consumi) (Tabella 2.6.11a).

A conferma del dato nazionale i consumi di questi farmaci sono aumentati in tutte le macroaree geografiche: Nord +3,4%, Centro +5,9% e Sud e Isole +2,6% (Tabella 2.6.11b). Nel dettaglio i consumi delle regioni del Nord sono più che doppi rispetto a quelli del Sud (182,0 vs 85,7 DDD), tuttavia andando ad analizzare la variabilità regionale si notano differenze tra le diverse Regioni di 5 volte, con la Sardegna che raggiunge il valore più alto con 281 DDD e Molise, Campania e Basilicata che invece registrano i minori livelli di consumo (circa 60 DDD). Marche e Umbria sono le Regioni con il maggior incremento dei consumi rispetto al 2021 (+22,1% e +18,9% rispettivamente).

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

Figura 2.6.11a Contraccettivi, andamento temporale 2015-2021 del consumo e del costo medio DDD

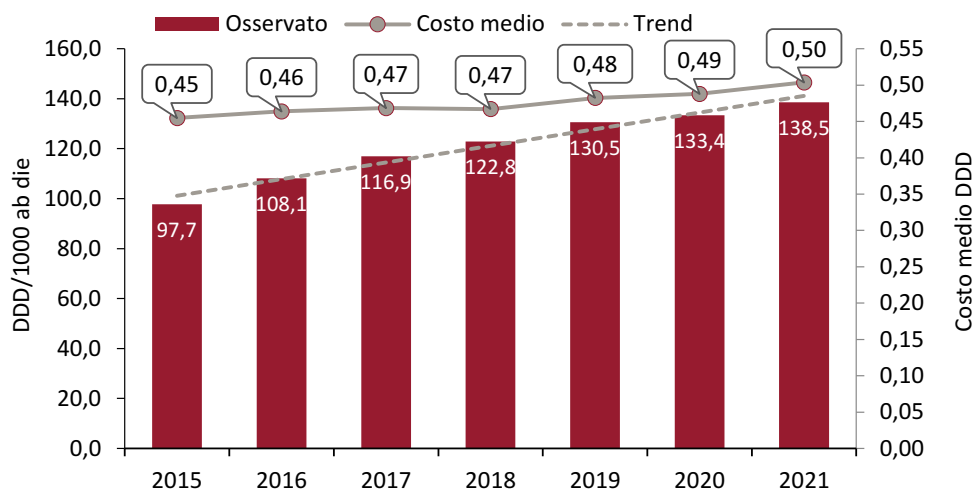


Tabella 2.6.11a Contraccettivi, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 *ab die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2015-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 15-21	DDD/1000 <i>ab die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 15-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Contraccettivi orali estrogenici di quarta generazione	13,59	6,9	8,5	63,9	3,6	7,6	0,58	3,4
Contraccettivi orali estrogenici di terza generazione	3,05	1,6	-0,6	24,9	-6,0	-3,1	0,34	8,4
Contraccettivi intravaginali	2,54	-0,3	6,5	10,9	1,1	8,1	0,64	-1,0
Contraccettivi orali estrogenici di seconda generazione	2,16	-0,8	9,6	12,5	-2,2	8,2	0,47	1,7
Contraccettivi orali progestinici	1,59	31,6	19,1	9,5	22,2	18,9	0,46	8,0
Contraccettivi orali di emergenza	1,18	20,8	21,4	0,1	18,2	18,2	23,78	2,5
Contraccettivi estrogenici transdermici	0,67	3,4	5,5	3,1	3,7	4,7	0,60	0,0
Contraccettivi intrauterini	0,64	25,5	13,1	12,9	25,8	14,2	0,14	0,0
Contraccettivi sistemici impianto sottocutaneo	0,05	44,9	16,4	0,7	45,3	16,4	0,18	0,0
Contraccettivi	25,47	6,9	7,8	138,5	3,9	6,0	0,50	3,2
drospirenone/ etinilestradiolo	5,18	0,9	-0,1	24,7	-1,9	-0,7	0,57	3,2
dienogest/ etinilestradiolo	3,32	12,8	24,9	17,6	10,7	24,3	0,52	2,2
dienogest/ estradiolo	2,92	10,4	16,4	12,0	6,0	15,0	0,66	4,5
etinilestradiolo/ etonogestrel	2,54	-0,3	6,5	10,9	1,1	8,1	0,64	-1,0
gestodene/ etinilestradiolo	2,17	-4,8	-2,2	19,7	-10,5	-4,1	0,30	6,7
levonorgestrel/ etinilestradiolo	2,16	-0,8	9,6	12,5	-2,2	8,2	0,47	1,7
estradiolo/ nomegestrolo	1,76	12,2	17,0	7,4	6,8	15,1	0,65	5,3
desogestrel	1,25	4,4	14,4	7,9	2,7	15,4	0,43	1,9
levonorgestrel	1,07	13,8	14,0	13,0	25,6	14,2	0,23	-9,1
ulipristal	0,75	37,1	26,0	0,1	37,1	26,1	26,82	0,3

Tabella 2.6.11b Contraccettivi, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti *die* pesate: confronto 2015-2021

Regione	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Δ % 21-20
Piemonte	133,2	165,6	169,0	180,4	188,0	189,1	195,2	3,3
Valle d'Aosta	157,7	205,6	216,6	216,1	212,3	219,9	221,2	0,6
Lombardia	118,8	129,8	160,4	177,3	188,2	186,2	193,5	3,9
PA Bolzano	216,0	206,8	197,4	197,6	190,9	181,5	180,8	-0,4
PA Trento	152,3	148,9	154,1	163,8	171,9	166,4	176,2	5,9
Veneto	116,8	112,9	143,8	150,3	158,4	154,9	159,7	3,1
Friuli VG	107,1	127,4	141,6	148,1	150,5	153,4	159,1	3,7
Liguria	142,6	180,6	184,3	192,7	205,5	208,0	207,3	-0,3
Emilia R.	133,8	147,1	158,0	151,1	160,7	159,1	165,6	4,1
Toscana	120,9	124,3	135,4	149,4	155,2	156,2	162,7	4,2
Umbria	61,5	65,0	63,6	64,5	66,7	104,4	124,1	18,9
Marche	52,8	52,8	48,6	45,9	57,6	90,2	110,2	22,1
Lazio	73,3	76,0	88,9	101,7	116,8	117,2	119,8	2,3
Abruzzo	88,1	89,1	86,8	83,0	92,7	92,6	94,2	1,7
Molise	52,8	61,5	60,1	58,1	58,7	59,8	59,4	-0,7
Campania	52,2	68,8	51,3	48,2	51,0	55,2	59,6	7,9
Puglia	67,5	67,9	67,1	70,3	77,4	77,6	77,8	0,2
Basilicata	44,0	56,1	55,4	55,7	57,8	56,7	59,5	4,9
Calabria	44,3	57,2	55,1	55,6	58,2	61,6	66,2	7,5
Sicilia	52,4	58,4	60,4	59,3	59,2	75,0	74,2	-1,1
Sardegna	222,7	266,0	264,9	266,7	273,9	273,9	280,9	2,6
Italia	97,7	108,1	116,9	122,8	130,5	133,4	138,5	3,9
Nord	126,6	139,9	159,7	168,6	177,5	176,1	182,0	3,4
Centro	84,1	86,8	96,0	106,4	117,4	124,7	132,0	5,9
Sud e Isole	69,3	80,6	75,3	74,6	78,2	83,5	85,7	2,6

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>

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. 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). 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. 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 morbidità 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 2021 a 9,88 euro (dato calcolato sulla popolazione maschile con età 18+ anni) in aumento del 12,3% rispetto al 2020. Il consumo mostra un trend crescente dal 2015 con una variazione media annuale del +10,3% e un incremento pari al 13,2% rispetto all'anno precedente. Negli ultimi 7 anni, in virtù della scadenza brevettuale di importanti molecole quali tadalafil, sildenafil e vardenafil, il costo medio per giornata di terapia si è ridotto del 36% passando da 8,11 euro nel 2015 a 5,19 euro nel 2021 (Figura 2.6.12a e Tabella 2.6.12a).

Tadalafil e sildenafil si confermano le sostanze a maggior spesa (4,76 e 3,98 euro *pro capite* rispettivamente) e consumo (2,9 e 1,9 DDD rispettivamente) e rappresentano circa il 90% della spesa e delle dosi di questa categoria. Per tutte le molecole è presente nel 2021 un aumento della spesa, che va da un minimo dello 0,7% di avanafil a un massimo del 29,5% di alprostadil e dei consumi (dal +1,3% di avanafil al +15,5% di alprostadil). Per quest'ultimo farmaco, somministrato per iniezione intracavernosa, si rilevano bassi livelli di utilizzo ma il più elevato costo per DDD (28,44 euro) della categoria, in aumento, tra l'altro, del 12,4% rispetto all'anno precedente.

Nelle Regioni del Centro vi è un consumo di circa il 20% superiore alla media nazionale (6,2 vs 5,2 DDD), i valori del Sud sono invece allineati alla media (con il maggior aumento rispetto all'anno precedente: +16,4%); mentre quelli del Nord risultano inferiori del 9,6%. La Campania registra i consumi più elevati con 7,3 DDD seguita da Liguria con 6,4 DDD e Lazio con 6,2 DDD; mentre Umbria, Marche e Calabria sono le regioni con la variazione maggiore rispetto al 2020 (rispettivamente +32,1%, +29,1% e +25,1%) (Tabella 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 2015-2021 del consumo e del costo medio DDD

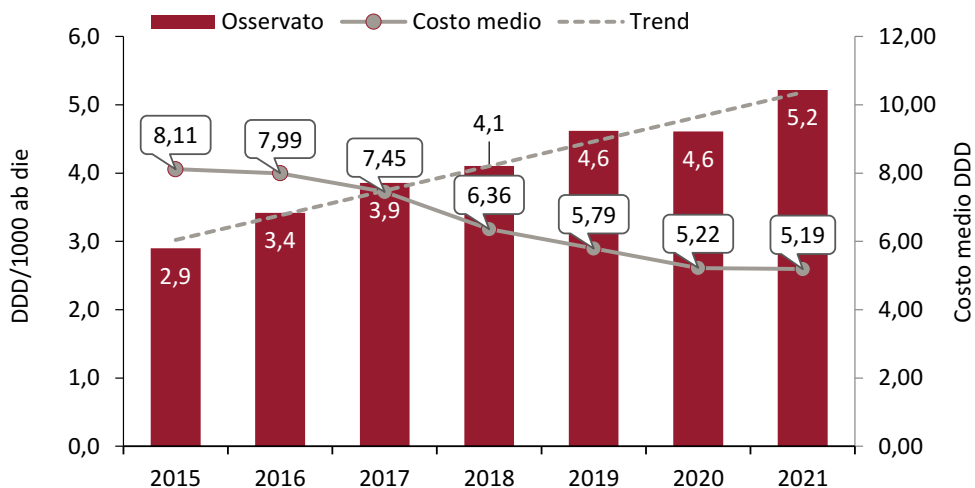


Tabella 2.6.12a Farmaci per la disfunzione erettile, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 abitanti *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2015-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 15-21	DDD/1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 15-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Farmaci per la disfunzione erettile	9,88	12,3	2,4	5,2	13,2	10,3	5,19	-0,6
tadalafil	4,76	11,9	3,0	2,9	15,2	16,8	4,47	-2,6
sildenafil	3,98	14,0	7,2	1,9	12,3	8,7	5,74	1,7
vardefafil	0,73	6,3	-11,2	0,3	5,3	-6,6	7,18	1,2
avanafil	0,22	0,7	-7,6	0,1	1,3	-7,0	5,53	-0,3
alprostadil	0,20	29,5	4,3	<0,05	15,5	1,5	28,44	12,4

Tabella 2.6.12b Farmaci per la disfunzione erettile, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti *die* pesate: confronto 2015-2021

Regione	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Δ % 21-20
Piemonte	3,1	3,9	4,0	4,3	4,7	4,5	5,1	13,8
Valle d'Aosta	2,5	3,6	3,6	4,0	4,2	4,1	4,4	7,3
Lombardia	2,6	3,0	3,8	4,1	4,3	4,0	4,4	11,5
PA Bolzano	3,0	3,1	3,0	3,2	3,3	3,2	3,2	1,5
PA Trento	2,5	2,6	2,6	2,8	2,9	2,7	3,0	13,2
Veneto	2,6	2,7	3,5	3,6	4,1	3,8	4,1	6,1
Friuli VG	2,2	2,7	3,1	3,1	3,5	3,3	3,7	11,1
Liguria	3,9	4,9	5,2	5,7	5,9	5,8	6,4	10,1
Emilia R.	4,0	4,6	5,0	4,9	5,4	5,1	5,6	9,1
Toscana	4,1	4,7	5,3	5,7	6,0	5,8	6,4	10,4
Umbria	2,3	2,9	3,1	3,1	3,4	4,3	5,7	32,1
Marche	2,3	2,6	2,8	2,5	3,5	4,4	5,7	29,1
Lazio	3,1	3,6	4,2	4,8	5,7	5,6	6,2	11,5
Abruzzo	3,5	3,8	4,1	4,0	4,9	4,6	5,3	15,0
Molise	2,5	2,8	3,0	3,2	3,8	3,5	4,3	21,1
Campania	3,5	4,2	4,4	4,7	5,6	6,0	7,3	22,3
Puglia	2,7	3,0	3,3	3,6	4,3	4,2	4,7	10,2
Basilicata	1,6	2,1	2,1	2,3	2,6	2,7	3,3	18,9
Calabria	1,7	2,3	2,5	2,6	3,1	3,3	4,1	25,1
Sicilia	1,9	2,5	3,0	3,2	3,8	4,5	5,0	10,3
Sardegna	2,3	3,1	3,1	3,3	3,8	3,6	4,2	15,1
Italia	2,9	3,4	3,9	4,1	4,6	4,6	5,2	13,2
Nord	2,9	3,4	4,0	4,2	4,5	4,3	4,7	10,3
Centro	3,3	3,8	4,3	4,7	5,3	5,4	6,2	14,2
Sud e Isole	2,6	3,2	3,5	3,7	4,3	4,6	5,4	16,4

Bibliografia di riferimento

- Burnett AL, Nehra A, Breau 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.

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 16,2 a 20,9 DDD/1000 abitanti *die* (Figura 2.6.13a) registrando un aumento annuale medio del 4,3%, con un corrispondente aumento del costo medio per DDD da 1,69 euro a 1,95 euro. La spesa *pro capite* 2021 è stata pari a 14,85 euro con un aumento di quasi il 4,1% rispetto all'anno precedente, mentre i consumi rimangono pressoché stabili attestandosi a 20,9 DDD/1000 abitanti *die* (Tabella 2.6.13a). Paracetamolo da solo o in associazione e i FANS tradizionali, che secondo le principali raccomandazioni possono essere utilizzati come terapia sintomatica nei pazienti con COVID-19 a livello domiciliare in caso di febbre o dolori muscolari, rappresentano il 90% dei consumi dell'intera categoria. Per tali motivi già nel 2020 si è osservato un importante aumento di utilizzo di queste categorie (rispettivamente +16,9% e +10,2%), tale andamento si

mantiene nel 2021 per i FANS tradizionali (+5,0%) mentre per il paracetamolo da solo o in associazione si registra una riduzione del 3,4%. Il paracetamolo da solo o in associazione occupa il primo posto in termini di spesa con 7,97 euro *pro capite* e di consumi con 11,3 DDD/1000 abitanti *die*. L'ibuprofene è il secondo principio attivo per consumi (2,8 DDD/1000 abitanti *die*) e per spesa (2,82 euro), inoltre è il farmaco con il più alto costo per giornata di terapia con 2,79 euro, in aumento del 3,8% rispetto al 2020. Per quanto riguarda il ketoprofene si conferma, anche nel 2021, un aumento dell'acquisto a carico del cittadino (+12,4% DDD/1000 abitanti *die*). Considerando invece i consumi a livello regionale, si può notare come nelle macroaree del Nord e del Sud e Isole vi siano consumi maggiori rispetto alla media nazionale (22,8 e 24,7 DDD) con un andamento opposto nella variazione rispetto all'anno precedente (Nord: -2,9% e Sud e Isole: +1,6%) (Tabella 2.6.13b). Nel dettaglio si passa da 13,8 DDD della Sicilia a 26,0 della Valle d' Aosta, le Marche con +11,5% sono la regione con la più alta variazione dei consumi rispetto all'anno precedente, mentre la Valle d'Aosta registra le contrazioni maggiori (-13,2%).

Figura 2.6.13a FANS e antipiretici, andamento temporale 2015-2021 del consumo e del costo medio DDD

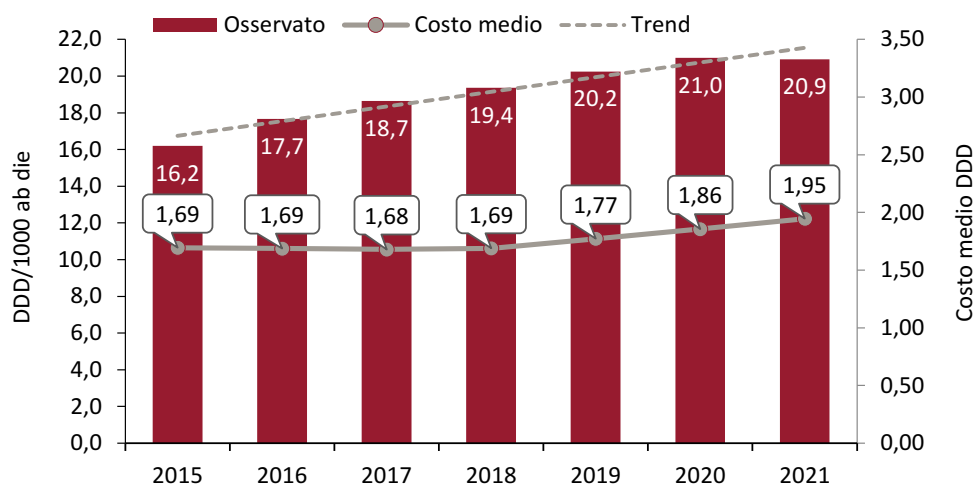


Tabella 2.6.13a FANS e antipiretici, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 abitanti *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2015-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 15-21	DDD/1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 15-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Paracetamolo da solo e in associazione	7,97	1,1	9,0	11,3	-3,4	6,1	1,93	4,9
FANS tradizionali	5,48	10,0	6,3	7,6	5,0	3,9	1,98	5,1
Altri antipiretici - acido salicilico e derivati	1,03	-0,5	-1,8	1,4	-5,5	-3,6	2,06	5,6
Altri antipiretici - pirazoloni	0,24	-5,8	-0,4	0,3	-12,3	-3,0	2,32	7,6
Altri antinfiammatori/antireumatici non steroidei	0,12	21,0	5,3	0,4	28,3	9,6	0,92	-5,4
Coxib	0,01	22,5	11,8	0,0	12,3	8,9	1,22	9,4
Oxicam	0,00	-25,4	-10,5	0,0	-29,3	-9,9	0,88	5,8
FANS e antipiretici	14,85	4,1	6,8	20,9	-0,4	4,3	1,95	4,8
paracetamolo	7,20	5,1	11,8	10,1	0,6	8,7	1,95	4,8
ibuprofene	2,82	11,7	4,4	2,8	7,9	3,8	2,79	3,8
ketoprofene	1,11	14,9	13,9	1,6	12,4	13,1	1,94	2,5
acido acetilsalicilico/ acido ascorbico	0,81	-3,8	-1,5	1,1	-8,0	-3,2	1,97	4,9
diclofenac	0,56	10,4	9,0	0,8	6,2	7,0	2,02	4,2
naproxene	0,38	1,8	9,6	0,8	-1,4	7,4	1,24	3,5
paracetamolo/acido ascorbico/fenilefrina	0,25	-36,8	-9,5	0,3	-38,4	-10,9	2,47	2,9
acido acetilsalicilico	0,21	14,6	-2,8	0,2	8,9	-5,1	2,52	5,4
ketorolac	0,20	9,9	7,7	0,2	8,1	7,0	2,43	2,0
propifenazone butalbital/cafeina	0,17	0,1	2,3	0,2	-8,2	-1,3	2,30	9,3

Tabella 2.6.13b FANS e antipiretici, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti *die* pesate: confronto 2015-2021

Regione	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Δ % 21-20
Piemonte	18,8	21,8	22,4	23,3	22,8	24,3	22,4	-7,6
Valle d'Aosta	23,5	27,6	28,8	29,4	28,5	30,0	26,0	-13,2
Lombardia	17,1	19,1	21,7	22,2	22,7	23,7	22,6	-4,3
PA Bolzano	20,5	20,4	20,8	21,3	21,3	20,1	20,2	0,2
PA Trento	21,0	21,2	21,7	22,7	22,2	21,5	20,6	-4,0
Veneto	19,7	20,6	23,3	23,6	24,0	23,5	23,2	-1,2
Friuli VG	18,3	20,1	21,7	22,3	22,2	22,8	22,7	-0,5
Liguria	18,3	21,6	22,0	23,0	23,6	23,4	23,2	-0,8
Emilia R.	20,1	20,8	21,5	21,3	22,6	22,7	23,1	2,0
Toscana	15,2	16,0	16,6	17,4	18,1	19,2	19,8	3,3
Umbria	15,3	15,7	15,5	15,6	15,8	20,6	22,5	9,2
Marche	11,8	12,7	12,2	12,6	13,3	16,5	18,4	11,5
Lazio	15,1	16,0	17,5	19,1	21,2	20,6	20,5	-0,8
Abruzzo	15,4	15,9	15,8	16,6	18,4	17,8	17,7	-0,5
Molise	11,8	13,4	13,5	14,3	15,1	14,8	14,7	-0,3
Campania	16,2	17,4	16,8	17,7	19,3	23,1	24,7	6,9
Puglia	14,9	16,2	15,9	16,7	18,8	18,7	18,6	-0,5
Basilicata	13,8	16,0	16,0	16,4	18,0	17,0	17,5	2,4
Calabria	11,8	13,6	14,1	14,9	15,5	16,0	17,3	8,2
Sicilia	10,1	11,4	12,1	12,9	13,4	14,2	13,8	-3,0
Sardegna	14,7	17,4	18,0	18,9	19,8	18,0	17,8	-1,1
Italia	16,2	17,7	18,7	19,4	20,2	21,0	20,9	-0,4
Nord	18,6	20,4	22,1	22,6	22,9	23,4	22,8	-2,9
Centro	14,7	15,6	16,3	17,4	18,8	19,6	20,1	2,6
Sud e Isole	18,1	19,8	20,3	21,5	23,4	24,3	24,7	1,6

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

Sezione 3

Consumi e spesa per classe terapeutica

**L'uso dei
Farmaci
in Italia**

Rapporto Nazionale
Anno 2021

Dati generali di consumo e spesa per gruppi ATC

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 2021 la spesa farmaceutica a carico del SSN *pro capite* è stata pari a 396,81 euro, in aumento del 2,8% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.1). Questo andamento è stato determinato principalmente dall'aumento della spesa per le strutture sanitarie pubbliche (233,53 euro; +4,8%) mentre la spesa per i farmaci di classe A dell'assistenza convenzionata è rimasta pressoché stabile (163,28 euro; +0,2%).

Nel complesso l'incremento di maggiore rilevanza, in termini di spesa a carico del SSN, è relativo a dermatologici (+32,2%) e agli organi di senso (+11,8%), con valori *pro capite* rispettivamente pari a 3,35 e 6,74 euro. Al contrario la riduzione più marcata si rileva per preparati ormonali sistemici esclusi ormoni sessuali (-7,6%) e per antimicrobici per uso sistemico (-5,5%). Tra le categorie a maggior spesa va evidenziato l'aumento per i farmaci dell'apparato gastrointestinale (+7,2%) e per gli antineoplastici e immunomodulatori (+4,5%), in costante aumento negli ultimi quattro anni (Figura 3.1).

Per quanto riguarda i consumi (Tabella 3.2), i farmaci dell'apparato cardiovascolare rappresentano il numero di dosi consumate più elevato (503,6 DDD/1000 abitanti *die*), stabili rispetto all'anno precedente, che rappresentano il 38,5% di tutte le DDD consumate. Seguono i farmaci dell'apparato gastrointestinale e sul metabolismo (318,3 DDD/1000 abitanti *die*; in aumento del 10,1%; Figura 3.2), del sangue e organi emopoietici (140,2 DDD/1000 abitanti *die*; +2,6%) e del sistema nervoso centrale (95,4 DDD/1000 abitanti *die*; +1,2%).

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 6,1 miliardi, un'incidenza del 20,2% sulla spesa farmaceutica totale e un valore *pro capite* di 111,98 euro. Come atteso per questa categoria, la maggior quota di spesa (94,8%) si riferisce all'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche. I farmaci dell'apparato gastrointestinale incidono per il 13,5% sulla spesa totale e rappresentano la categoria, in valori assoluti, maggiormente acquistata privatamente sia per quanto riguarda i farmaci di classe A (305 milioni di euro), che nel caso dell'automedicazione (647 milioni di euro). I medicinali del sistema nervoso centrale presentano il valore di spesa assoluto più alto dei farmaci di classe C venduti con ricetta (1,01 miliardi di euro) e rappresentano infatti il 34,2% della spesa totale in questa fascia di rimborsabilità. Per quanto riguarda invece gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche il 43,8% pari a 5,8 miliardi di euro si riferisce agli antineoplastici e immunomodulatori, mentre tra i farmaci di classe A il 28,8% è relativo a farmaci cardiovascolari per una spesa complessiva di 2,9 miliardi di euro.

I farmaci di classe A acquistati privatamente dal cittadino (Tabella 3.4) a maggior consumo sono quelli del sistema cardiovascolare (32,8 DDD/1000 abitanti *die*), per i farmaci di classe C con ricetta sono quelli che agiscono sul sistema nervoso centrale (64,2 DDD/1000 abitanti *die*), mentre per quelli di automedicazione i primi per consumo sono i farmaci

dell'apparato gastrointestinale (31,4 DDD/1000 abitanti *die*). I farmaci del sangue e organi emopoietici (50,6 DDD) sono la categoria a maggior consumo a livello delle strutture sanitarie pubbliche mentre i farmaci cardiovascolari con 486,9 DDD (48,0% del totale) sono quelli a maggior utilizzo in classe A.

Nella Figura 3.2 viene presentato l'andamento dei consumi nel periodo 2017-2021 per il livello ATC, dove non si evidenziano particolari variazioni ad eccezione dei farmaci gastrointestinali che nel 2021 si riportano quasi agli stessi livelli del 2019 dopo la diminuzione avvenuta nel 2020.

La Tabella 3.5 mostra la distribuzione della spesa convenzionata lorda *pro capite* dei farmaci di classe A, stratificata per Regione e area geografica. Nel complesso, rispetto al valore nazionale di 163,3 euro, le Regioni del Nord e del Centro registrano valori più bassi, rispettivamente di 149,0 e 162,1 euro, mentre le Regioni del Sud un valore più elevato, pari a 184,6 euro (+13% rispetto alla media nazionale). La maggiore variabilità, evidenziata dal coefficiente di variazione, si osserva per l'ATC "Vari" (130%), in cui la spesa *pro capite* passa da un valore di 0,48 euro in Calabria a uno di 0,01 in Piemonte. Le Regioni del Nord mostrano mediamente valori maggiori (0,18 euro), rispetto a quelle del Sud (0,13 euro) e del Centro (0,06 euro). Anche per i farmaci dell'ATC "Sangue ed organi emopoietici" si osserva una grande variabilità (CV 56%), i valori di spesa, infatti, oscillano dai 12,7 euro del Lazio ai 2,2 euro della Liguria. I farmaci del sistema cardiovascolare registrano in tutte le Regioni la maggior proporzione di spesa convenzionata, seguiti dai farmaci del sistema nervoso centrale e in misura minore da quelli respiratori. Le maggiori differenze tra Regioni si rilevano per i farmaci del sangue, probabilmente attribuibile al diverso ricorso a modalità alternative di erogazione dei farmaci (e.g distribuzione diretta e per conto).

L'andamento dei consumi (Tabella 3.6) mostra un maggior utilizzo dei farmaci al Sud (1.242,6 DDD/1000 abitanti *die*) e al Centro (1.149,9 DDD/1000 abitanti *die*) rispetto al Nord (1.049,8 DDD/1000 abitanti *die*) e conferma la maggiore variabilità per l'ATC "Vari" (CV 91%), che tuttavia presenta valori di DDD/1000 abitanti *die* molto bassi. Segue l'ATC "antimicrobici ad uso sistemico" (CV 28%), per il quale si osserva il valore più alto in Campania (19,2 DDD/1000 abitanti *die*) e quello più basso nella PA di Bolzano (6,1 DDD/1000 ab *die*). Le prime tre categorie a maggior consumo (ATC A, B e C) tengono conto in tutte le regioni di oltre il 70% delle dosi.

La Tabella 3.7 mostra l'andamento regionale della spesa *pro capite* dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche per il livello ATC. In generale le Regioni del Centro e del Sud mostrano una spesa *pro capite* maggiore, rispettivamente di 241,5 euro e 250,2 euro, in confronto a quelle del Nord (218,5 euro). I farmaci della categoria "Vari", quelli dell'apparato muscolo-scheletrico e i farmaci respiratori registrano la maggiore variabilità regionale (CV 32%). I valori di spesa *pro capite* dei "Vari" vanno dai 13,3 euro della Sardegna ai 4,4 euro della PA di Trento, da un massimo di 5 euro nelle Marche a un minimo di 1 euro in Valle d'Aosta per ATC M e per ATC R si passa da valori di 11,8 euro della Basilicata a 4,1 per Valle d'Aosta e Molise. La categoria antineoplastici e immunomodulatori rappresenta, in quasi tutte le Regioni, circa metà della spesa delle strutture sanitarie pubbliche.

Analizzando i consumi (Tabella 3.8) invece, la maggiore eterogeneità tra le Regioni si osserva per i farmaci genito-urinari (CV 89%), in cui la differenza tra valore massimo (9,6

DDD/1000 abitanti *die* dell'Emilia Romagna) e il valore minimo (0,6 DDD/1000 abitanti *die* del Molise) è pari a 9 DDD. La categoria dei farmaci respiratori (ATC R) registra un CV del 53% con valore massimo pari a 5,1 DDD in Emilia Romagna e minimo in Molise con 0,8 DDD/1000 abitanti *die*. La categoria a maggior consumo in tutte le Regioni è l'ATC B con valori compresi tra il 14% e il 45% che, insieme all'ATC A e N, occupa oltre il 60% dei consumi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche in tutte le Regioni.

La Tabella 3.9 presenta, per ciascuna categoria ATC al I livello, i sottogruppi terapeutici in ordine decrescente di spesa convenzionata, fino al valore di spesa *pro capite* di 0,10 euro. Vengono fornite 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 oltre all'effetto mix (Tabella 3.9 e Figura 3.7). Per i farmaci di classe A erogati in regime di assistenza convenzionata si evidenziano, rispetto al 2020, riduzioni di spesa (-0,5%), di prezzi (-0,4%), di costo medio DDD (-2,6%) e lo scostamento verso specialità medicinali meno costose (effetto mix: -2,2%), mentre il consumo aumenta del 2,2%. È possibile osservare, tuttavia, profonde diversità tra le categorie terapeutiche. Per quanto riguarda i farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare la stabilità della spesa è stata determinata da un effetto mix positivo (+1,2%) e un aumento del costo medio per DDD (+0,8%) controbilanciati sia una riduzione dei consumi (-0,5%) che dei prezzi (-0,4%). Per i farmaci ad azione sull'apparato gastrointestinale nonostante uno spostamento verso specialità medicinali meno costose (effetto mix: -6,4%) si registra un aumento della spesa del 2,9% dovuto ad una crescita dei consumi (+9,9%). La riduzione maggiore in termini di spesa (-6,5%) è stata quella dei farmaci dell'apparato respiratorio per l'effetto combinato della riduzione delle DDD (-5,7%) e dei prezzi (-1,2%) e da un ricorso a specialità più costose (+0,4%). Analizzando le singole categorie terapeutiche, il valore più alto di spesa *pro capite* è quello degli inibitori di pompa acida (11,48 euro), con un effetto mix negativo del 4,1% e un aumento dei consumi del 3,8%, seguito dalle statine (inibitori dell'HMG-CoA reduttasi) con 8,14 euro, con tutti gli indicatori stabili rispetto al 2020. I farmaci adrenergici associati a corticosteroidi o altri, esclusi gli anticolinergici (7,81 euro) appartenenti ai farmaci per il sistema respiratorio, mostrano una riduzione di tutti gli indicatori (spesa: -8,2%, DDD: -5,5%, prezzi: -2,1%, effetto mix: -0,8%).

I consumi maggiori, oltre alla vitamina D e analoghi (142,5 DDD), sono attribuibili per lo più ai farmaci cardiovascolari, in particolare ACE-inibitori non associati (82,4 DDD/1000 abitanti *die*), inibitori della HMG-CoA reduttasi (81,7 DDD/1000 abitanti *die*), seguiti dagli inibitori di pompa acida (76,2 DDD/1000 abitanti) e dagli antiaggreganti piastrinici (60,9 DDD/1000 abitanti *die*). L'andamento della spesa della vitamina D (+20,8%) è interamente dovuto all'aumento dei consumi (+20,4%), mentre gli inibitori di pompa acida hanno una spesa stabile controbilanciato da un effetto mix negativo (-4,1%) e da un incremento dei consumi (+3,8%). Gli analoghi del recettore GLP-1 la cui spesa aumenta del 53,3% per effetto di un incremento dei consumi del 35,6% e di un maggior ricorso a specialità più costose (effetto mix: +11,9%).

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 ciascuna categoria, rispettivamente

pari a 73,2% e 63,4%. Analizzando i consumi invece, oltre all'idrossiclorochina, che rappresenta l'87,4% delle dosi per l'intera categoria, il 58,7% dei consumi per la categoria degli ormoni sistemici, esclusi gli ormoni sessuali e le insuline, è relativo alla levotiroxina, e il 50,2% 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 37,7% della spesa totale di classe A-SSN, pari a un valore assoluto di 3.647,5 milioni. Nel complesso, undici appartengono alla categoria dei farmaci attivi sull'apparato cardiovascolare e sono rappresentati principalmente da atorvastatina (273,7 milioni), bisoprololo (160,9 milioni), omega-3 (123,4 milioni, passando dal 13esimo rango nel 2020 all'11esimo nel 2021) e ramipril (119,6 milioni); altri dieci appartengono alla categoria dei farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo: pantoprazolo (260,5 milioni), colecalciferolo (246,9 milioni), lansoprazolo (135,6 milioni), esomeprazolo (132,2 milioni) e omeprazolo (131,9 milioni). L'associazione olmesartan/amlodipina (da 36° a 29°), ezetimibe (da 25° a 19°) e rosuvastatina (da 29° a 24°) sono le sostanze con la maggiore variazione di rango rispetto al 2020.

La Tabella 3.12 mostra l'andamento regionale dei ranghi per i primi 30 principi attivi dove si osserva che il colecalciferolo in Toscana occupa il 12° rango ed è tra i primi 3 in quasi tutte le altre Regioni. L'enoxxaparina, 10° principio attivo a maggior spesa, è oltre il 300° posto in Piemonte, PA di Trento, Emilia Romagna e Marche (Regioni in cui è prevalentemente erogato in distribuzione diretta) mentre è al secondo posto nel Lazio e al terzo in Lombardia e PA di Bolzano dove invece è maggiormente erogato attraverso l'assistenza convenzionata.

Nel 2021 i farmaci a maggior costo medio per giornata di terapia nel canale della farmaceutica convenzionata sono teriparatide (15,65 euro; in riduzione del 6,6% rispetto al 2020), seguito da ceftriaxone (11,99 euro) e ciclosporina (8,12 euro; Tabella 3.13). Nessun principio attivo rileva aumenti significativi ad eccezione della triplice associazione vilanterolo/fluticasone furoato/umeclidinio il cui costo medio è aumentato del 5,3% rispetto all'anno precedente attestando a 2,83 euro. La dulaglutide, un analogo del GLP-1, è la sostanza che registra la maggior variazione di spesa rispetto al 2020 (+40,6%), seguita da tre associazioni che registrano un incremento superiore al 30%: glicopirronio/beclometasone/formoterolo, ezetimibe/rosuvastatina, e vilanterolo/fluticasone fluroato/umeclidinio (Tabella 3.14).

L'associazione salmeterolo e fluticasone (-29,2%), teriparatide (-26%), ceftriaxone (-11,7%) e tiotropio (-10%) sono le prime quattro sostanze a maggior variazione di spesa convenzionata tra il 2021 e il 2020 (Tabella 3.15). Il colecalciferolo con 140 DDD rappresenta il 12,4% del consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN, il ramipril con meno della metà delle DDD (62,4) è la seconda molecola a maggior consumo, seguita da atorvastatina (50,2 DDD) e acido acetilsalicilico (45 DDD). Le prime trenta sostanze tengono conto di oltre il 58% del consumo totale (Tabella 3.16).

La Tabella 3.17 rappresenta i ranghi regionali dei primi 30 principi attivi per consumo presenti nel canale dell'assistenza farmaceutica convenzionata. Delle prime 5 molecole colecalciferolo, ramipril, atorvastatina, acido acetilsalicilico e amlodipina, non emergono particolari differenze di rango tra le Regioni.

La Tabella 3.18 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. Vengono fornite 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 oltre all'effetto mix.

Nel 2021 la spesa *pro capite* per i farmaci acquistati direttamente dalle strutture pubbliche è stata pari a 233,53 euro, in aumento del 4,1% rispetto all'anno precedente. Si evidenzia una riduzione dei consumi (-0,7%) e dei prezzi (-5,4%), un aumento del costo medio per giornata di terapia (+4,8%) e uno spostamento verso specialità medicinali più costose (effetto mix: +10,8%). Per i farmaci antimicrobici ad uso sistemico si nota un decremento della spesa (-6,4%), del consumo (-9,5%) e dei prezzi (-12%) nonostante un utilizzo di farmaci a maggior costo (effetto mix: +17,6%) e un costo medio per DDD in aumento del +3,4% rispetto al 2020. Il valore dell'effetto mix della categoria può essere spiegato dall'andamento dell'effetto mix dei vaccini antinfluenzali (+70,8%), dei nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa (+111,2%) e dalle cefalosporine di terza generazione (+48,7%). È interessante notare come per i farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo l'aumento di spesa del 13% è quasi interamente attribuibile ad un ricorso a farmaci più costosi (effetto mix: +10%) mentre è più limitato l'incremento del consumo (+2,8%); per i farmaci del sistema cardiovascolare diminuiscono i consumi e i prezzi del -5,2% e -2,4% rispettivamente quindi l'aumento di spesa del 9,7% è imputabile esclusivamente all'effetto mix in aumento del 18,6% (Tabella 3.18). Tra le prime 4 categorie terapeutiche a maggior spesa, tra i farmaci antineoplastici e immunomodulatori, gli inibitori di PD-1/PDL-1 e gli inibitori dell'interleuchina registrano i più alti aumenti di spesa (rispettivamente del 20% e del 17,8%), mentre gli inibitori della poli (ADP-ribose) polimerasi (PARP; ATC L01XK), indicati nel carcinoma ovarico o mammario utilizzati in seconda linea in pazienti in stato tumorale avanzato o con mutazioni BRCA registrano variazioni di spesa del 92%.

Nella Tabella 3.19 sono presentati i principi attivi più prescritti per I livello ATC nelle strutture sanitarie pubbliche. Tra i farmaci a maggior impatto di spesa per categoria vanno segnalati: il dupilumab che rappresenta circa l'80% dei farmaci dermatologici, l'atovaquone (74,3% dei farmaci antiparassitari), aflibercept (43,4% degli organi di senso), nusinersen (34,7% dei farmaci del sistema muscolo-scheletrico).

Analizzando i primi trenta principi attivi a maggiore spesa, che nel loro complesso rappresentano il 31,4% della spesa totale effettuata dalle strutture sanitarie appare evidente come 19 molecole appartengano alla categoria ai farmaci antineoplastici e immunomodulatori, e 5 del sangue e organi emopoietici. Pembrolizumab e lenalidomide registrano i valori più alti, rispettivamente pari a 6,41 euro e 5,47 euro (Tabella 3.20), con ranghi invertiti rispetto al 2020. Seguono daratumumab con 4,07 euro, nivolumab con 3,70 euro e ibrutinib con 3,39 euro. Particolarmente interessante è l'andamento di remdesivir che passa dal 74° rango nel 2020 al 12° nel 2021, per l'ampio utilizzo per il trattamento dell'infezione da Sars-Cov-2 nel corso della pandemia da COVID-19. Dulaglutide, antidiabetico che viene somministrato settimanalmente, passa dal 44° al 18° rango; mentre dupilumab, anticorpo monoclonale indicato per il trattamento della dermatite atopica, passa dal 70° al 28° rango. Tra i primi 5 farmaci a maggior spesa non si

rilevano particolari differenze nei ranghi regionali ad eccezione del nivolumab che nella PA di Trento è al 43° posto e nella maggior parte delle altre regioni si colloca tra il 4° e il 5° (Tabella 3.21).

Analizzando i primi 30 principi attivi a maggiore variazione di spesa (Tabella 3.22), tredici appartengono alla categoria degli oncologici e immunosoppressori, sebbene gli aumenti maggiori siano riferiti all'associazione dolutegravir/lamivudina (>400%), utilizzato per il trattamento dell'HIV, al vaccino antinfluenzale (>250%) e al remdesivir e semaglutide (>150%), analogo del GLP-1 a singola somministrazione settimanale. Tra i farmaci a maggior riduzione di spesa (Tabella 3.23) ai primi posti si trovano bevacizumab (-57,5%), dolutegravir (-37,7%) e octocog-alfa (-29,7%). Agalsidasi alfa e imiglucerasi, utilizzati come terapia enzimatica rispettivamente per la malattia di Fabry e per la malattia di Gaucher, albutrepenonacog alfa, indicato nel trattamento e la profilassi del sanguinamento in pazienti con emofilia B e alglucosidasi acida umana indicato nella malattia di Pompe, sono i primi quattro principi attivi con un costo medio per DDD superiore a 1.000 euro (Tabella 3.24). Ben quattordici molecole appartengono alla categoria dei farmaci antineoplastici e immunomodulatori. Tra i farmaci a maggior consumo i primi cinque principi attivi, con più di 5 DDD, appartengono alla categoria sangue ed organi emopoietici: sodio cloruro (5,8 DDD), clopidogrel (5,8 DDD), enoxaparina (5,7 DDD), rivaroxaban (5,4 DDD) e cianocobalamina (5,0 DDD) (Tabella 3.25).

Tabella 3.1 Spesa *pro capite* SSN per I livello ATC in ordine decrescente di spesa: confronto 2021-2020

I livello ATC	Spesa <i>pro capite</i> A-SSN Assistenza convenzionata (a)	Δ % 21-20	Spesa <i>pro capite</i> Strutture sanitarie pubbliche (b)	Δ % 21-20	Spesa SSN (a+b)	Δ % 21-20
L	4,38	1,8	107,59	4,6	111,98	4,5
C	49,51	0,9	6,48	10,5	56,00	2,0
A	32,31	3,6	19,39	13,8	51,70	7,2
J	9,46	-4,9	32,77	-5,7	42,23	-5,5
B	7,61	-3,2	32,05	4,1	39,66	2,6
N	23,97	1,4	8,23	5,4	32,21	2,3
R	16,13	-5,9	6,24	31,3	22,37	2,2
M	5,18	3,1	3,82	3,0	9,00	3,1
H	3,82	-2,7	4,24	-11,5	8,06	-7,6
G	5,53	2,1	1,36	12,5	6,89	4,0
S	3,71	-4,7	3,03	41,9	6,74	11,8
V	0,14	-1,2	6,26	7,8	6,40	7,6
D	1,32	5,2	2,03	58,5	3,35	32,2
P	0,23	3,2	0,03	-31,5	0,25	-2,2
Totale	163,28	0,2	233,53	4,8	396,81	2,8

A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	H	Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	P	Antiparassitari
B	Sangue e organi emopoietici	J	Antimicrobici per uso sistemico	R	Sistema respiratorio
C	Sistema cardiovascolare	L	Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	S	Organi di senso
D	Dermatologici	M	Sistema muscolo-scheletrico	V	Vari
G	Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	N	Sistema nervoso centrale		

Tabella 3.2 Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) SSN per I livello ATC in ordine decrescente di consumo: confronto 2021-2020

I livello ATC	DDD/1000 ab <i>die</i> Assistenza convenzionata (a)	Δ % 21-20	DDD/1000 ab <i>die</i> Strutture pubbliche (b)	Δ % 21-20	DDD/1000 ab <i>die</i> SSN (a+b)	Δ % 21-20
C	486,89	0,4	16,68	-4,3	503,6	0,3
A	284,28	10,9	34,04	3,8	318,3	10,1
B	89,60	2,2	50,56	3,2	140,2	2,6
N	68,91	1,6	26,53	0,2	95,4	1,2
G	43,67	3,9	2,47	12,8	46,1	4,4
R	39,84	-4,8	1,98	-7,4	41,8	-4,9
M	37,61	3,5	5,56	7,4	43,2	4,0
H	36,79	2,6	4,69	-15,3	41,5	0,2
S	20,86	0,2	2,05	0,5	22,9	0,3
J	12,40	-4,1	5,74	-8,6	18,2	-5,6
L	6,30	-0,8	11,12	5,1	17,4	2,9
D	4,98	8,1	8,91	-11,7	13,9	-5,5
V	0,10	-2,3	3,17	1,8	3,3	1,7
P	1,00	0,0	0,01	-96,9	1,0	-17,1
Totale	1133,23	3,2	173,52	0,3	1306,8	2,8

Tabella 3.3 Composizione della spesa farmaceutica 2021 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		Automedicazione SOP e OTC		Strutture Pubbliche [§]		Totale €°
	€°	%*	€°	%*	€°	%*	€°	%*	€°	%*	
L	252	4,1	49	0,8	19	0,3	-	-	5.786	94,8	6.106
A	1.967	48,2	305	7,5	226	5,5	647	15,9	932	22,9	4.077
J	755	20,9	143	4,0	78	2,2	-	-	2.639	73,0	3.615
C	2.872	81,1	186	5,3	41	1,2	134	3,8	309	8,7	3.542
N	1.399	42,2	168	5,1	1.049	31,7	257	7,8	441	13,3	3.314
B	476	19,6	163	6,7	81	3,3	4	0,2	1.702	70,2	2.426
R	1.008	51,4	135	6,9	164	8,4	420	21,4	234	11,9	1.961
M	328	23,4	157	11,2	209	14,9	499	35,6	209	14,9	1.402
G	348	29,3	40	3,4	640	53,9	68	5,7	92	7,7	1.188
S	235	31,6	14	1,9	223	30,0	84	11,3	187	25,2	743
D	78	11,3	26	3,8	263	38,0	275	39,7	50	7,2	692
H	248	38,3	72	11,1	42	6,5	-	-	286	44,1	648
V	9	1,9	83	17,8	29	6,2	-	-	344	74,0	465
P	14	53,8	4	15,4	3	11,5	3	11,5	2	7,7	26
Totale	9.989	33,1	1.544	5,1	3.066	10,2	2.392	7,9	13.215	43,7	30.206

[^] 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*) 2021, 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	486,9	89,2	32,8	6,0	1,5	0,3	7,9	1,4	16,7	3,1	545,8
A	284,3	74,8	23,3	6,1	7,1	1,9	31,4	8,3	34,0	9,0	380,1
B	89,6	46,0	20,0	10,3	34,4	17,7	0,1	0,1	50,6	26,0	194,7
N	68,9	39,9	6,9	4,0	64,2	37,1	6,3	3,6	26,5	15,3	172,8
R	43,7	47,9	10,3	11,3	12,5	13,7	22,3	24,4	2,5	2,7	91,2
M	39,8	45,5	21,5	24,6	3,2	3,7	21,0	24,0	2,0	2,3	87,5
G	37,6	45,3	3,5	4,2	34,3	41,3	2,1	2,5	5,6	6,7	83,1
H	20,9	34,4	3,4	5,6	17,3	28,5	17,0	28,0	2,1	3,4	60,6
D	36,8	67,8	11,0	20,3	1,8	3,3	-	-	4,7	8,6	54,3
S	12,4	29,2	1,8	4,2	12,4	29,2	10,1	23,8	5,7	13,5	42,4
J	6,3	26,0	4,1	16,9	2,7	11,1	-	-	11,1	45,9	24,2
L	5,0	34,4	0,5	3,5	0,1	0,7	-	-	8,9	61,5	14,5
V	0,1	2,3	0,1	2,3	0,9	21,1	-	-	3,2	74,2	4,3
P	1,0	82,6	0,2	16,5	-	-	-	-	0,0	0,8	1,2
Totale	1133,2	64,5	139,5	7,9	192,4	11,0	118,2	6,7	173,5	9,9	1756,9

* calcolata sulla categoria

Fonte: OsMed e Tracciabilità del farmaco

Figura 3.1 Andamento della spesa *pro capite* di classe A-SSN e strutture pubbliche nel periodo 2017-2021 per I livello ATC

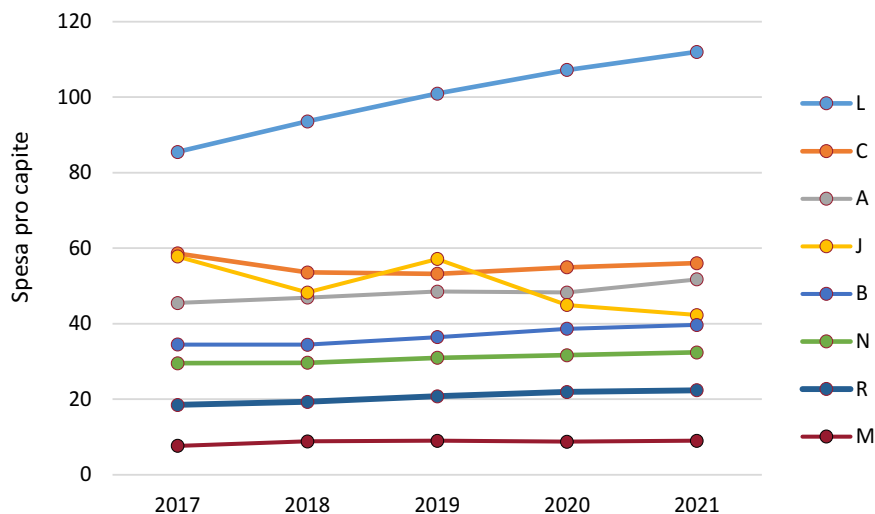


Figura 3.2 Andamento dei consumi di classe A-SSN e strutture pubbliche nel periodo 2017-2021 per I livello ATC

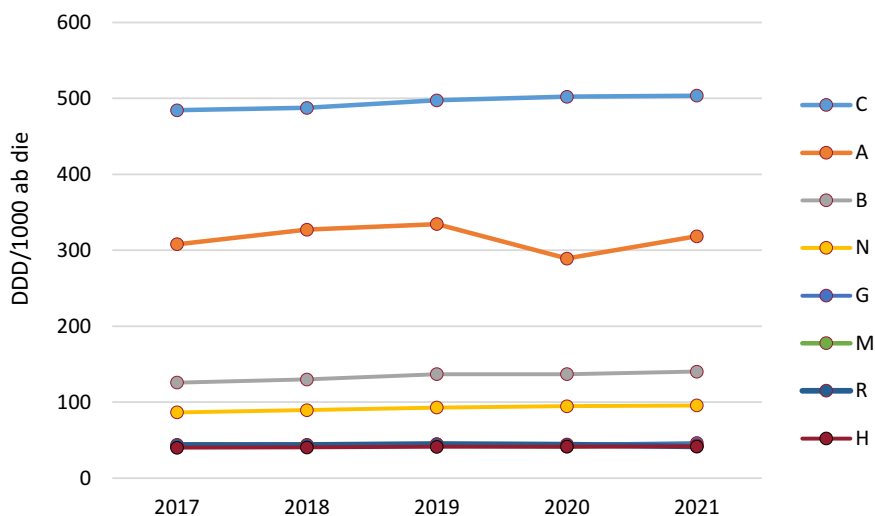


Tabella 3.5 Distribuzione regionale per il livello ATC della spesa convenzionata lorda *pro capite* (su popolazione pesata) per i farmaci di classe A-SSN: anno 2021 (Tabella e Figura)

Regione	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Totale
Piemonte	25,1	2,8	43,0	1,2	5,0	3,5	7,0	4,3	4,1	23,6	0,2	14,2	4,1	0,0	138,1
Valle d'Aosta	24,8	2,4	37,2	1,1	5,2	3,1	6,3	3,6	4,2	23,4	0,2	14,5	3,5	0,0	129,6
Lombardia	41,8	12,6	46,5	1,1	5,8	3,8	7,5	6,9	4,0	28,3	0,3	15,2	3,1	0,5	177,4
PA Bolzano	17,0	5,8	32,7	0,9	3,7	3,0	4,0	3,6	3,2	24,6	0,2	12,0	2,6	0,0	113,4
PA Trento	26,4	5,2	38,8	1,4	5,0	3,6	6,9	4,6	4,3	23,0	0,3	14,6	2,8	0,0	136,8
Veneto	22,3	2,7	44,4	1,2	4,8	3,3	5,9	4,3	3,9	21,6	0,3	13,0	3,3	0,0	130,8
Friuli VG	26,0	5,5	45,4	1,3	4,6	3,6	5,5	4,8	4,5	24,2	0,3	13,2	4,1	0,1	143,1
Liguria	28,7	2,2	42,6	1,2	5,4	2,9	6,5	4,3	4,1	25,1	0,1	16,3	4,0	0,0	143,2
Emilia R.	21,6	3,3	46,5	1,2	5,5	2,6	6,1	1,1	3,9	16,7	0,3	13,1	4,7	0,0	126,8
Toscana	22,5	4,3	42,6	1,3	5,0	3,9	7,1	0,6	4,0	22,2	0,3	16,1	4,7	0,0	134,7
Umbria	29,8	4,3	53,7	1,1	6,0	4,6	9,4	4,5	4,8	25,2	0,3	15,3	4,5	0,1	163,7
Marche	26,7	3,2	52,7	1,1	6,3	4,3	10,1	4,4	5,3	23,6	0,2	14,6	5,2	0,0	157,8
Lazio	33,1	12,7	53,9	1,3	5,7	4,9	11,1	4,6	6,2	25,3	0,2	18,5	3,9	0,1	181,6
Abruzzo	32,8	10,9	51,9	1,2	5,7	4,8	11,4	4,6	6,5	29,2	0,2	15,1	4,6	0,2	179,2
Molise	32,3	5,2	52,5	1,2	5,4	3,7	11,2	4,6	6,2	21,9	0,1	13,5	3,0	0,1	160,8
Campania	44,1	8,9	59,5	1,9	6,0	4,2	16,1	4,7	6,6	22,0	0,2	22,3	3,4	0,1	199,9
Puglia	35,0	10,7	55,6	1,3	6,0	4,3	13,2	4,6	7,5	25,3	0,1	17,9	3,3	0,0	184,9
Basilicata	40,5	10,3	54,5	1,5	6,4	4,4	11,4	4,4	7,2	24,1	0,1	18,3	3,7	0,1	186,8
Calabria	37,8	11,0	56,4	1,5	5,8	3,8	15,1	4,9	7,3	23,5	0,2	16,4	3,5	0,5	187,8
Sicilia	35,8	7,5	55,8	1,4	5,6	3,8	12,1	4,2	6,4	22,6	0,2	16,5	3,1	0,1	175,0
Sardegna	33,6	4,2	48,7	1,5	5,4	3,6	9,6	5,1	6,7	27,3	0,2	17,5	3,4	0,1	167,0
Italia	32,3	7,6	49,5	1,3	5,5	3,8	9,5	4,4	5,2	24,0	0,2	16,1	3,7	0,1	163,3
Nord	30,1	6,5	44,9	1,2	5,3	3,4	6,7	4,7	4,0	23,9	0,3	14,2	3,6	0,2	149,0
Centro	28,6	8,1	50,1	1,3	5,6	4,4	9,5	3,3	5,3	24,1	0,3	17,0	4,4	0,1	162,1
Sud e Isole	37,8	8,9	55,8	1,5	5,8	4,1	13,4	4,6	6,8	23,9	0,2	18,3	3,4	0,1	184,6

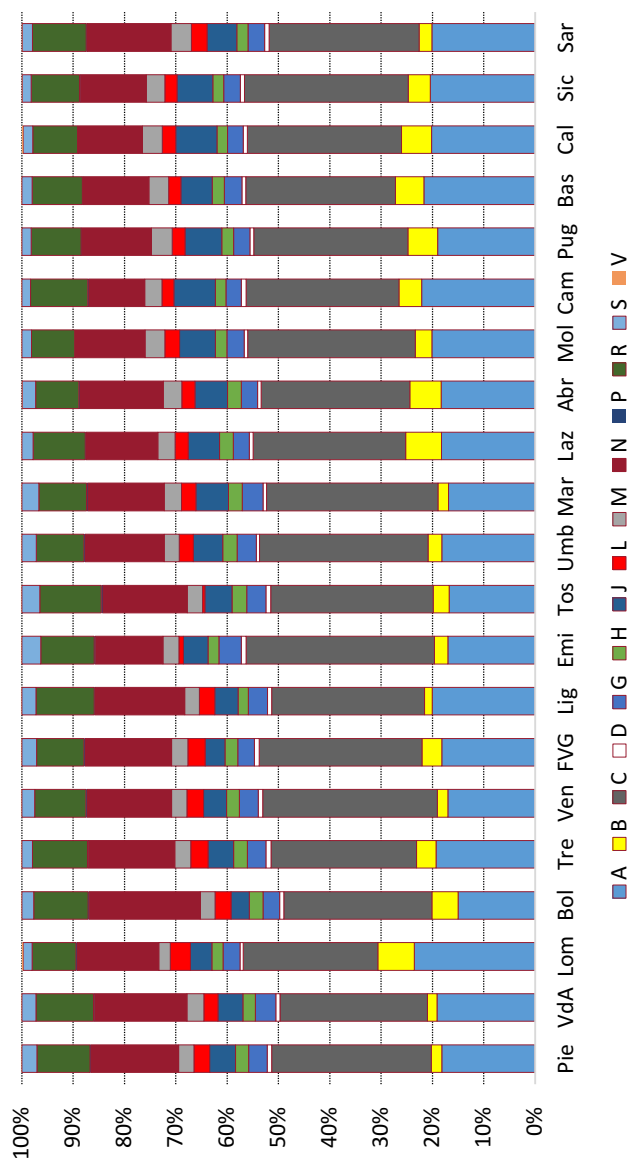


Tabella 3.6 Distribuzione regionale per il livello ATC delle DDD/1000 abitanti *die* (su popolazione pesata) in regime di assistenza convenzionata per i farmaci di classe A-SSN: anno 2021 (Tabella e Figura)

Regione	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Totale
Piemonte	240,1	82,9	449,5	4,1	40,7	34,7	9,6	6,5	32,1	73,5	1,0	33,6	23,1	0,0	1031,4
Valle d'Aosta	238,4	65,0	374,6	3,6	38,8	30,4	8,9	5,5	32,1	64,8	1,0	34,7	19,2	0,0	917,0
Lombardia	301,6	78,2	455,0	3,6	40,3	27,0	9,9	8,5	27,3	71,9	1,2	35,7	17,2	0,3	1077,7
PA Bolzano	196,2	56,4	353,5	3,5	29,8	28,6	6,1	5,8	23,1	74,5	0,8	27,4	15,8	0,0	821,4
PA Trento	265,0	100,5	417,8	5,1	40,5	42,5	10,4	7,1	31,5	66,4	1,1	39,6	16,4	0,0	1043,8
Veneto	251,8	54,4	466,6	4,3	38,3	30,9	8,7	6,8	27,5	62,5	1,1	31,4	18,8	0,0	1003,1
Friuli VG	263,9	83,1	486,6	4,7	37,2	37,6	8,9	7,7	34,5	59,5	1,3	32,2	23,1	0,1	1080,4
Liguria	260,5	55,4	415,5	3,9	43,5	21,7	8,7	6,4	28,2	79,3	0,6	39,0	20,7	0,0	983,5
Emilia R.	240,5	100,8	501,7	4,5	44,1	40,8	9,7	2,6	31,2	65,0	1,1	34,1	27,2	0,0	1103,3
Toscana	225,9	101,2	479,7	4,6	42,1	42,7	10,5	1,3	33,2	84,3	1,3	38,5	26,3	0,0	1091,7
Umbria	252,6	91,2	590,6	4,2	48,4	46,8	13,5	7,0	38,4	79,7	1,3	36,1	24,5	0,1	1234,5
Marche	227,0	88,2	505,6	3,8	51,4	41,9	13,4	6,5	42,4	71,6	1,0	32,7	30,1	0,1	1115,6
Lazio	276,0	114,3	498,9	5,1	46,4	44,2	14,1	6,9	43,8	67,4	1,1	45,2	21,9	0,1	1185,2
Abruzzo	289,4	116,0	476,9	4,8	45,4	42,5	15,2	6,5	49,2	75,9	0,9	36,9	26,2	0,2	1186,0
Molise	299,9	99,4	478,6	5,0	41,5	45,3	14,0	6,2	47,1	62,7	0,6	33,6	16,0	0,1	1150,0
Campania	401,8	86,1	542,2	8,5	48,5	36,3	19,2	6,2	46,9	60,3	0,8	59,2	18,2	0,1	1334,3
Puglia	321,0	112,5	512,7	5,3	48,6	45,6	16,5	6,7	54,2	65,5	0,6	47,1	19,1	0,1	1255,6
Basilicata	331,8	111,6	498,2	6,1	50,9	45,1	15,2	6,3	52,5	66,1	0,6	43,8	20,9	0,1	1249,1
Calabria	295,7	114,8	509,8	6,3	45,0	39,1	16,8	7,0	51,1	68,4	0,9	39,7	19,6	0,3	1214,3
Sicilia	288,0	89,9	529,4	6,3	45,4	36,1	15,5	6,0	44,0	61,9	0,9	42,0	17,6	0,1	1182,9
Sardegna	324,3	85,5	467,8	5,4	45,4	45,3	11,3	7,9	47,3	77,8	1,0	44,6	19,7	0,1	1183,4
Italia	284,3	89,6	486,9	5,0	43,7	36,8	12,4	6,3	37,6	68,9	1,0	39,8	20,9	0,1	1133,2
Nord	266,0	77,2	459,9	4,0	40,5	31,7	9,4	6,7	29,1	69,2	1,1	34,3	20,5	0,1	1049,8
Centro	251,8	104,9	500,5	4,7	45,8	43,6	12,8	5,0	39,8	74,3	1,1	40,8	24,6	0,1	1149,9
Sud e Isole	330,5	97,9	517,2	6,5	46,9	39,9	16,4	6,5	48,4	65,2	0,8	47,2	19,1	0,1	1242,6

Consumi e spesa per classe terapeutica

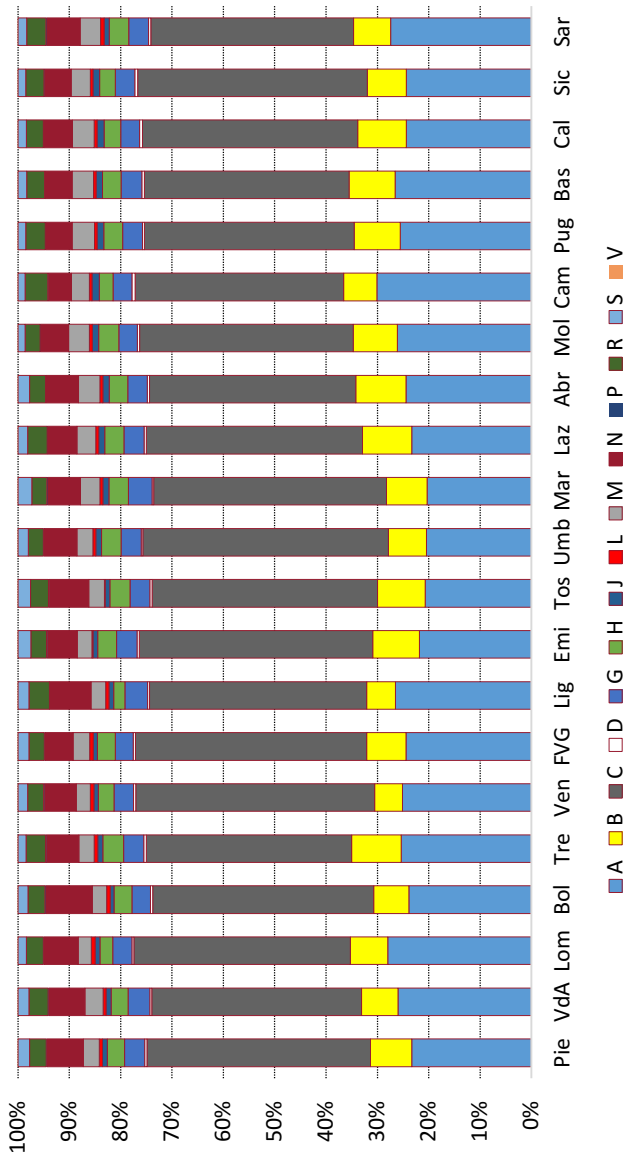


Tabella 3.7 Distribuzione regionale per il livello ATC della spesa *pro capite* (su popolazione pesata) dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: anno 2021 (Tabella e Figura)

Regione	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Totale
Piemonte	18,2	30,9	6,5	2,3	1,2	3,9	28,9	100,0	3,4	7,6	0,0	5,8	3,4	5,9	218,0
Valle d'Aosta	9,2	29,9	5,0	1,5	1,5	3,2	26,4	78,8	1,0	6,5	0,1	4,1	1,6	7,0	175,9
Lombardia	12,1	25,2	4,0	1,8	1,1	3,8	38,1	87,7	3,7	5,2	0,1	5,4	2,3	5,2	195,7
PA Bolzano	14,5	19,5	4,8	2,0	1,3	4,5	24,9	118,0	5,0	8,7	0,0	7,5	3,8	5,7	220,2
PA Trento	22,5	29,3	4,6	1,6	1,8	3,9	27,2	83,0	2,0	6,7	0,0	7,2	3,7	4,4	197,9
Veneto	19,6	27,9	5,3	1,9	1,2	4,5	31,9	101,7	4,5	8,4	0,0	5,1	3,3	5,8	221,2
Friuli VG	19,4	27,2	6,3	1,8	1,4	4,0	29,1	119,3	3,9	7,7	0,0	5,9	4,1	5,7	235,7
Liguria	15,5	35,9	7,3	1,7	0,8	4,1	36,1	109,0	3,7	9,4	0,0	5,8	4,0	5,0	238,2
Emilia R.	20,6	35,0	5,8	2,1	1,7	4,5	38,9	117,3	3,5	11,4	0,1	6,9	2,6	6,8	257,1
Toscana	16,8	33,3	6,8	2,1	1,5	4,4	35,0	111,5	3,5	10,0	0,0	6,2	2,9	6,8	240,8
Umbria	21,8	38,5	7,3	2,0	1,0	4,6	37,3	129,9	3,1	9,0	0,0	5,3	3,9	5,7	269,3
Marche	18,5	35,5	7,8	2,8	1,2	4,8	32,6	122,7	5,0	10,5	0,0	6,4	2,9	6,7	257,2
Lazio	19,9	32,1	6,1	1,6	1,8	4,0	36,3	106,5	4,7	8,1	0,0	5,0	2,4	4,9	233,3
Abruzzo	20,4	36,0	6,6	1,8	1,2	4,8	30,0	127,4	3,6	9,2	0,0	6,1	3,6	5,9	256,6
Molise	17,0	31,5	6,4	2,7	0,9	4,3	18,2	124,9	2,8	7,9	0,0	4,1	4,1	4,5	229,3
Campania	26,4	39,0	10,8	2,9	1,7	5,1	29,7	124,8	4,1	7,7	0,0	5,9	3,9	4,8	266,7
Puglia	24,1	37,1	8,1	2,5	1,4	4,2	31,1	117,1	3,7	10,0	0,0	9,0	3,8	8,3	260,3
Basilicata	22,5	30,5	9,5	2,7	1,3	3,8	25,2	117,7	1,5	7,9	0,0	11,8	3,3	9,6	247,3
Calabria	26,7	37,7	8,6	2,1	1,4	5,5	24,0	116,5	3,6	7,9	0,0	8,5	2,3	8,5	253,5
Sicilia	22,6	31,8	6,3	1,6	1,3	3,8	28,1	97,6	3,5	8,8	0,0	8,2	2,6	7,3	223,5
Sardegna	19,6	33,4	6,2	1,5	0,8	3,2	25,4	122,5	3,7	8,0	0,0	4,7	3,8	13,3	246,2
Italia	19,4	32,0	6,5	2,0	1,4	4,2	32,8	107,6	3,8	8,2	0,0	6,2	3,0	6,3	233,5
Nord	16,5	28,9	5,2	2,0	1,3	4,1	34,6	100,1	3,8	7,6	0,0	5,8	2,9	5,7	218,5
Centro	18,9	33,4	6,6	1,9	1,5	4,3	35,5	112,0	4,2	9,1	0,0	5,6	2,7	5,8	241,5
Sud e Isole	23,8	35,7	8,2	2,2	1,4	4,4	28,4	115,7	3,7	8,6	0,0	7,4	3,4	7,4	250,2

Consumi e spesa per classe terapeutica

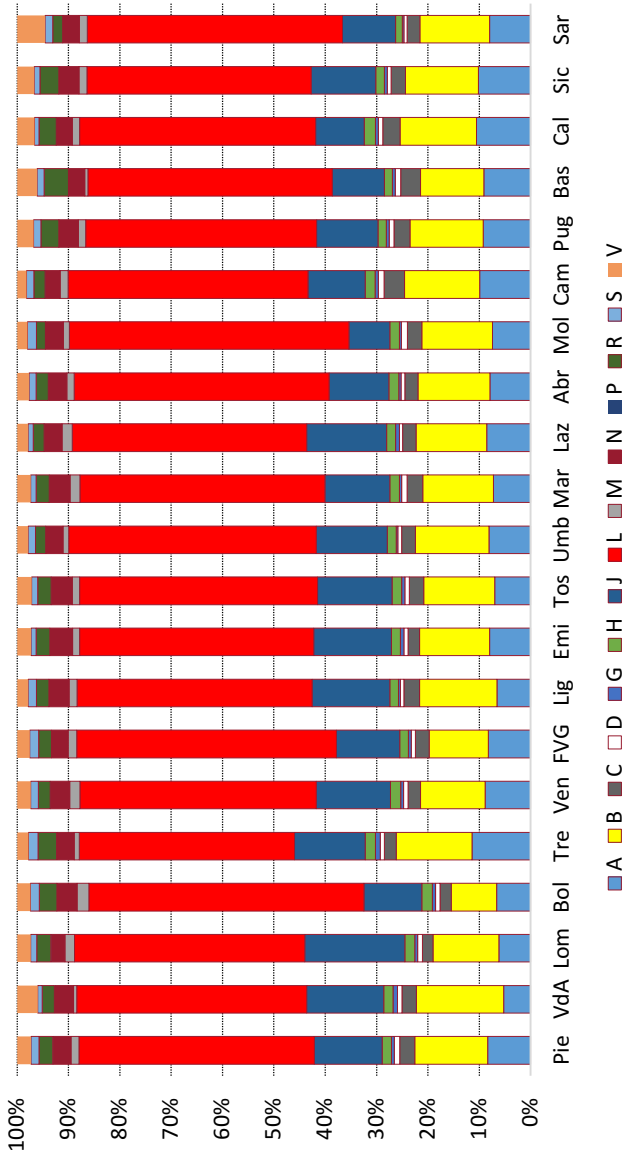


Tabella 3.8 Distribuzione regionale per il livello ATC de I le DDD/1000 abitanti *die* (su popolazione pesata) dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: anno 2021 (Tabella e Figura)

Regione	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Totale
Piemonte	37,6	54,3	21,1	8,6	2,1	5,0	5,3	10,4	5,6	31,0	0,0	2,5	2,0	4,4	189,9
Valle d'Aosta	21,1	48,8	20,4	8,5	4,8	5,8	5,5	6,7	4,0	33,7	0,0	4,0	1,5	4,8	169,7
Lombardia	19,4	29,3	9,6	6,3	1,9	3,3	6,5	7,7	5,3	15,8	0,0	1,6	2,0	3,2	112,0
PA Bolzano	53,6	28,0	22,3	8,8	1,8	7,6	4,8	12,4	9,1	37,2	0,0	2,8	2,6	5,3	196,4
PA Trento	46,5	52,0	21,1	8,8	3,3	5,1	5,0	10,0	5,1	30,0	0,0	2,2	2,5	6,9	198,7
Veneto	46,9	50,4	21,1	15,1	1,9	4,7	6,2	10,6	5,2	38,8	0,0	2,5	2,9	4,3	210,8
Friuli VG	40,6	47,5	19,4	10,9	2,2	6,1	6,2	12,1	5,2	34,6	0,0	2,6	2,2	4,5	194,0
Liguria	35,9	65,0	21,9	7,4	1,6	5,8	5,8	10,6	5,8	39,0	-0,1	2,4	2,7	3,8	207,6
Emilia R.	57,0	79,5	40,0	10,5	9,6	8,0	8,7	14,9	6,2	51,8	0,0	5,1	3,9	5,6	301,0
Toscana	30,9	65,4	19,2	7,8	5,4	6,4	6,2	15,7	4,6	33,9	0,0	3,1	2,8	3,3	204,6
Umbria	37,7	67,0	23,8	18,1	2,2	4,2	5,6	11,5	3,9	40,3	0,0	1,8	3,0	3,7	222,9
Marche	31,8	101,1	15,2	10,5	2,7	5,8	5,4	12,5	7,0	24,1	0,0	1,5	2,2	4,3	224,0
Lazio	27,2	36,9	12,5	5,4	1,2	3,4	5,6	10,2	5,9	20,4	0,0	0,9	1,3	1,6	132,2
Abruzzo	31,4	34,2	12,1	8,4	0,8	4,8	4,9	12,1	7,2	17,9	0,0	1,3	1,8	2,1	138,9
Molise	29,5	50,2	11,8	4,2	0,6	4,2	3,4	11,1	5,7	19,1	0,0	0,8	1,8	2,0	144,4
Campania	32,8	56,5	11,7	6,0	0,9	4,5	4,6	11,8	5,5	19,4	0,0	1,3	1,2	1,8	158,0
Puglia	35,5	41,2	12,8	12,7	1,5	4,9	5,2	11,7	5,4	16,8	0,0	1,4	2,0	2,2	153,2
Basilicata	32,8	42,5	10,0	12,2	1,0	4,6	4,0	10,9	4,3	19,7	0,0	2,2	1,5	2,5	148,1
Calabria	35,2	46,5	12,5	11,0	1,0	4,2	3,5	10,5	5,1	18,0	0,0	1,0	0,9	1,9	151,3
Sicilia	32,3	51,7	13,7	8,0	1,4	3,6	4,7	11,0	5,1	20,8	0,0	1,1	0,8	1,7	155,8
Sardegna	34,2	59,4	10,6	11,9	1,0	3,4	5,3	12,8	7,3	29,4	0,0	1,1	1,9	3,7	181,9
Italia	34,0	50,6	16,7	8,9	2,5	4,7	5,7	11,1	5,6	26,5	0,0	2,0	2,0	3,2	173,5
Nord	36,3	48,6	20,1	9,3	3,2	5,0	6,5	10,3	5,6	31,1	0,0	2,6	2,5	4,2	185,3
Centro	29,8	56,7	15,8	7,8	2,8	4,7	5,7	12,3	5,5	26,7	0,0	1,7	2,0	2,7	174,2
Sud e Isole	33,4	49,6	12,4	9,1	1,2	4,3	4,7	11,5	5,6	19,9	0,0	1,2	1,4	2,0	156,1

Consumi e spesa per classe terapeutica

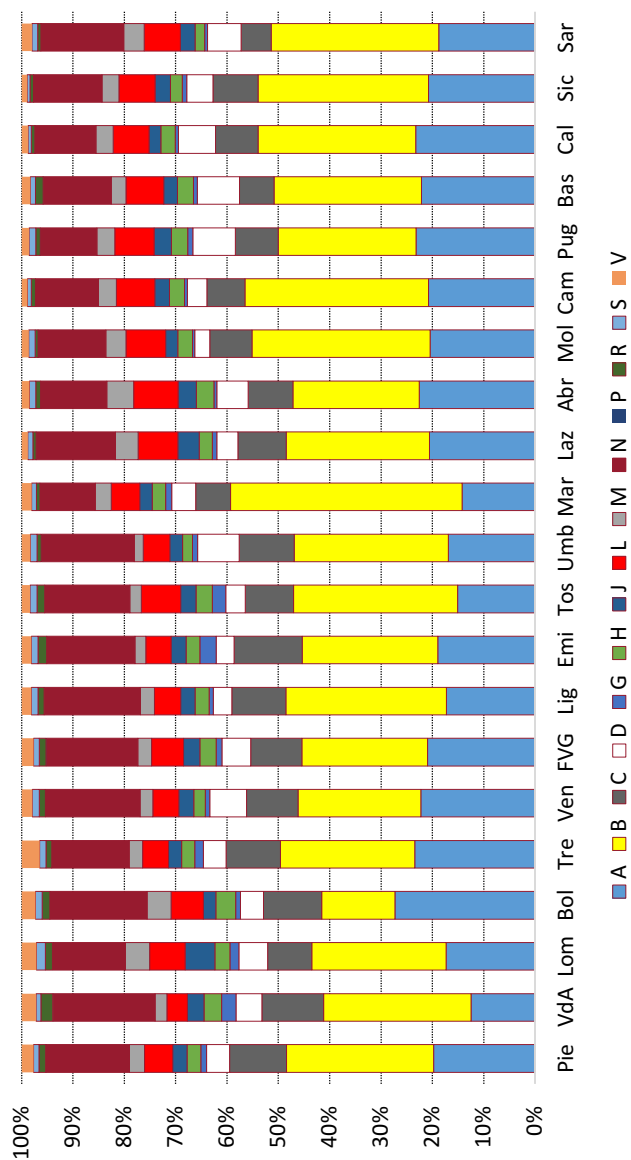


Figura 3.7 Effetto consumi, prezzi e mix sulla variazione della spesa farmaceutica convenzionata di classe A-SSN per I livello ATC: confronto 2021-2020

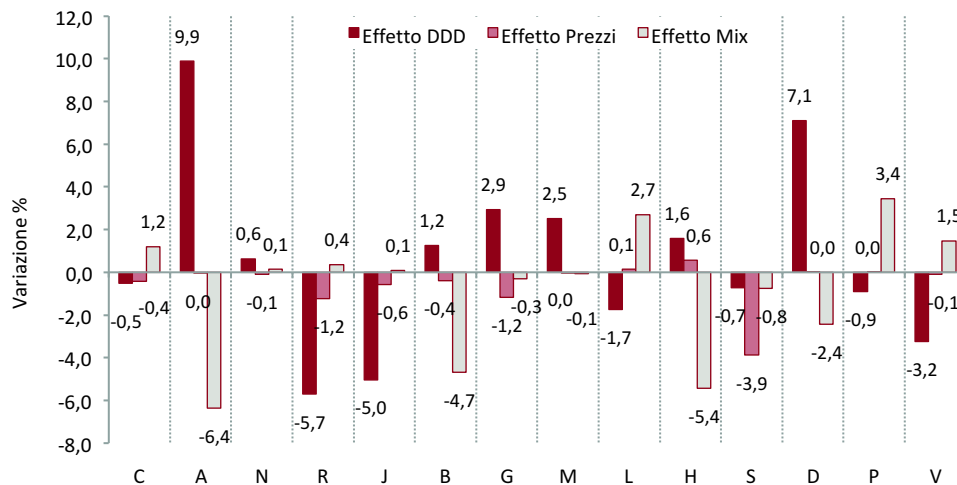


Tabella 3.9 Effetto consumi, prezzi e mix sulla variazione della spesa farmaceutica convenzionata di classe A-SSN: confronto 2021-2020
(per ogni categoria ATC sono stati inclusi i sottogruppi terapeutici in ordine decrescente di spesa, fino al valore di spesa pro capite di 0,10 euro)

ATC IV livello	Spesa lorda pro capite	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20				Δ % costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Italia	163,28	1133,2	-0,5	2,2	-0,4	-2,2	-2,6
C - Sistema cardiovascolare	49,51	486,9	0,3	-0,5	-0,4	1,2	0,8
Inibitori della HMG-CoA reduttasi	8,14	81,7	0,5	1,0	0,0	-0,5	-0,5
Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs), non associati	4,88	57,9	-0,8	-1,7	-0,1	1,0	0,9
Betabloccanti, selettivi	4,86	40,6	2,1	0,4	0,0	1,7	1,6
Derivati diidropiridinici	4,16	50,1	-2,3	-1,8	0,0	-0,4	-0,4
Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs) e diuretici	3,90	32,5	-3,4	-3,0	0,0	-0,5	-0,5
ACE inibitori non associati	3,71	82,4	-3,0	-2,8	0,6	-0,8	-0,2
Altre sostanze modificatrici dei lipidi	3,65	10,7	8,9	10,3	0,0	-1,1	-1,2
ACE inibitori e diuretici	2,49	19,4	-4,7	-4,0	0,1	-0,8	-0,6
Associazioni di vari modificatori dei lipidi	2,24	11,3	13,4	37,8	-8,0	-10,6	-17,7
ACE inibitori e calcio-antagonisti	1,66	12,2	-1,2	0,3	0,0	-1,5	-1,5
Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs) e calcio-antagonisti	1,37	9,3	12,3	11,9	0,0	0,4	0,4
Bloccanti dei recettori alfa-adrenergici	1,25	7,6	-1,3	-1,2	0,0	-0,1	-0,1
Antiarritmici, classe IC	1,08	4,7	0,5	-1,3	0,0	1,9	1,9
Sulfonamidi, non associate	0,85	25,3	-3,8	-4,1	0,0	0,3	0,3
ACE inibitori, altre associazioni	0,73	5,1	0,1	15,8	-9,3	-4,7	-13,6
Betabloccanti selettivi e tiazidi	0,58	6,0	3,0	3,0	0,0	0,0	0,0
Nitrati organici	0,57	5,4	-14,2	-14,4	0,0	0,2	0,2
Antagonisti dell'aldosterone	0,55	3,3	-0,3	-2,0	0,0	1,8	1,8
Bloccanti dei recettori alfa e beta adrenergici	0,49	2,8	-7,8	-7,3	0,0	-0,5	-0,5
Fibrati	0,40	2,9	1,8	1,7	0,0	0,1	0,1
Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs), altre ass.	0,37	0,1	29,5	29,5	0,0	0,0	0,0
Antiarritmici, classe III	0,26	2,8	-3,8	-3,7	0,0	-0,1	-0,1
Agonisti dei recettori dell'imidazolina	0,19	1,3	-7,1	-7,4	0,0	0,3	0,3
Derivati benzotiazepinici	0,16	0,9	-9,7	-9,7	0,0	0,0	0,0
Betabloccanti, non selettivi	0,14	1,5	-2,4	-2,5	0,0	0,1	0,1
Altri preparati cardiaci	0,13	0,4	-20,0	-10,4	0,0	-10,7	-10,7
Derivati fenilalchilaminici	0,12	1,0	-8,9	-9,6	0,4	0,4	0,8
Diuretici ad azione diuret. maggiore ass. a farm. risparmi. di pot	0,12	0,6	-2,9	-2,7	0,0	-0,2	-0,2
Sulfonamidi, non associate	0,12	1,7	-6,8	-8,7	0,6	1,4	2,0
Betabloccanti selettivi ed altri diuretici	0,12	1,6	-6,3	-6,6	0,1	0,1	0,3
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	32,31	284,3	2,9	9,9	0,0	-6,4	-6,4
Inibitori della pompa acida	11,48	76,2	-0,4	3,8	0,0	-4,1	-4,0
Vitamina d ed analoghi	4,82	142,5	20,8	20,4	0,0	0,4	0,4

segue

Tabella 3.9 - *continua*

ATC IV livello	Spesa lorda pro capite	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20				Δ % costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Sottogruppi							
Insuline ed analoghi iniettabili ad azione rapida	3,43	7,2	-5,8	-5,0	-0,8	0,0	-0,8
Acido aminosalicilico ed analoghi	2,14	5,5	4,0	4,1	0,0	-0,1	-0,1
Biguanidi	1,63	23,0	3,2	1,9	0,0	1,3	1,3
Antibiotici	1,48	2,0	0,7	0,6	0,0	0,1	0,1
Analoghi del recettore GLP-1 (glucagon-like peptide-1)	1,31	0,5	53,3	35,6	1,0	11,9	13,1
Altri antiulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo	0,90	4,2	-1,2	-1,3	0,0	0,1	0,1
Acidi biliari e derivati	0,90	2,7	9,7	6,5	1,1	1,9	3,1
Associazioni di ipoglicemizzanti orali	0,56	1,7	13,8	-9,4	0,7	24,7	25,6
Sulfoniluree	0,49	7,1	-5,5	-8,6	0,0	3,4	3,4
Associazioni fra composti di alluminio, calcio e magnesio	0,41	1,8	0,6	0,2	0,0	0,3	0,3
Insuline ed analoghi iniettabili ad azione lenta	0,40	0,2	-48,2	-67,5	-0,8	60,7	59,5
Calcio, associazioni con vitamina d e/o altri farmaci	0,32	3,3	-0,4	-0,7	0,0	0,3	0,3
Corticosteroidi ad azione locale	0,30	0,4	4,1	6,5	-0,2	-2,0	-2,2
Preparati a base di enzimi	0,24	0,6	3,7	3,7	0,0	0,0	0,0
Altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline	0,23	1,6	-14,7	-15,9	0,0	1,4	1,4
Inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4)	0,21	0,3	-0,8	-0,3	-0,2	-0,3	-0,6
Antagonisti della serotonina (5-HT3)	0,19	0,0	-5,9	4,2	-0,1	-9,6	-9,7
Inibitori dell'alfa-glucosidasi	0,13	0,5	-8,5	-8,6	0,0	0,2	0,2
Lassativi ad azione osmotica	0,11	1,0	-8,7	-6,5	-1,9	-0,5	-2,4
Tiazolidioni	0,11	0,4	5,5	4,9	0,0	0,6	0,6
N - Sistema nervoso	23,97	68,9	0,7	0,6	-0,1	0,1	0,0
Altri antiepilettici	4,77	6,4	3,0	2,4	0,0	0,6	0,6
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	3,39	30,0	0,9	1,2	0,0	-0,3	-0,3
Altri antidepressivi	3,26	11,7	3,0	3,0	0,0	0,0	0,0
Altri oppioidi	1,46	1,1	-1,6	-3,3	-0,8	2,5	1,7
Derivati della fenilpiperidina	1,34	0,6	-2,4	-2,8	-0,3	0,7	0,4
Alcaloidi naturali dell'oppio	1,14	0,6	-6,0	-4,3	-1,0	-0,7	-1,7
Agonisti della dopamina	1,11	1,0	-5,8	-6,6	0,0	0,9	0,9
Diazepine, ossazepine, tiazepine e ossepine	1,02	1,3	7,8	4,5	0,0	3,2	3,2
Agonisti selettivi dei recettori 5-HT1	1,01	0,9	1,2	1,1	0,0	0,1	0,1
Derivati degli acidi grassi	0,99	2,3	0,3	-0,6	0,2	0,7	0,9
Inibitori della monoaminoossidasi di tipo b	0,77	1,6	-1,8	-1,7	0,0	-0,1	-0,1
Dopa e suoi derivati	0,72	2,1	-3,1	-1,7	0,0	-1,4	-1,4
Oppioidi in associazione con analgesici non oppioidi	0,53	1,4	-2,1	-1,2	-1,1	0,2	-0,9
Derivati della carbossamide	0,48	1,8	-2,1	-3,3	1,0	0,2	1,3
Amidi	0,36	0,3	2,8	2,8	0,0	0,0	0,0
Derivati dell'oripavina	0,29	0,2	17,4	10,6	0,0	6,2	6,2
Altri antipsicotici	0,26	0,4	3,5	3,8	-1,8	1,5	-0,3

segue

Consumi e spesa per classe terapeutica

Tabella 3.9 - *continua*

ATC I livello	Spesa lorda pro capite	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20				Δ % costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Sottogruppi							
Inibitori non selettivi della monoamino-ricaptazione	0,16	1,0	1,0	1,0	1,0	-1,0	0,0
Anticolinesterasici	0,14	0,4	-4,3	-3,6	-0,6	-0,2	-0,8
R - Sistema respiratorio	16,13	39,8	-6,5	-5,7	-1,2	0,4	-0,9
Adrenergici ass. a corticosteroidi o altri, esclusi anticolinergici	7,81	12,7	-8,2	-5,5	-2,1	-0,8	-2,9
Anticolinergici	3,06	5,7	-7,6	-8,5	-0,3	1,3	1,0
Ass. adrenergici con anticol. incl. triple ass. con corticosteroidi	1,89	2,4	6,5	1,2	-0,6	5,9	5,2
Glicocorticoidi	1,26	3,4	-9,1	-10,9	-0,9	2,9	2,0
Altri antiistaminici per uso sistemico	0,66	6,0	-3,6	-3,5	0,0	-0,1	-0,1
Agonisti selettivi dei recettori beta2-adrenergici	0,51	3,1	-13,6	-10,8	0,0	-3,1	-3,1
Antagonisti dei recettori leucotrienici	0,46	2,0	-7,3	-6,1	0,0	-1,3	-1,3
Derivati piperazincici	0,40	4,1	0,9	0,5	0,0	0,4	0,4
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	9,46	12,4	-5,5	-5,0	-0,6	0,1	-0,5
Ass. di penicilline, incl. inibitori delle beta-lattamasi	2,19	4,2	-3,9	-4,7	0,0	0,9	0,9
Cefalosporine di terza generazione	1,97	1,3	-9,5	-6,2	0,0	-3,5	-3,5
Macrolidi	1,17	2,6	-6,3	-8,0	-0,3	2,1	1,9
Fluorochinoloni	1,08	1,4	-5,5	-6,4	-0,3	1,2	1,0
Derivati triazolici e tetrazolici	0,85	0,5	-2,7	-2,5	0,0	-0,2	-0,2
Altri antibatterici	0,63	0,4	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0
Nucleosidi e nucleotidi escl. inibitori transcriptasi inversa	0,55	0,3	-9,5	-2,2	-8,4	1,1	-7,4
Immunoglobuline specifiche	0,39	0,0	-7,7	-10,2	0,0	2,7	2,7
Penicilline ad ampio spettro	0,15	0,7	-11,7	-12,4	-0,3	1,1	0,8
B - Sangue e organi emopoietici	7,61	89,6	-3,9	1,2	-0,4	-4,7	-5,1
Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	2,96	60,9	-4,4	-1,1	-1,6	-1,8	-3,3
Eparinici	2,47	3,0	10,1	13,5	-0,1	-2,9	-3,0
Acido folico e derivati	0,51	6,6	8,9	10,3	-0,1	-1,1	-1,2
Ferro bivalente, preparati orali	0,36	2,9	6,8	7,2	0,0	-0,4	-0,4
Inibitori diretti del fattore Xa	0,29	0,2	-60,7	-57,3	0,0	-7,8	-7,8
Sucedanei del sangue e frazioni proteiche plasmatiche	0,25	0,0	6,7	7,7	0,0	-0,9	-0,9
Soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico	0,17	0,2	3,8	-5,0	9,2	0,0	9,3
Antagonisti della vitamina K	0,12	2,9	-17,5	-17,5	0,0	0,1	0,1
Altri preparati antianemici	0,11	0,0	-22,8	-19,2	0,0	-4,5	-4,5
Vitamina B12 (cianocobalamina e derivati)	0,10	12,3	13,5	14,0	0,0	-0,4	-0,4
G - Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	5,53	43,7	1,4	2,9	-1,2	-0,3	-1,5
Antagonisti dei recettori alfa-adrenergici	2,88	27,7	0,8	3,9	-1,9	-1,2	-3,0
Inibitori della testosterone 5-alfa reduttasi	1,59	10,9	-2,0	-1,0	-0,1	-0,9	-1,0
Inibitori della prolattina	0,17	0,1	2,2	0,9	0,0	1,3	1,3
Gonadotropine	0,16	0,0	54,6	3,9	-0,6	49,7	48,8
Altri estrogeni	0,13	0,8	4,8	5,1	0,0	-0,3	-0,3
Derivati del pregnene (4)	0,12	0,9	20,8	20,3	0,0	0,4	0,4

segue

Tabella 3.9 - *continua*

ATC I livello	Spesa lorda pro capite	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20				Δ % costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
M - Sistema muscolo-scheletrico	5,18	37,6	2,4	2,5	0,0	-0,1	-0,1
Bifosfonati	1,33	6,9	-0,1	0,4	-0,2	-0,4	-0,6
Preparati inibenti la formazione di acido urico	0,87	10,6	4,3	2,6	0,0	1,7	1,7
Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate	0,78	4,8	3,5	3,7	0,0	-0,2	-0,2
Coxib	0,70	4,1	8,9	9,1	0,0	-0,2	-0,2
Derivati dell'acido propionico	0,67	5,4	5,1	3,4	0,0	1,6	1,6
Bifosfonati, associazioni	0,42	2,0	-5,4	-5,0	0,0	-0,4	-0,4
Altri farmaci antiinfiammatori/antireumatici non steroidei	0,16	1,9	3,3	2,8	0,0	0,5	0,5
Oxicam-derivati	0,12	0,8	-1,5	-1,8	0,0	0,3	0,3
L - Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	4,38	6,3	1,1	-1,7	0,1	2,7	2,9
Inibitori dell'aromatasi	2,23	3,0	1,3	0,8	0,0	0,5	0,5
Altri immunosoppressori	0,78	1,6	0,6	-0,4	0,0	1,0	1,0
Inibitori della calcineurina	0,55	0,2	-7,1	-6,4	0,0	-0,8	-0,8
Fattori di stimolazione delle colonie	0,19	0,0	72,2	56,2	0,0	10,2	10,2
Altri antineoplastici	0,17	0,3	5,2	1,0	4,3	-0,1	4,1
Antiandrogeni	0,12	0,2	-13,7	-13,8	0,0	0,1	0,1
H - Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	3,82	36,8	-3,4	1,6	0,6	-5,4	-4,9
Glicocorticoidi	1,44	13,5	4,4	3,9	1,8	-1,3	0,5
Ormoni tiroidei	1,26	21,6	7,1	0,5	0,0	6,6	6,6
Ormoni paratiroidei ed analoghi	0,78	0,1	-26,5	-21,3	-0,1	-6,5	-6,6
Vasopressina ed analoghi	0,13	0,1	-0,5	-1,0	0,0	0,5	0,5
S - Organi di senso	3,71	20,9	-5,3	-0,7	-3,9	-0,8	-4,6
Sostanze beta-bloccanti	2,13	11,6	-6,6	-2,7	-3,9	0,0	-4,0
Analoghi delle prostaglandine	1,19	5,6	-7,5	-2,4	-4,5	-0,8	-5,3
Inibitori dell'anidasi carbonica	0,26	1,8	20,7	23,7	0,0	-2,4	-2,4
Simpaticomimetici per la terapia del glaucoma	0,10	1,5	-2,3	-1,0	-0,9	-0,3	-1,2
D - Dermatologici	1,32	5,0	4,5	7,1	0,0	-2,4	-2,4
Altri antipsoriasici per uso topico	0,89	2,5	1,6	1,8	0,1	-0,3	-0,2
Retinoidi per il trattamento dell'acne	0,11	0,2	23,3	24,0	0,0	-0,6	-0,6
P - Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	0,23	1,0	2,5	-0,9	0,0	3,4	3,4
Aminochinoline	0,17	0,9	-1,7	-0,9	0,0	-0,9	-0,9
V - Vari	0,14	0,1	-1,9	-3,2	-0,1	1,5	1,4
Farmaci per trattamento dell'iperkaliemia e iperfosfatemia	0,12	0,1	-0,2	-1,6	0,0	1,4	1,4

Tabella 3.10 Spesa, consumi e costo medio per giornata di terapia in regime di assistenza convenzionata 2021 di classe A-SSN: principi attivi più prescritti per I livello ATC (fino al 75% della spesa della categoria)

Categoria terapeutica	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
C - Cardiovascolare	49,51		0,9	486,9		0,4	0,28	0,8
atorvastatina	4,62	9,3	2,8	50,2	10,3	3,0	0,25	0,1
bisoprololo	2,72	5,5	4,4	12,3	2,5	4,2	0,60	0,5
omega 3	2,08	4,2	7,8	4,9	1,0	9,1	1,17	-0,9
ramipril	2,02	4,1	0,0	62,4	12,8	-0,8	0,09	1,0
olmesartan	1,78	3,6	7,7	15,5	3,2	7,8	0,31	0,1
amlodipina	1,62	3,3	-0,4	28,1	5,8	0,3	0,16	-0,4
ezetimibe	1,56	3,2	12,3	5,8	1,2	13,2	0,74	-0,6
nebivololo	1,53	3,1	2,0	16,5	3,4	2,4	0,25	-0,1
simvastatina	1,45	2,9	-4,9	12,2	2,5	-4,7	0,33	0,1
rosuvastatina	1,41	2,9	5,0	14,9	3,1	6,0	0,26	-0,7
olmesartan/amlodipina	1,31	2,6	12,4	8,9	1,8	12,1	0,40	0,5
doxazosin	1,25	2,5	-0,6	7,6	1,6	-0,3	0,45	-0,1
olmesartan/idroclorotiazide	1,22	2,5	5,4	10,0	2,1	5,8	0,33	-0,2
ezetimibe/simvastatina	1,20	2,4	2,1	5,0	1,0	2,5	0,66	-0,1
ezetimibe/rosuvastatina	1,03	2,1	31,3	6,3	1,3	91,6	0,45	-31,3
flecainide	0,89	1,8	3,2	3,0	0,6	4,0	0,82	-0,5
barnidipina	0,88	1,8	-1,6	4,9	1,0	-1,4	0,50	0,1
perindopril/amlodipina	0,83	1,7	-1,2	5,3	1,1	0,0	0,43	-0,9
lercanidipina	0,78	1,6	-1,5	9,5	1,9	-1,2	0,22	0,0
losartan	0,74	1,5	-5,5	7,1	1,5	-5,2	0,29	-0,1
furosemide	0,72	1,5	-3,0	24,1	4,9	-3,1	0,08	0,4
zofenopril	0,68	1,4	-0,8	4,5	0,9	-0,9	0,41	0,3
valsartan/idroclorotiazide	0,67	1,4	-5,4	6,1	1,3	-5,0	0,30	-0,2
valsartan	0,67	1,3	-1,7	9,9	2,0	-1,3	0,19	-0,2
irbesartan	0,67	1,3	-4,8	8,1	1,7	-4,7	0,22	0,1
zofenopril/idroclorotiazide	0,64	1,3	-1,2	4,1	0,8	-0,8	0,43	-0,1
perindopril/indapamide/amlodipina	0,61	1,2	-2,0	4,2	0,9	16,4	0,40	-15,6
irbesartan/idroclorotiazide	0,59	1,2	-5,1	5,1	1,0	-4,4	0,32	-0,5
ramipril/idroclorotiazide	0,57	1,1	0,0	6,6	1,4	0,1	0,24	0,2
telmisartan	0,53	1,1	-4,3	8,6	1,8	-4,3	0,17	0,2
A - Gastrointestinale e metabolismo	32,31		3,6	284,3		10,9	0,31	-6,4
pantoprazolo	4,40	13,6	3,3	27,5	9,7	8,7	0,44	-4,6
colecalfifero	4,17	12,9	23,4	140,0	49,3	21,8	0,08	1,6
lansoprazolo	2,29	7,1	-4,5	13,8	4,9	-1,8	0,45	-2,5
esomeprazolo	2,23	6,9	1,8	15,3	5,4	7,9	0,40	-5,4
omeprazolo	2,23	6,9	-1,6	17,6	6,2	2,3	0,35	-3,6
mesalazina	2,07	6,4	4,2	5,2	1,8	4,1	1,09	0,4
metformina	1,63	5,0	4,0	23,0	8,1	2,9	0,19	1,3
insulina lispro	1,49	4,6	-4,5	3,3	1,1	-3,9	1,25	-0,3
insulina aspart	1,41	4,4	-5,3	2,8	1,0	-3,2	1,37	-1,9
rifaximina	1,38	4,3	1,9	1,8	0,6	2,2	2,08	0,0
acido ursodesossilico	0,87	2,7	10,7	2,6	0,9	7,6	0,92	3,2
sodio alginato/potassio bicarbonato	0,87	2,7	-0,4	4,1	1,4	-0,2	0,59	0,1

segue

Tabella 3.10 - *continua*

Categoria terapeutica	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
N - Sistema nervoso	23,97		1,4	68,9		1,6	0,95	0,0
levetiracetam	1,62	6,7	0,9	2,2	3,2	1,5	2,02	-0,3
fentanil	1,34	5,6	-1,7	0,6	0,9	-1,8	5,77	0,4
pregabalin	1,30	5,4	5,7	2,3	3,3	5,4	1,54	0,6
tapentadol	1,22	5,1	0,1	0,5	0,8	1,2	6,25	-0,9
paroxetina	1,01	4,2	0,6	7,9	11,5	0,8	0,35	0,0
escitalopram	0,97	4,0	1,3	7,6	11,0	2,0	0,35	-0,4
acido valproico	0,96	4,0	1,2	2,3	3,3	0,4	1,16	1,0
naloxone/ossicodone	0,89	3,7	-5,4	0,4	0,5	-2,4	6,50	-2,8
venlafaxina	0,80	3,4	1,0	3,6	5,3	2,4	0,61	-1,1
sertralina	0,80	3,3	4,7	8,7	12,6	4,8	0,25	0,2
duloxetina	0,79	3,3	3,0	3,2	4,7	3,9	0,67	-0,6
vortioxetina	0,72	3,0	12,1	1,7	2,5	12,4	1,14	0,0
lacosamide	0,68	2,8	11,5	0,3	0,5	11,8	5,38	0,0
rotigotina	0,65	2,7	-6,3	0,3	0,5	-6,4	5,42	0,4
quetiapina	0,60	2,5	6,4	0,5	0,7	6,5	3,47	0,2
lamotrigina	0,45	1,9	2,0	0,7	1,0	2,1	1,78	0,2
trazodone	0,40	1,7	1,4	1,1	1,6	1,5	0,98	0,2
citalopram	0,40	1,7	-1,2	3,9	5,7	-0,8	0,28	-0,1
safranamide	0,39	1,6	1,1	0,2	0,4	3,0	4,36	-1,6
pramipexolo	0,37	1,5	-1,4	0,4	0,6	-1,9	2,31	0,7
lidocaina	0,36	1,5	3,5	0,3	0,4	3,8	3,61	0,0
mirtazapina	0,35	1,5	1,6	1,7	2,5	1,9	0,57	-0,1
levodopa/benserazide	0,35	1,4	-1,2	1,0	1,5	-1,0	0,92	0,0
gabapentin	0,34	1,4	3,0	0,4	0,6	3,0	2,15	0,3
buprenorfina	0,29	1,2	18,2	0,2	0,3	11,6	4,46	6,2
R - Respiratorio	16,13		-5,9	39,8		-4,8	1,11	-0,9
beclometasone/formoterolo	2,47	15,3	-2,1	3,9	9,8	-1,8	1,73	0,0
fluticasone furoato/vilanterolo	2,35	14,6	-0,6	3,7	9,3	-0,4	1,74	0,0
budesonide/formoterolo	1,41	8,8	-3,1	2,0	5,1	-2,2	1,90	-0,6
salmeterolo/fluticasone	1,23	7,6	-29,2	2,3	5,8	-15,5	1,46	-15,9
tiotropio	1,17	7,2	-10,0	2,1	5,3	-10,0	1,53	0,2
umeclidinio	0,84	5,2	5,8	1,5	3,6	6,1	1,59	0,0
aclidinio	0,60	3,7	-9,9	1,0	2,6	-8,8	1,59	-0,9
glicopirronio/beclometasone/ formoterolo	0,50	3,1	31,4	0,5	1,1	31,8	3,06	0,0
vilanterolo/fluticasone furoato/umeclidinio	0,47	2,9	31,1	0,5	1,1	24,9	2,83	5,3
beclometasone	0,47	2,9	-7,6	1,3	3,2	-7,9	1,00	0,6
montelukast	0,46	2,9	-6,7	2,0	5,1	-5,2	0,62	-1,3
glicopirronio	0,41	2,6	-14,5	0,7	1,9	-14,3	1,51	0,0
J - Antimicrobici	9,46		-4,9	12,4		-4,1	2,09	-0,5
amoxicillina/acido clavulanico	2,07	21,9	-3,6	4,2	33,6	-3,8	1,36	0,5
ceftriaxone	0,82	8,7	-11,7	0,2	1,5	-12,4	11,99	1,0
azitromicina	0,72	7,6	2,0	1,3	10,8	1,7	1,48	0,6
cefixima	0,69	7,3	0,9	0,8	6,6	1,0	2,33	0,2
fluconazolo	0,68	7,2	-1,8	0,3	2,7	-1,2	5,55	-0,4
fosfomicina	0,63	6,7	1,0	0,4	3,0	1,2	4,63	0,1

segue

Consumi e spesa per classe terapeutica

Tabella 3.10 - continua

Categoria terapeutica	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
ciprofloxacina	0,59	6,2	1,7	0,6	5,1	1,9	2,57	0,1
claritromicina	0,39	4,1	-15,7	1,2	9,8	-14,6	0,88	-1,0
levofloxacina	0,35	3,7	-10,6	0,7	5,2	-10,6	1,49	0,2
immunoglobulina umana antiepatite B	0,33	3,5	-6,2	0,0	0,0	-5,5	312,04	-0,5
B - Sangue e organi emopoietici	7,61		-3,2	89,6		2,2	0,23	-5,1
enoxaparina	2,21	29,0	16,0	2,7	3,1	19,4	2,20	-2,6
acido acetilsalicilico	1,18	15,5	0,8	45,0	50,2	1,4	0,07	-0,4
clopidogrel	1,16	15,3	-0,1	5,6	6,3	0,5	0,57	-0,4
acido folico	0,51	6,7	9,7	6,6	7,4	11,3	0,21	-1,2
ferroso solfato	0,26	3,4	8,8	2,3	2,6	9,1	0,31	0,0
albumina umana	0,25	3,3	7,4	0,0	0,0	8,7	51,79	-0,9
G - Genito-urinario e ormoni sessuali	5,53		2,1	43,7		3,9	0,35	-1,5
tamsulosina	1,12	20,2	1,9	10,8	24,8	2,8	0,28	-0,6
dutasteride	1,04	18,8	-1,8	8,3	19,1	-0,5	0,34	-1,1
alfuzosina	0,89	16,0	2,6	9,4	21,4	2,8	0,26	0,1
silodosina	0,71	12,8	1,2	6,2	14,2	15,2	0,31	-11,9
finasteride	0,55	9,9	-0,4	2,6	5,8	1,2	0,59	-1,3
M - Muscolo-scheletrico	5,18		3,1	37,6		3,5	0,38	-0,1
acido alendronico	0,78	15,1	2,2	4,1	10,9	3,8	0,52	-1,2
diclofenac	0,60	11,6	6,2	4,1	10,9	6,2	0,40	0,3
etoricoxib	0,59	11,4	10,6	3,5	9,2	11,3	0,46	-0,3
febuxostat	0,51	9,9	6,3	2,1	5,6	6,8	0,67	-0,2
acido alendronico/colecalciferolo	0,42	8,1	-4,8	2,0	5,3	-4,1	0,58	-0,4
acido risedronico	0,37	7,1	-2,5	2,1	5,6	-1,5	0,48	-0,7
allopurinolo	0,36	7,0	3,3	8,5	22,5	2,8	0,12	0,7
ibuprofene	0,28	5,5	14,3	1,9	5,0	14,3	0,41	0,2
L - Antineoplastici e immunomodulatori	4,38		1,8	6,3		-0,8	1,90	2,9
letrozolo	1,41	32,2	3,2	1,7	27,2	3,8	2,26	-0,3
metotrexato	0,69	15,7	2,2	1,3	21,1	1,8	1,41	0,7
ciclosporina	0,48	10,9	-9,2	0,2	2,5	-7,5	8,12	-1,5
exemestane	0,44	10,1	6,4	0,5	8,6	7,0	2,23	-0,3
anastrozolo	0,37	8,5	-6,6	0,8	11,9	-5,9	1,36	-0,6
H - Ormoni sistemici	3,82		-2,7	36,8		2,6	0,28	-4,9
levotiroxina	1,22	31,9	8,2	21,6	58,7	1,5	0,15	7,0
teriparatide	0,78	20,4	-26,0	0,1	0,4	-20,6	15,65	-6,6
prednisone	0,68	17,8	2,4	6,8	18,4	3,8	0,28	-1,1
betametasone	0,26	6,8	-3,1	1,7	4,6	-2,7	0,42	-0,2
metilprednisolone	0,20	5,1	1,5	3,0	8,2	2,5	0,18	-0,7
S - Organi di senso	3,71		-4,7	20,9		0,2	0,49	-4,6
tafluprost	0,50	13,4	3,7	1,6	7,5	4,0	0,86	0,0
timololo/bimatoprost	0,43	11,7	-1,8	1,4	6,7	-1,8	0,85	0,3
dorzolamide/timololo	0,40	10,7	21,5	2,7	13,0	17,4	0,40	3,8
timololo	0,36	9,8	2,6	3,1	14,8	0,0	0,32	2,8
bimatoprost	0,32	8,6	-22,1	1,8	8,5	-4,1	0,49	-18,5
tafluprost/timololo	0,25	6,9	11,8	0,7	3,5	12,1	0,96	0,0

segue

Tabella 3.10 - *continua*

Categoria terapeutica	Spesa lorda <i>pro capite</i>	%*	Δ % 21-20	DDD/1000 <i>ab die</i>	%*	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
timololo/brinzolamide	0,24	6,4	-40,3	1,2	5,9	-26,4	0,53	-18,7
travoprost	0,20	5,5	-5,7	1,0	4,7	-5,8	0,57	0,4
latanoprost	0,17	4,6	-1,8	1,3	6,2	-0,3	0,37	-1,1
D - Dermatologici	1,32		5,2	5,0		8,1	0,73	-2,4
calcipotriolo/betametasona	0,84	63,4	3,5	2,4	47,6	4,2	0,97	-0,4
isotretinoina	0,11	8,4	24,1	0,2	4,4	25,2	1,38	-0,6
clobetasolo	0,08	5,9	13,0	1,0	20,1	23,7	0,21	-8,4
diclofenac	0,06	4,8	15,9	0,1	1,2	17,8	2,95	-1,4
terbinafina	0,05	3,8	4,0	0,1	2,0	3,9	1,41	0,4
P - Antiparassitari	0,23		3,2	1,0		0,0	0,62	3,4
idrossiclorochina	0,17	73,2	-1,1	0,9	87,4	0,1	0,52	-0,9
meflochina	0,02	8,2	88,1	0,0	0,4	88,6	13,27	0,0
mebendazolo	0,02	8,1	-7,3	0,1	7,7	-7,7	0,65	0,7
metronidazolo	0,01	5,2	15,6	0,0	3,1	16,1	1,03	-0,1
tinidazolo	<0,005	2,2	12,5	0,0	0,5	12,8	2,71	0,0
V - Vari	0,14		-1,2	0,1		-2,3	3,78	1,4
sevelamer	0,05	39,2	2,1	<0,05	27,4	2,7	5,40	-0,3
polistirene solfonato	0,04	31,6	1,5	<0,05	43,0	1,9	2,78	-0,1
ossidossido sucroferrico	0,02	12,0	0,7	<0,05	5,4	0,9	8,44	0,0
calcio acetato/magnesio carbonato	0,01	4,4	-11,4	<0,05	16,3	-11,2	1,02	0,0
deferossamina	0,01	3,9	-10,5	<0,05	0,7	-10,0	19,62	-0,2

* le percentuali di spesa e di DDD sono calcolate sul totale della categoria ATC

Tabella 3.11 Primi trenta principi attivi per spesa convenzionata di classe A-SSN: confronto 2021-2020

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	%*	Spesa lorda pro capite	Rango 2021	Rango 2020	Costo medio DDD	Δ % 21-20
C	atorvastatina	273,7	2,8	4,62	1	1	0,25	0,1
A	pantoprazolo	260,5	2,7	4,40	2	2	0,44	-4,6
A	colecalfiferolo	246,9	2,6	4,17	3	3	0,08	1,6
C	bisoprololo	160,9	1,7	2,72	4	4	0,60	0,5
R	beclometasone/formoterolo	146,2	1,5	2,47	5	5	1,73	0,0
R	fluticasone furoato/vilanterolo	139,3	1,4	2,35	6	7	1,74	0,0
A	lansoprazolo	135,6	1,4	2,29	7	6	0,45	-2,5
A	esomeprazolo	132,2	1,4	2,23	8	9	0,40	-5,4
A	omeprazolo	131,9	1,4	2,23	9	8	0,35	-3,6
B	enoxaparina	130,9	1,4	2,21	10	14	2,20	-2,6
C	omega 3	123,4	1,3	2,08	11	13	1,17	-0,9
A	mesalazina	122,8	1,3	2,07	12	12	1,09	0,4
J	amoxicillina/acido clavulanico	122,5	1,3	2,07	13	10	1,36	0,5
C	ramipril	119,6	1,2	2,02	14	11	0,09	1,0
C	olmesartan	105,4	1,1	1,78	15	16	0,31	0,1
A	metformina	96,6	1,0	1,63	16	19	0,19	1,3
C	amlodipina	96,0	1,0	1,62	17	17	0,16	-0,4
N	levetiracetam	95,7	1,0	1,62	18	18	2,02	-0,3
C	ezetimibe	92,6	1,0	1,56	19	25	0,74	-0,6
C	nebulololo	90,6	0,9	1,53	20	22	0,25	-0,1
A	insulina lispro	88,1	0,9	1,49	21	20	1,25	-0,3
C	simvastatina	86,1	0,9	1,45	22	21	0,33	0,1
R	budesonide/formoterolo	83,8	0,9	1,41	23	24	1,90	-0,6
C	rosuvastatina	83,7	0,9	1,41	24	29	0,26	-0,7
A	insulina aspart	83,6	0,9	1,41	25	23	1,37	-1,9
L	letrozolo	83,6	0,9	1,41	26	26	2,26	-0,3
A	rifaximina	81,7	0,8	1,38	27	28	2,08	0,0
N	fentanil	79,5	0,8	1,34	28	27	5,77	0,4
C	olmesartan/amlodipina	77,7	0,8	1,31	29	36	0,40	0,5
N	pregabalin	76,8	0,8	1,30	30	32	1,54	0,6
Totale		3.647,5	37,7					
Totale spesa classe A-SSN		9.672,4						

* calcolata sul totale della spesa convenzionata

Tabella 3.12 Ranghi regionali 2021 dei primi 30 principi attivi per spesa in regime di assistenza convenzionata di farmaci in classe A-SSN

Rango	Principio attivo	Piemonte	V. d'Aosta	Lombardia	Bolzano	Trento	Veneto	Friuli VG	Liguria	Emilia R.	Toscana	Umbria	Marche	Lazio	Abruzzo	Molise	Campania	Puglia	Basilicata	Sicilia	Sardegna
1	atorvastatina	2	5	5	2	3	1	1	2	1	1	2	1	3	3	3	3	1	3	1	1
2	pantoprazolo	1	2	4	1	5	3	3	1	2	2	1	2	1	2	4	2	2	2	2	2
3	colecalciferolo	3	1	2	4	2	5	2	3	6	12	3	3	4	1	1	1	3	1	3	4
4	bisoprololo	6	10	10	7	7	4	4	6	3	6	8	5	6	5	5	7	4	4	5	5
5	beclometasone/ formoterolo	4	4	7	5	6	7	10	5	7	3	5	11	9	18	23	11	14	10	19	15
6	fluticasone	5	6	9	30	9	8	12	7	11	4	6	4	10	8	10	10	11	13	9	8
7	furoato/vilanterolo	25	7	29	61	1	2	8	4	4	8	28	6	8	9	2	14	5	8	22	13
8	esomeprazolo	7	3	6	9	4	10	9	10	12	21	13	21	15	7	14	5	13	5	8	20
9	omeprazolo	14	30	12	75	29	20	26	16	27	17	11	54	14	13	6	4	17	6	4	3
10	enoxaparina	386	277	3	3	303	226	7	247	310	143	186	432	2	6	156	8	6	150	16	6
11	omega 3	31	9	24	60	21	17	21	17	17	27	10	10	5	12	12	6	7	15	6	11
12	mesalazina	8	17	19	15	14	9	13	8	8	7	12	7	12	16	24	17	8	9	13	9
13	amoxicillina/acido clavulánico	10	16	21	19	8	18	18	13	13	11	9	8	11	10	7	9	9	12	10	10
14	ramipril	9	13	22	8	11	6	5	19	5	5	4	23	13	20	22	21	25	21	21	17
15	olmesartan	33	14	25	16	20	19	14	9	30	37	14	16	16	14	9	12	10	14	12	7
16	metformina	19	18	34	39	28	22	22	32	20	13	22	24	17	19	18	24	15	17	18	12
17	amlodipina	15	29	23	28	17	14	17	25	10	9	7	12	24	30	25	25	31	35	31	27
18	levetiracetam	12	19	17	6	13	11	11	11	209	211	18	9	18	21	27	16	21	18	14	18
19	ezetimibe	20	34	26	36	27	16	20	15	9	19	20	13	19	27	21	28	48	41	33	22
20	nebulololo	17	27	33	56	43	24	24	23	23	18	16	14	27	22	16	18	19	20	25	19
21	insulina lispro	30	23	28	44	37	15	31	53	443	10	15	44	53	28	17	19	23	11	11	14
22	simvastatina	28	35	32	17	25	21	27	46	14	15	26	19	28	37	20	31	22	26	35	24
23	budesonide/ formoterolo	34	32	27	10	18	12	28	21	15	20	53	32	35	39	31	27	32	27	38	32

segue

Tabella 3.12 - *continua*

Rango	Principio attivo	Regione																			
		Piemonte	V. d'Aosta	Lombardia	Bolzano	Trento	Veneto	Friuli VG	Liguria	Emilia R.	Toscana	Umbria	Marche	Lazio	Abruzzo	Molise	Campania	Puglia	Basilicata	Sicilia	Sardegna
24	rosuvastatina	24	39	20	21	19	28	23	34	18	25	30	20	26	31	34	38	29	23	29	49
25	insulina aspart	13	26	39	14	31	43	40	31	422	35	19	27	21	25	35	15	34	37	17	16
26	letrozolo	11	24	18	11	10	13	16	12	240	199	29	15	29	23	13	26	28	22	32	26
27	rifaximina	18	25	43	152	50	34	52	29	16	30	27	17	23	33	50	23	20	16	26	47
28	fentanil	29	15	30	24	12	35	6	14	39	29	64	36	36	17	8	44	30	57	28	25
29	olmesartan/ amlodipina	47	21	36	23	30	36	38	20	43	45	33	25	31	24	26	22	16	24	24	28
30	pregabalin	16	8	31	27	23	37	33	26	31	52	17	29	20	35	38	39	37	38	45	35

Tabella 3.13 Primi trenta principi attivi* a maggiore costo medio per giornata di terapia in regime di assistenza convenzionata rispetto all'anno precedente: confronto 2021-2020

ATC	Principio attivo	Costo medio DDD	Δ % 21-20	Spesa pro capite	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20
H	teriparatide	15,65	-6,6	0,78	-26,0	0,1	-20,6
J	ceftriaxone	11,99	1,0	0,82	-11,7	0,2	-12,4
L	ciclosporina	8,12	-1,5	0,48	-9,2	0,2	-7,5
N	naloxone/ossicodone	6,50	-2,8	0,89	-5,4	0,4	-2,4
N	tapentadolo	6,25	-0,9	1,22	0,1	0,5	1,2
N	fentanil	5,77	0,4	1,34	-1,7	0,6	-1,8
J	fluconazolo	5,55	-0,4	0,68	-1,8	0,3	-1,2
N	rotigotina	5,42	0,4	0,65	-6,3	0,3	-6,4
N	lacosamide	5,38	0,0	0,68	11,5	0,3	11,8
A	dulaglutide	4,84	2,6	0,87	40,6	0,5	37,4
J	fosfomicina	4,63	0,1	0,63	1,0	0,4	1,2
N	quetiapina	3,47	0,2	0,60	6,4	0,5	6,5
R	glicopirronio/beclometasone/ formoterolo	3,06	0,0	0,50	31,4	0,5	31,8
R	vilanterolo/fluticasone furoato/umeclidinio	2,83	5,3	0,47	31,1	0,5	24,9
J	ciprofloxacina	2,57	0,1	0,59	1,7	0,6	1,9
J	cefixima	2,33	0,2	0,69	0,9	0,8	1,0
L	letrozolo	2,26	-0,3	1,41	3,2	1,7	3,8
B	enoxaparina	2,20	-2,6	2,21	16,0	2,7	19,4
A	rifaximina	2,08	0,0	1,38	1,9	1,8	2,2
N	levetiracetam	2,02	-0,3	1,62	0,9	2,2	1,5
R	budesonide/formoterolo	1,90	-0,6	1,41	-3,1	2,0	-2,2
R	fluticasone furoato/ vilanterolo	1,74	0,0	2,35	-0,6	3,7	-0,4
R	beclometasone/ formoterolo	1,73	0,0	2,47	-2,1	3,9	-1,8
R	umeclidinio	1,59	0,0	0,84	5,8	1,5	6,1
R	aclidinio	1,59	-0,9	0,60	-9,9	1,0	-8,8
N	pregabalin	1,54	0,6	1,30	5,7	2,3	5,4
R	tiotropio	1,53	0,2	1,17	-10,0	2,1	-10,0
J	azitromicina	1,48	0,6	0,72	2,0	1,3	1,7
R	salmeterolo/fluticasone	1,46	-15,9	1,23	-29,2	2,3	-15,5
L	metotrexato	1,41	0,7	0,69	2,2	1,3	1,8

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

Tabella 3.14 Primi trenta principi attivi* a maggiore variazione di spesa convenzionata rispetto all'anno precedente: confronto 2021-2020

ATC	Principio attivo	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	DDD/1000 <i>ab die</i>	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
A	dulaglutide	0,87	40,6	0,5	37,4	4,84	2,6
R	glicopirronio/beclometasone/ formoterolo	0,50	31,4	0,5	31,8	3,06	0,0
C	ezetimibe/rosuvastatina	1,03	31,3	6,3	91,6	0,45	-31,3
R	vilanterolo/fluticasone furoato/umeclidinio	0,47	31,1	0,5	24,9	2,83	5,3
A	colecalfiferolo	4,17	23,4	140,0	21,8	0,08	1,6
B	enoxaparina	2,21	16,0	2,7	19,4	2,20	-2,6
C	olmesartan/amlopidina	1,31	12,4	8,9	12,1	0,40	0,5
C	ezetimibe	1,56	12,3	5,8	13,2	0,74	-0,6
N	vortioxetina	0,72	12,1	1,7	12,4	1,14	0,0
N	lacosamide	0,68	11,5	0,3	11,8	5,38	0,0
A	acido ursodesossicolico	0,87	10,7	2,6	7,6	0,92	3,2
M	etoricoxib	0,59	10,6	3,5	11,3	0,46	-0,3
B	acido folico	0,51	9,7	6,6	11,3	0,21	-1,2
H	levotiroxina	1,22	8,2	21,6	1,5	0,15	7,0
C	omega 3	2,08	7,8	4,9	9,1	1,17	-0,9
C	olmesartan	1,78	7,7	15,5	7,8	0,31	0,1
N	quetiapina	0,60	6,4	0,5	6,5	3,47	0,2
M	febuxostat	0,51	6,3	2,1	6,8	0,67	-0,2
M	diclofenac	0,60	6,2	4,1	6,2	0,40	0,3
R	umeclidinio	0,84	5,8	1,5	6,1	1,59	0,0
N	pregabalin	1,30	5,7	2,3	5,4	1,54	0,6
C	olmesartan/idroclorotiazide	1,22	5,4	10,0	5,8	0,33	-0,2
C	rosuvastatina	1,41	5,0	14,9	6,0	0,26	-0,7
N	sertralina	0,80	4,7	8,7	4,8	0,25	0,2
C	nebulololo/idroclorotiazide	0,48	4,6	4,6	5,0	0,28	-0,2
C	bisoprololo	2,72	4,4	12,3	4,2	0,60	0,5
A	mesalazina	2,07	4,2	5,2	4,1	1,09	0,4
A	metformina	1,63	4,0	23,0	2,9	0,19	1,3
S	tafluprost	0,50	3,7	1,6	4,0	0,86	0,0
D	calcipotriolo/betametasona	0,84	3,5	2,4	4,2	0,97	-0,4

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

Tabella 3.15. Primi trenta principi attivi* a maggiore riduzione di spesa convenzionata rispetto all'anno precedente: confronto 2021-2020

ATC	Principio attivo	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	DDD/1000 <i>ab die</i>	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
R	salmeterolo/fluticasone	1,23	-29,2	2,3	-15,5	1,46	-15,9
H	teriparatide	0,78	-26,0	0,1	-20,6	15,65	-6,6
J	ceftriaxone	0,82	-11,7	0,2	-12,4	11,99	1,0
R	tiotropio	1,17	-10,0	2,1	-10,0	1,53	0,2
R	aclidinio	0,60	-9,9	1,0	-8,8	1,59	-0,9
L	ciclosporina	0,48	-9,2	0,2	-7,5	8,12	-1,5
C	carvedilolo	0,49	-7,2	2,8	-6,5	0,48	-0,5
N	rotigotina	0,65	-6,3	0,3	-6,4	5,42	0,4
A	insulina glulisina	0,51	-6,3	1,1	-6,0	1,32	0,0
C	losartan	0,74	-5,5	7,1	-5,2	0,29	-0,1
N	naloxone/ossicodone	0,89	-5,4	0,4	-2,4	6,50	-2,8
C	valsartan/idroclorotiazide	0,67	-5,4	6,1	-5,0	0,30	-0,2
A	insulina aspart	1,41	-5,3	2,8	-3,2	1,37	-1,9
C	irbesartan/idroclorotiazide	0,59	-5,1	5,1	-4,4	0,32	-0,5
C	simvastatina	1,45	-4,9	12,2	-4,7	0,33	0,1
C	irbesartan	0,67	-4,8	8,1	-4,7	0,22	0,1
A	lansoprazolo	2,29	-4,5	13,8	-1,8	0,45	-2,5
A	insulina lispro	1,49	-4,5	3,3	-3,9	1,25	-0,3
C	telmisartan	0,53	-4,3	8,6	-4,3	0,17	0,2
C	telmisartan/idroclorotiazide	0,51	-3,7	4,0	-3,3	0,35	-0,1
J	amoxicillina/acido clavulanico	2,07	-3,6	4,2	-3,8	1,36	0,5
R	budesonide/formoterolo	1,41	-3,1	2,0	-2,2	1,90	-0,6
C	furosemide	0,72	-3,0	24,1	-3,1	0,08	0,4
C	candesartan	0,48	-2,8	8,6	-2,8	0,15	0,3
R	beclometasone/formoterolo	2,47	-2,1	3,9	-1,8	1,73	0,0
C	perindopril/indapamide/ amlodipina	0,61	-2,0	4,2	16,4	0,40	-15,6
G	dutasteride	1,04	-1,8	8,3	-0,5	0,34	-1,1
J	fluconazolo	0,68	-1,8	0,3	-1,2	5,55	-0,4
C	valsartan	0,67	-1,7	9,9	-1,3	0,19	-0,2
N	fentanil	1,34	-1,7	0,6	-1,8	5,77	0,4

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

Tabella 3.16. Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2021-2020

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%*	Rango 2021	Rango 2020	Costo medio DDD	Δ % 21-20
A	colecalfierolo	140,0	12,4	1	1	0,08	1,6
C	ramipril	62,4	5,5	2	2	0,09	1,0
C	atorvastatina	50,2	4,4	3	3	0,25	0,1
B	acido acetilsalicilico	45,0	4,0	4	4	0,07	-0,4
C	amlodipina	28,1	2,5	5	5	0,16	-0,4
A	pantoprazolo	27,5	2,4	6	6	0,44	-4,6
C	furosemide	24,1	2,1	7	7	0,08	0,4
A	metformina	23,0	2,0	8	8	0,19	1,3
H	levotiroxina	21,6	1,9	9	9	0,15	7,0
A	omeprazolo	17,6	1,6	10	10	0,35	-3,6
C	nebivololo	16,5	1,5	11	11	0,25	-0,1
C	olmesartan	15,5	1,4	12	12	0,31	0,1
A	esomeprazolo	15,3	1,4	13	13	0,40	-5,4
C	rosuvastatina	14,9	1,3	14	15	0,26	-0,7
A	lansoprazolo	13,8	1,2	15	14	0,45	-2,5
C	bisoprololo	12,3	1,1	16	17	0,60	0,5
C	simvastatina	12,2	1,1	17	16	0,33	0,1
B	cianocobalamina	11,0	1,0	18	21	0,02	-0,2
G	tamsulosina	10,8	1,0	19	18	0,28	-0,6
C	olmesartan/idroclorotiazide	10,0	0,9	20	22	0,33	-0,2
C	valsartan	9,9	0,9	21	19	0,19	-0,2
C	lercanidipina	9,5	0,8	22	20	0,22	0,0
G	alfuzosina	9,4	0,8	23	23	0,26	0,1
C	olmesartan/amlodipina	8,9	0,8	24	31	0,40	0,5
N	sertralina	8,7	0,8	25	29	0,25	0,2
C	telmisartan	8,6	0,8	26	24	0,17	0,2
C	candesartan	8,6	0,8	27	25	0,15	0,3
M	allopurinolo	8,5	0,7	28	30	0,12	0,7
G	dutasteride	8,3	0,7	29	28	0,34	-1,1
C	irbesartan	8,1	0,7	30	26	0,22	0,1
Totale		660,4	58,3				
Totale DDD classe A-SSN		1133,2					

* calcolata sul totale del consumo in regime di assistenza convenzionata

Tabella 3.17 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	Vd'Aosta	Lombardia	Bolzano	Trento	Veneto	Friuli VG	Liguria	Emilia R	Toscana	Umbria	Marche	Lazio	Abruzzo	Molise	Campania	Puglia	Basilicata	Sicilia	Sardegna	
1	colecilferolo	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
2	ramipril	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	2	4	4	3	2	
3	atorvastatina	4	4	3	3	4	3	3	3	4	3	4	3	4	4	4	3	3	3	3	4	3
4	acido acetilsalicico	3	3	6	4	3	5	4	5	3	4	3	2	3	2	2	5	2	2	2	2	4
5	amlodipina	5	8	4	7	8	4	5	6	5	5	5	5	7	6	8	7	9	9	9	9	8
6	pantoprazolo	6	5	5	5	12	10	6	4	10	10	7	7	5	5	10	4	5	5	5	7	10
7	furosemide	7	10	7	8	6	6	8	13	7	7	6	6	9	9	5	14	7	8	8	7	8
8	metformina	8	7	8	11	10	8	9	9	8	8	9	9	8	7	9	9	6	7	6	6	6
9	levotiroxina	9	9	13	6	7	9	7	22	6	9	8	8	6	8	6	12	8	6	10	11	11
10	omeprazolo	14	18	11	65	21	19	18	15	27	18	13	38	11	11	11	6	17	10	5	5	5
11	nebulololo	10	12	12	24	17	11	13	10	15	11	10	10	13	13	12	11	11	11	13	12	12
12	olmesartan	22	13	14	14	15	16	11	8	25	23	12	12	10	12	13	10	10	13	11	9	9
13	esomeprazolo	12	6	9	15	9	15	14	12	19	26	15	20	16	10	18	8	14	12	12	17	17
14	rosuvastatina	11	17	10	9	11	13	10	16	12	15	16	11	14	16	22	15	16	14	15	21	21
15	lansoprazolo	29	15	25	61	5	7	15	7	11	21	33	15	12	15	7	16	12	17	21	15	15
16	bisoprololo	23	23	16	13	13	14	12	11	13	19	25	16	21	18	19	18	21	23	18	18	18
17	simvastatina	21	21	15	12	14	17	17	30	14	16	19	14	19	25	15	20	18	19	24	14	14
18	cianocobalamina	15	26	19	76	39	49	29	27	9	6	11	35	23	27	44	34	26	28	17	43	43
19	tamsulosina	13	14	18	16	20	22	16	14	17	17	14	17	25	22	21	22	28	25	27	27	27
20	olmesartan/idroclorotiazide	32	16	26	21	22	23	19	17	43	49	37	24	26	19	25	13	13	16	14	20	20
21	valsartan	27	27	23	31	29	32	23	28	16	12	18	18	29	24	29	29	25	15	23	19	19
22	lercanidipina	18	11	22	10	32	12	20	29	20	30	24	22	24	31	27	24	39	50	34	26	26
23	alfuzosina	43	53	31	85	37	25	50	26	30	33	55	21	22	21	32	17	20	20	22	13	13
24	olmesartan/amlodipina	40	20	24	19	24	27	27	20	42	40	32	25	28	20	24	19	19	26	20	25	25
25	sertralina	17	29	21	20	19	20	34	19	18	13	27	28	45	29	42	60	48	52	33	45	45
26	telmisartan	20	39	29	29	28	18	40	26	33	35	36	17	33	17	26	30	36	19	28	28	28
27	candesartan	28	73	36	18	43	38	32	21	32	28	26	23	27	23	14	25	15	29	31	22	22
28	allopurinolo	24	22	46	33	34	36	24	36	21	20	20	13	31	17	16	36	22	21	28	35	35
29	dutasteride	35	37	28	32	26	24	28	23	34	31	21	19	30	28	35	37	24	24	30	33	33
30	irbesartan	37	30	33	64	73	46	40	25	37	32	22	32	18	37	17	31	29	32	32	16	16

Tabella 3.18 Effetto consumi, prezzi e mix sulla variazione della spesa per i farmaci erogati dalle strutture pubbliche: confronto 2021-2020 (per ogni categoria ATC sono stati inclusi i sottogruppi terapeutici in ordine decrescente di spesa, fino al valore di spesa *pro capite* di 0,10 euro)

ATC I livello Sottogruppi	Spesa lorda <i>pro capite</i>	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20				Δ % Costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Italia	233,53	173,5	4,1	-0,7	-5,4	10,8	4,8
L - Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	107,59	11,1	3,9	4,1	-6,0	6,2	-0,2
Immunosoppressori selettivi	14,95	1,4	10,3	9,4	-2,3	3,2	0,8
Inibitori di PD-1/PDL-1 (prot. morte cellulare prog.1/lig1)	12,05	0,3	20,5	32,5	-8,1	-1,0	-9,1
Altri immunosoppressori	10,00	0,5	1,0	3,8	-7,4	5,0	-2,8
Inibitori dell'interleuchina	8,53	0,8	17,8	19,9	-0,1	-1,7	-1,7
Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	5,04	1,5	-14,0	10,3	-9,2	-14,1	-22,0
Inibitori di HER2 (recett. 2 fattore di crescita epid. umano)	4,63	0,2	-13,4	1,1	-17,3	3,6	-14,3
Altri inibitori della proteina chinasi	4,28	0,1	4,7	1,7	0,4	2,5	2,9
Inibitori di CD38 (clusters di differenziazione 38)	4,08	0,1	14,4	43,9	-19,6	-1,1	-20,5
Inibitori della chinasi ciclina-dipendente (CDK)	3,44	0,1	-0,2	18,0	-16,6	1,4	-15,4
Inibitori della tirosina chinasi BCR-ABL	3,42	0,2	-3,2	-1,9	-1,6	0,4	-1,3
Inibitori della tirosina chinasi di bruton (BTK)	3,40	0,1	18,0	18,0	0,0	0,0	0,0
Altri antineoplastici	2,72	0,1	40,9	4,9	9,4	22,8	34,3
Inib. tirosina chinasi recettore fatt. di crescita epid (EGFR)	2,62	0,1	22,0	4,1	0,5	16,1	17,1
Antiandrogeni	2,28	0,6	22,3	0,1	-1,2	23,7	22,2
Altri antagonisti ormonali e sostanze correlate	1,98	0,1	1,7	-5,4	-0,5	8,1	7,6
Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine	1,89	1,1	-0,2	-4,3	3,8	0,4	4,2
Inibitori della chinasi janus-associata (JAK)	1,87	<0,05	15,1	13,7	0,1	1,1	1,2
Interferoni	1,76	0,4	-9,5	-11,6	-1,3	3,7	2,4
Inibitori di VEGF/VEGFR (fattore di crescita angiogenico)	1,54	0,1	-46,8	-8,6	-16,7	-30,2	-41,8
Inibitori della serina-treonina chinasi b-raf (BRAF)	1,35	<0,05	8,0	6,5	-2,1	3,7	1,5
Inibitori di CD20 (clusters di differenziazione 20)	1,35	0,5	-15,7	-0,4	-14,5	-0,9	-15,3
Inibitori della chinasi del linfoma anaplastico (ALK)	1,29	<0,05	2,9	13,0	-7,7	-1,3	-9,0
Altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco	1,21	<0,05	0,3	15,7	-14,9	1,8	-13,3
Analoghi della pirimidina	1,16	0,4	-24,6	-7,1	-4,8	-14,7	-18,8
Inibitori di EGFR (recett. fattore di crescita epidermico)	1,12	<0,05	-3,7	-1,3	-2,3	-0,1	-2,4

segue

Tabella 3.18 - *continua*

ATC I livello Sottogruppi	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20				Δ % Costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Inibitori della poli (adp-ribos) polimerasi (PARP)	1,06	<0,05	92,3	65,4	-11,3	31,0	16,3
Inibitori dei proteasomi	0,86	<0,05	-12,2	-11,3	-5,6	4,8	-1,0
Inibitori della calcineurina	0,86	0,4	-7,3	-4,2	0,0	-3,2	-3,2
Analoghi dell'acido folico	0,84	0,1	-19,8	0,9	-17,3	-3,8	-20,5
Taxani	0,68	0,2	-8,2	4,2	-10,5	-1,6	-11,9
Inibitori della proteina chinasi mitogeno-attivata (MEK)	0,67	<0,05	-1,1	7,7	-1,7	-6,5	-8,1
Altri immunostimolanti	0,61	0,1	-12,0	-5,5	-10,5	4,0	-6,9
Antracicline e sostanze correlate	0,52	0,1	5,2	-0,6	0,7	5,0	5,8
Inibitori chinasi target della rapamicina nei mammif. (mTOR)	0,48	<0,05	-2,2	11,2	-3,9	-8,5	-12,0
Fattori di stimolazione delle colonie	0,40	0,1	-26,2	-2,7	-9,6	-16,2	-24,2
Inibitori della via di Hedgehog	0,39	<0,05	4,2	28,0	0,2	-18,7	-18,6
Inib.tirosina chinasi recet.fattore crescita end.vasc (VEGFR)	0,33	<0,05	>100	>100	-6,1	0,1	-6,0
Antiestrogeni	0,31	0,2	-44,4	-12,2	-5,5	-33,0	-36,7
Altri alcaloidi derivati da piante e altri prodotti naturali	0,29	<0,05	-14,1	-0,1	-13,9	-0,1	-14,0
Alcaloidi della vinca ed analoghi	0,17	<0,05	-22,7	-9,6	-10,7	-4,2	-14,5
Associazioni di antineoplastici	0,15	<0,05	7,0	6,5	0,4	0,0	0,4
Inib.tirosina chinasi recett.2 fattore crescita epid. (HER2)	0,13	<0,05	-11,4	-11,2	-0,3	0,0	-0,3
Inibitori della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K)	0,12	<0,05	-26,7	-25,2	-0,2	-1,9	-2,1
Analoghi della mostarda azotata	0,11	0,1	-12,2	-3,6	-2,0	-7,1	-9,0
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	32,77	5,7	-6,4	-9,5	-12,0	17,6	3,4
Antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, ass.	8,29	1,4	2,3	0,4	-0,2	2,1	1,9
Vaccini influenzali	3,07	0,8	97,3	13,7	1,5	70,8	73,5
Nucleosidi e nucleotidi escl.inibitori trascrittasi inversa	2,36	0,1	>100	14,2	-1,4	>100	>100
Immunoglobulina umana normale	1,99	<0,05	-6,9	-9,5	1,8	1,4	2,9
Vaccini pneumococcici	1,93	0,1	-15,0	-13,0	0,7	-3,0	-2,4
Vaccini meningococcici	1,93	0,1	-6,3	-4,4	-1,3	-0,7	-2,0
Antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	1,44	<0,05	-72,1	-13,0	-68,6	2,2	-67,9
Inibitori dell'integrasi	1,43	0,3	-33,0	-30,7	0,0	-3,4	-3,4
Vaccini contro il papillomavirus	1,19	<0,05	21,6	21,9	-0,2	0,0	-0,2
Vaccini batterici e virali in associazione	0,89	0,1	-7,9	3,2	-7,9	-3,1	-10,8
Antibiotici	0,71	<0,05	29,3	27,2	0,1	1,5	1,6
Vaccini morbillosi	0,61	<0,05	13,7	3,1	0,6	9,6	10,3
Associaz.di penicilline, incl.inibitori delle beta-lattamasi	0,61	0,4	-5,3	-8,1	-1,3	4,2	3,0
Cefalosporine di terza generazione	0,59	0,3	-0,3	-21,4	-14,4	48,7	26,8
Altri antibatterici	0,53	0,1	15,0	28,2	1,7	-11,8	-10,3
Altri antivirali	0,42	<0,05	-2,8	-14,9	-0,9	15,2	14,2

Segue

Tabella 3.18 - *continua*

ATC I livello	Sottogruppi	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20				Δ % Costo medio DDD
				Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
	Anticorpi monoclonali antivirali	0,41	<0,05	8,9	9,1	0,0	-0,2	-0,2
	Altri antimicotici per uso sistemico	0,36	<0,05	-19,7	9,7	-11,0	-17,7	-26,7
	Vaccini varicellosi Zoster	0,35	<0,05	14,3	-0,5	0,3	14,5	14,9
	Carbapenemi	0,31	0,1	22,8	0,0	-2,7	26,2	22,8
	Immunoglobuline specifiche	0,30	<0,05	-5,6	1,3	-3,4	-3,5	-6,8
	Vaccini della diarrea da rotavirus	0,29	<0,05	-3,7	10,2	2,0	-14,3	-12,6
	Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa	0,29	0,7	-20,6	-13,0	-15,9	8,5	-8,7
	Antibatterici glicopeptidici	0,26	<0,05	-12,1	-12,6	-2,9	3,5	0,5
	Altre cefalosporine e penemi	0,24	<0,05	-42,9	-57,3	-62,6	258,3	33,6
	Polimixine	0,20	<0,05	-9,8	-4,7	-3,2	-2,2	-5,4
	Non-nucleosidi inibitori della trascrittasi inversa	0,18	0,1	-21,4	-21,1	-1,6	1,3	-0,3
	Fluorochinoloni	0,12	0,2	-4,6	-25,2	2,6	23,8	27,6
	Vaccini pertossici	0,11	<0,05	-4,3	0,6	-4,9	0,0	-4,9
	Nucleosidi e nucleotidi escl. inibitori transcriptasi inversa	0,11	0,1	-5,1	3,8	-2,1	-6,6	-8,6
	Altri aminoglicosidi	0,10	<0,05	-6,9	-10,6	-1,7	6,0	4,1
	B - Sangue e organi emopoietici	32,05	50,6	3,4	2,2	-3,0	4,3	1,2
	Fattori della coagulazione del sangue	7,82	0,1	-5,1	-0,2	-0,5	-4,4	-4,9
	Inibitori diretti del fattore Xa	7,48	12,5	4,8	14,7	-9,7	1,2	-8,6
	Altri preparati antianemici	2,51	3,6	-10,8	0,7	-7,7	-4,1	-11,4
	Altri emostatici per uso sistemico	2,49	0,1	31,7	17,0	-5,1	18,5	12,5
	Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	2,36	9,7	-2,7	3,1	-3,7	-2,1	-5,7
	Eparinici	2,11	6,5	9,8	-10,2	14,6	6,8	22,4
	Inibitori diretti della trombina	1,31	2,4	-12,8	-5,5	-6,2	-1,7	-7,8
	Soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico	0,96	6,8	5,0	0,7	4,5	-0,2	4,3
	Soluzioni nutrizionali parenterali	0,81	0,7	-1,6	-7,4	-4,2	10,9	6,2
	Altri antitrombotici	0,73	0,5	40,3	16,3	4,1	15,8	20,6
	Farmaci utilizzati nell'angioedema ereditario	0,60	<0,05	48,7	105,9	3,8	-30,4	-27,8
	Soluzioni ipertoniche	0,53	0,1	0,3	7,9	-7,2	0,2	-7,0
	Ferro, preparati parenterali	0,41	0,1	29,4	29,0	0,4	0,0	0,3
	Emostatici locali	0,39	<0,05	20,0	15,6	3,4	0,4	3,8
	Succedanei del sangue e frazioni proteiche plasmatiche	0,33	0,1	33,3	27,6	0,2	4,3	4,5
	Inibitori delle proteasi	0,26	<0,05	8,7	-3,7	-1,5	14,5	12,9
	Fibrinogeno	0,25	<0,05	488,1	500,9	-0,9	-1,2	-2,1
	Enzimi	0,25	<0,05	-8,4	-7,3	-0,3	-0,8	-1,1
	Soluzioni isotoniche	0,19	0,1	8,2	9,0	-1,3	0,6	-0,7
	Emofiltrati	0,11	<0,05	14,0	11,8	-2,1	4,3	2,0
	A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	19,39	34,0	13,0	2,8	-0,1	10,0	9,9
	Enzimi	5,28	<0,05	8,1	10,9	1,4	-3,6	-2,5

segue

Tabella 3.18 - *continua*

ATC I livello Sottogruppi	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20				Δ % Costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Analoghi del recettore GLP-1 (<i>glucagon-like peptide-1</i>)	3,53	3,3	41,2	27,8	0,2	10,3	10,5
Insuline ed analoghi iniettabili ad azione lenta	3,00	6,8	3,6	3,9	-2,2	1,8	-0,4
Associazioni di ipoglicemizzanti orali	2,16	5,4	6,6	2,6	0,5	3,4	3,9
Inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4)	1,32	3,1	0,6	1,5	-0,5	-0,3	-0,8
Prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e metabolismo	1,23	<0,05	18,7	3,4	-2,9	18,3	14,9
Inibitori del cotrasportatore SGLT2 (sodio-glucosio tipo 2)	1,00	2,0	32,9	28,4	1,1	2,5	3,6
Acidi biliari e derivati	0,32	0,1	85,3	-27,7	0,1	155,8	156,2
Inibitori della pompa acida	0,24	3,6	13,5	-2,0	-1,3	9,1	15,8
Antibiotici	0,19	0,2	9,0	-1,5	1,2	9,3	10,6
Insuline ed analoghi iniettabili ad azione rapida	0,17	0,9	-15,5	-9,7	-1,6	-4,9	-6,4
Antagonisti della serotonina (5-HT ₃)	0,17	0,1	6,5	-3,8	-2,5	13,1	10,8
Aminoacidi e derivati	0,14	0,1	-1,2	-3,5	-1,4	3,3	2,4
Polivitaminici, non associati	0,13	0,1	-21,9	-12,7	-10,5	0,0	-10,5
N - Sistema nervoso	8,23	26,5	4,6	-0,7	0,5	4,8	5,4
Altri antipsicotici	2,94	2,7	2,8	2,7	0,1	-0,2	0,1
Altri farmaci del sistema nervoso	0,83	0,1	51,7	13,0	-2,6	37,7	34,2
Altri antiepilettici	0,60	1,2	13,9	4,6	-0,8	9,7	8,8
Dopa e suoi derivati	0,52	0,2	-4,9	-14,6	-0,5	12,0	11,4
Farmaci utilizzati nella dipendenza da oppioidi	0,45	3,3	-8,4	-2,9	-4,6	-1,1	-5,7
Diazepine, ossazepine, tiazepine e ossepine	0,34	3,5	-15,0	-4,5	7,7	-17,3	-11,0
Antagonisti del peptide correlato al gene della calcitonina	0,33	0,2	774,5	138,0	310,3	-10,4	267,4
Altri anestetici generali	0,23	0,3	-22,7	-35,4	-3,8	15,4	19,7
Idrocarburi alogenati	0,19	<0,05	-0,1	10,7	-4,2	-5,8	-9,7
Amidi	0,16	2,0	1,3	11,7	-6,6	-2,9	-9,3
Altri ipnotici e sedativi	0,13	<0,05	-37,3	-22,3	-17,6	-2,0	-19,3
Altre sostanze dopaminergiche	0,13	0,1	16,6	16,6	0,5	-0,5	0,0
Anticolinesterasici	0,12	1,0	-23,4	-4,9	-10,1	-10,4	-19,4
Derivati dell'indolo	0,10	0,1	20,6	23,0	0,0	-1,9	-1,9
C - Sistema cardiovascolare	6,48	16,7	9,7	-5,2	-2,4	18,6	15,8
Altre sostanze modificatrici dei lipidi	1,66	0,6	41,5	27,0	-1,4	13,0	11,4
Altri preparati cardiaci	1,49	2,4	0,1	0,4	-0,9	0,6	-0,2
Antiipertensivi per ipertensione arteriosa polmonare	1,31	0,1	-11,6	-3,9	-4,8	-3,4	-8,1
Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs), altre assoc.	1,14	0,8	30,0	30,0	0,0	0,0	0,0
Antagonisti della vasopressina	0,21	<0,05	10,4	31,7	-9,4	-7,5	-16,2
Altre sostanze inotrope	0,13	<0,05	-8,0	9,9	-14,2	-2,4	-16,2
Adrenergici e dopaminergici	0,13	1,0	1,7	18,4	0,9	-14,9	-14,1

segue

Tabella 3.18 - *continua*

ATC I livello Sottogruppi	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20				Δ % Costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
V - Vari	6,26	3,2	7,1	0,8	-0,1	6,3	6,2
Sostanze chelanti del ferro	1,53	0,1	-3,7	-3,2	-0,2	-0,5	-0,6
Mezzi di contrasto radiologici, idrosolubili, nefrotropici, a bassa osmosi	1,26	0,1	11,2	9,5	0,2	1,3	1,6
Antidoti	0,93	0,1	21,5	21,6	0,1	-0,2	-0,1
Altri radiofarmaci diagnostici per rilevazione tumori	0,43	<0,05	19,0	17,6	3,4	-2,2	1,2
Mezzi di contrasto paramagnetici	0,42	<0,05	13,8	14,3	-1,0	0,6	-0,5
Radiofarmaci terapeutici vari	0,27	<0,05	-13,1	-8,4	-9,5	4,8	-5,1
Sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici	0,27	0,2	12,1	0,7	4,1	7,0	11,4
Farmaci per trattamento dell'iperkaliemia e iperfosfatemia	0,20	0,2	-14,5	-1,1	-10,4	-3,5	-13,5
Composti dello iodio-123I	0,16	<0,05	32,4	37,0	-0,2	-3,1	-3,3
Radiofarmaci diagnostici della tiroide vari	0,14	<0,05	-5,3	-4,4	5,4	-6,0	-0,9
Solventi e diluenti, comprese le soluzioni detergenti	0,12	2,2	18,6	-0,2	7,3	10,8	18,9
Estratti allergenici	0,11	0,2	2,2	-2,7	-0,5	5,5	5,0
R - Sistema respiratorio	6,24	2,00	30,4	-8,2	-4,8	49,2	42,1
Altri preparati per il sistema respiratorio	3,51	<0,05	57,2	91,5	-8,7	-10,1	-17,9
Altri farmaci sistemici per disturbi ostruttivi vie respir.	2,12	0,2	9,7	10,6	-2,0	1,2	-0,8
Mucolitici	0,26	0,2	-3,4	-11,6	-0,3	9,5	9,2
H - Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	4,24	4,7	-12,1	-16,1	-2,5	7,5	4,8
Somatostatina ed analoghi	1,54	0,2	-6,6	-3,9	0,0	-2,8	-2,8
Somatropina e agonisti della somatropina	1,21	0,3	-11,8	-4,8	-5,7	-1,8	-7,4
Altre sostanze antiparatiroidee	0,58	0,4	-27,0	-2,1	-7,8	-19,2	-25,5
Altri ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi	0,42	<0,05	-5,3	-5,6	0,3	0,0	0,3
Glicocorticoidi	0,33	3,3	-7,1	-20,4	3,2	13,1	16,7
M - Sistema muscolo-scheletrico	3,82	5,6	2,3	6,4	-5,9	2,3	-3,8
Altri farmaci per le affezioni del sistema muscolo-scheletrico	1,86	<0,05	-0,1	-2,5	-3,3	6,0	2,5
Altri farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione	1,38	3,9	22,4	15,2	-0,5	6,8	6,2
Altri miorellassanti ad azione periferica	0,23	<0,05	16,8	18,7	-0,9	-0,8	-1,6
Altri composti ammoniacali quaternari	0,15	0,2	-57,0	-39,0	-42,4	22,3	-29,5
S - Organi di senso	3,03	2,0	40,9	-0,4	0,7	40,6	41,5
Sostanze antineovascolarizzazione	2,17	0,1	44,1	27,6	0,7	12,2	12,9
Corticosteroidi, non associati	0,43	0,2	13,9	15,7	0,1	-1,6	-1,5
D - Dermatologici	2,03	8,9	57,5	-12,6	-5,7	91,1	80,1
Agenti per dermatiti, esclusi i corticosteroidi	1,61	0,2	86,0	99,9	-10,5	4,0	-7,0
Biguanidi ed amidine	0,10	1,6	8,9	-4,8	9,2	4,8	14,5

segue

Tabella 3.18 - *continua*

ATC I livello	Sottogruppi	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20				Costo medio DDD
				Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
G - Sistema genito-urinario e ormoni sessuali		1,36	2,5	11,8	11,7	-6,3	6,6	0,0
Gonadotropine		0,95	0,1	27,4	22,1	-4,9	9,8	4,4
Farmaci utilizzati nelle disfunzioni erettile		0,12	0,3	-28,5	-2,4	-9,0	-19,5	-26,7
Prostaglandine		0,10	0,1	-9,3	-5,4	-6,2	2,3	-4,1
P - Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti		0,03	<0,05	-32,0	-97,0	-35,2	3472,9	2145,7

Tabella 3.19 Spesa, consumi e costo medio per giornata di terapia nel 2021 per i farmaci erogati dalle strutture pubbliche: principi attivi più prescritti per I livello ATC (fino al 75% della spesa della categoria)

ATC I livello	Sottogruppi	Spesa SSN pro capite	%	Δ % 21-20	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
pembrolizumab		6,41	6,0	32,0	0,2	1,7	53,3	93,03	-13,7
lenalidomide		5,47	5,1	1,2	0,1	1,1	9,6	122,78	-7,4
daratumumab		4,07	3,8	14,9	0,1	0,7	43,8	149,45	-19,9
nivolumab		3,70	3,4	-1,8	0,1	0,8	-0,5	110,72	-1,1
ibrutinib		3,39	3,2	18,8	0,1	0,6	19,1	129,92	0,0
dimetilfumarato		2,64	2,5	6,2	0,2	2,0	6,4	32,88	0,1
osimertinib		2,48	2,3	33,2	<0,05	0,4	31,5	148,33	1,6
pertuzumab		2,44	2,3	-10,3	0,1	0,5	14,9	112,39	-21,7
figolimid		2,32	2,2	-3,3	0,1	1,1	-1,4	53,90	-1,6
eculizumab		2,15	2,0	8,7	<0,05	0,1	10,0	766,98	-0,9
ustekinumab		2,05	1,9	10,7	0,3	2,8	17,8	17,88	-5,8
enzalutamide		2,02	1,9	16,2	0,1	0,6	19,5	83,50	-2,5
abiraterone		1,90	1,8	3,5	0,1	0,5	3,8	85,31	-0,1
secukinumab		1,89	1,8	0,6	0,2	1,5	4,4	30,60	-3,4
ruxolitinib		1,87	1,7	15,9	<0,05	0,4	14,8	110,85	1,2
palbociclib		1,86	1,7	-24,5	0,1	0,7	-4,1	68,37	-21,1
natalizumab		1,74	1,6	2,9	0,1	0,9	16,3	50,03	-11,3
ocrelizumab		1,73	1,6	40,2	0,1	0,9	40,3	48,32	0,1
adalimumab		1,56	1,4	-13,0	0,6	5,8	18,1	6,60	-26,1
etanercept		1,50	1,4	-15,4	0,3	2,6	1,3	14,14	-16,2
nintedanib		1,32	1,2	17,9	<0,05	0,4	17,4	76,34	0,7
interferone beta-1a		1,22	1,1	-10,7	0,3	2,8	-11,0	10,63	0,6
vedolizumab		1,21	1,1	15,6	0,1	0,9	16,4	32,52	-0,4
nilotinib		1,17	1,1	-3,2	<0,05	0,2	-2,9	131,33	0,0
abatacept		1,14	1,1	0,5	0,1	0,6	0,5	49,36	0,3
trastuzumab		1,11	1,0	-28,4	0,2	1,6	-2,5	17,59	-26,4
dabrafenib		1,11	1,0	1,7	<0,05	0,3	1,9	105,73	0,1

segue

Consumi e spesa per classe terapeutica

Tabella 3.19 - *continua*

ATC I livello	Spesa SSN <i>pro capite</i>	%	Δ % 21-20	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Sottogruppi								
rituximab	1,09	1,0	-20,2	0,4	4,0	0,2	6,68	-20,1
trastuzumab emtansine	1,07	1,0	4,3	<0,05	0,1	13,8	193,74	-8,1
ribociclib	1,06	1,0	43,1	<0,05	0,4	49,6	68,02	-4,1
tocilizumab	1,02	1,0	4,9	0,1	1,0	5,7	25,46	-0,5
terflunomide	1,02	0,9	10,3	0,1	0,9	11,3	27,15	-0,7
alectinib	1,02	0,9	2,0	<0,05	0,2	10,3	162,41	-7,3
leuprorelina	1,01	0,9	2,3	0,2	1,6	-5,7	15,96	8,8
atezolizumab	1,00	0,9	26,0	<0,05	0,2	42,1	107,94	-11,1
bevacizumab	1,00	0,9	-57,5	0,1	0,8	-8,4	29,48	-53,5
canakinumab	0,98	0,9	12,1	<0,05	0,2	1,8	157,13	10,4
pirfenidone	0,97	0,9	-4,7	<0,05	0,4	-4,4	64,42	-0,1
olaparib	0,96	0,9	85,3	0,0	0,2	58,5	132,20	17,2
ixekizumab	0,96	0,9	37,6	0,1	0,8	38,0	30,30	0,0
dasatinib	0,92	0,9	-4,3	<0,05	0,2	-2,4	101,53	-1,7
triptorelina	0,87	0,8	-1,3	0,9	7,9	-2,7	2,73	1,7
golimumab	0,87	0,8	-18,0	0,1	1,1	-2,4	19,61	-15,8
venetoclax	0,87	0,8	55,4	<0,05	0,1	48,1	158,44	5,2
pomalidomide	0,86	0,8	0,3	<0,05	0,1	21,2	246,11	-17,1
pemetrexed	0,82	0,8	-19,6	<0,05	0,3	12,7	69,57	-28,5
tacrolimus	0,79	0,7	-6,1	0,4	3,2	-2,4	6,14	-3,5
imatinib	0,71	0,7	-1,5	0,1	0,8	-2,0	21,78	0,8
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	32,77		-5,7	5,7		-8,6	15,63	3,4
remdesivir	2,25	6,9	>100	<0,05	0,3	>100	374,71	-1,3
emtricitabina/tenofovir alafenamide/bictegravir	1,81	5,5	35,5	0,2	4,3	35,9	19,96	0,0
vaccino pneumococcico trivalente	1,74	5,3	-16,9	0,1	1,7	-17,2	48,84	0,7
emtricitabina/rilpivirina/ tenofovir alafenamide	1,52	4,6	-12,8	0,2	3,6	-12,6	19,96	0,0
vaccino antinfluenzale da virus inattivato, antigene di superficie, adiuvato	1,51	4,6	>100	0,3	4,8	28,1	14,99	185,3
vaccino meningococcico gruppo B	1,50	4,6	-7,7	0,1	1,2	-6,8	62,29	-0,7
immunoglobulina umana normale per somministrazione extravascolare	1,20	3,7	-6,1	<0,05	0,2	-10,1	352,39	4,8
vaccino papillomavirus umano (tipi umani 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	1,19	3,6	22,5	<0,05	0,8	23,0	69,31	-0,2
dolutegravir/lamivudina	1,08	3,3	>100	0,2	3,1	>100	16,60	0,0
dolutegravir/abacavir/lamivudina	1,05	3,2	-23,1	0,1	2,3	-22,9	21,48	0,0
vaccino antinfluenzale tetravalente da virus inattivato, splittato	0,99	3,0	11,3	0,4	6,4	-5,5	7,34	18,1
dolutegravir	0,95	2,9	-37,7	0,2	2,8	-37,5	16,42	0,0
emtricitabina/tenofovir alafenamide/ darunavir/cobicistat	0,82	2,5	-2,5	0,1	1,8	-2,2	21,85	0,0
immunoglobulina umana normale per somministrazione intravascolare	0,78	2,4	-6,5	<0,05	0,1	-6,5	319,70	0,3

segue

Tabella 3.19 - *continua*

ATC I livello	Spesa SSN	%	Δ % 21-20	DDD/ 1000	%	Δ % 21-20	Costo medio	Δ % 21-20
Sottogruppi	<i>pro capite</i>			<i>ab die</i>			DDD	
amfotericina B	0,71	2,2	30,2	<0,05	0,3	28,5	100,39	1,6
glecaprevir/pibrentasvir	0,71	2,2	-15,7	<0,05	0,3	-11,0	107,91	-5,0
sofosbuvir/velpatasvir	0,63	1,9	-84,0	<0,05	0,4	-3,0	71,64	-83,5
vaccino del morbillo della parotite della rosolia e della varicella	0,57	1,8	18,1	<0,05	0,6	15,7	46,80	2,4
vaccino esavalente	0,56	1,7	-18,5	0,1	0,9	-9,5	29,43	-9,6
emtricitabina/tenofovir alafenamide	0,51	1,6	-25,7	0,1	2,1	-25,5	11,29	0,0
piperacillina/tazobactam	0,50	1,5	-3,7	0,1	2,4	0,9	10,10	-4,3
raltegravir	0,48	1,5	-19,5	0,1	2,4	-18,9	9,51	-0,5
ceftazidima/avibactam	0,47	1,4	10,2	<0,05	0,1	36,6	194,45	-19,1
dolutegravir/rilpivirina	0,44	1,3	68,6	0,1	1,1	69,1	18,31	0,0
palivizumab	0,41	1,3	9,7	<0,05	0,0	10,2	807,14	-0,2
darunavir/cobicistat	0,41	1,3	-22,1	0,1	1,6	-21,9	12,25	0,0
B - Sangue e organi emopoietici	32,05		4,1	50,6		3,2	1,74	1,2
rivaroxaban	3,03	9,4	-1,9	5,4	10,8	7,7	1,53	-8,7
apixaban	2,70	8,4	0,4	4,4	8,7	11,2	1,69	-9,5
edoxaban	1,75	5,5	33,8	2,7	5,4	47,8	1,76	-9,2
enoxaparina	1,70	5,3	12,2	5,7	11,2	-9,1	0,82	23,7
octocog alfa	1,66	5,2	-29,7	<0,05	0,0	-28,9	332,46	-0,8
dabigatran	1,29	4,0	-12,6	2,4	4,8	-4,5	1,46	-8,2
emicizumab	1,27	4,0	68,1	<0,05	0,0	75,6	753,71	-4,0
epoetina alfa	1,06	3,3	-9,5	2,1	4,1	14,1	1,39	-20,5
efmorocotog alfa	1,03	3,2	-0,6	<0,05	0,0	-0,5	357,17	0,2
ticagrelor	0,97	3,0	-1,1	1,1	2,1	-2,7	2,45	1,9
darbeoetina alfa	0,91	2,8	-4,5	0,4	0,8	-2,0	5,89	-2,3
eltrombopag	0,81	2,5	5,5	<0,05	0,1	15,3	49,37	-8,3
albutrepenonacog alfa	0,80	2,5	9,7	<0,05	0,0	10,2	1086,69	-0,1
sodio cloruro	0,77	2,4	6,0	5,8	11,4	1,4	0,37	4,9
treprostinil	0,59	1,9	-4,2	<0,05	0,0	-2,5	548,24	-1,4
eptacog alfa attivato (fattore VII di coagulazione da DNA ricombinante)	0,59	1,9	-28,3	<0,05	0,0	-28,2	4082,80	0,1
morocotog alfa	0,59	1,8	-22,8	<0,05	0,0	-20,4	333,43	-2,8
epoetina zeta	0,45	1,4	-17,9	1,1	2,1	-13,2	1,15	-5,2
damocotog alfa pegol	0,44	1,4	>100	<0,05	0,0	>100	329,94	1,5
romiplostim	0,41	1,3	14,8	<0,05	0,0	15,6	50,40	-0,4
ferro carbossimaltoso	0,41	1,3	30,4	0,1	0,3	30,3	8,46	0,4
lonocotog alfa	0,40	1,2	-0,7	<0,05	0,0	0,8	320,34	-1,2
glucosio/sodio cloruro/calcio cloruro/magnesio cloruro/sodio bicarbonato/sodio lattato	0,39	1,2	-1,7	0,1	0,2	10,4	10,04	-10,7
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	19,39		13,8	34,0		3,8	1,56	9,9
dulaglutide	1,88	9,7	44,5	2,3	6,8	41,8	2,23	2,2
insulina glargine	1,55	8,0	-0,4	4,7	13,7	3,9	0,91	-3,9
alglucosidasi acida umana ricombinante	1,29	6,7	6,9	<0,05	0,0	7,2	1062,23	0,0
agalsidasi alfa	0,88	4,6	6,2	<0,05	0,0	-0,2	1692,37	6,8
semaglutide	0,87	4,5	>100	0,2	0,5	>100	13,33	-8,7

segue

Consumi e spesa per classe terapeutica

Tabella 3.19 - *continua*

ATC I livello	Spesa SSN <i>pro capite</i>	%	Δ % 21-20	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Sottogruppi								
agalsidasi beta	0,77	4,0	28,1	<0,05	0,0	28,7	483,60	-0,2
imiglucerasi	0,77	4,0	-2,0	<0,05	0,0	-1,7	1096,50	0,1
insulina degludec	0,72	3,7	6,3	1,4	4,2	9,3	1,38	-2,5
sitagliptin	0,60	3,1	1,1	1,4	4,0	4,5	1,21	-3,0
insulina degludec/liraglutide	0,57	2,9	22,4	0,4	1,2	21,8	3,98	0,7
sitagliptin/metformina	0,54	2,8	-9,6	1,4	4,1	-6,6	1,06	-3,0
linagliptin	0,54	2,8	5,3	1,3	3,8	5,4	1,14	0,2
idursulfasi	0,53	2,7	6,4	<0,05	0,0	0,6	2877,24	6,0
dapagliflozin	0,45	2,3	38,9	0,9	2,7	39,1	1,33	0,2
dapagliflozin/metformina	0,45	2,3	22,9	0,9	2,7	23,2	1,33	0,0
liraglutide	0,44	2,3	-26,1	0,5	1,3	-26,3	2,65	0,7
migalastat	0,37	1,9	11,9	<0,05	0,0	12,2	465,68	0,0
empagliflozin	0,36	1,9	9,5	0,8	2,3	6,2	1,30	3,4
exenatide	0,33	1,7	40,6	0,3	1,0	45,6	2,66	-3,2
eliglustat	0,31	1,6	10,1	<0,05	0,0	10,4	622,68	0,0
velaglucerasi alfa	0,28	1,5	6,9	<0,05	0,0	0,5	1096,94	6,6
elosulfase alfa	0,27	1,4	6,2	<0,05	0,0	6,5	2992,00	0,0
N - Sistema nervoso	8,23		5,4	26,5		0,2	0,85	5,4
paliperidone	1,53	18,5	2,6	0,8	3,1	3,7	5,10	-0,8
aripiprazolo	1,08	13,2	9,2	1,1	4,2	5,5	2,64	3,7
levodopa/carbidopa	0,49	5,9	-2,6	0,1	0,4	-7,0	12,91	5,0
patisiran	0,45	5,5	>100	0,0	0,0	>100	516,03	0,0
risperidone	0,31	3,8	-11,7	0,7	2,5	-3,2	1,27	-8,5
metadone	0,31	3,7	-2,8	2,4	9,0	-2,2	0,35	-0,3
lacosamide	0,18	2,2	21,7	0,1	0,3	19,4	6,19	2,2
tafamidis	0,18	2,2	-20,6	0,0	0,0	-3,4	226,37	-17,5
propofol	0,17	2,0	-28,4	0,3	1,1	-36,9	1,56	13,8
erenumab	0,16	2,0	>100	0,1	0,4	74,0	4,00	284,5
quetiapina	0,16	2,0	-14,7	1,5	5,6	-1,9	0,30	-12,8
levetiracetam	0,15	1,9	-11,7	0,4	1,6	-7,2	1,00	-4,6
dexmedetomidina	0,13	1,6	-36,9	0,0	0,0	-21,6	31,02	-19,3
sevoflurano	0,13	1,5	0,4	0,0	0,0	7,5	59,44	-6,4
opicapone	0,12	1,4	21,4	0,1	0,4	20,9	3,26	0,7
rivastigmina	0,10	1,3	-23,1	0,4	1,5	-10,4	0,73	-13,8
olanzapina	0,10	1,2	-9,6	1,6	6,0	-2,9	0,17	-6,6
galcanezumab	0,10	1,2	>100	0,0	0,2	>100	6,67	132,9
perampanel	0,10	1,2	12,4	0,1	0,2	13,7	4,61	-0,9
buprenorfina/naloxone	0,10	1,2	-26,3	0,2	0,6	-7,6	1,56	-20,1
lurasidone	0,09	1,1	23,1	0,1	0,5	27,4	2,09	-3,1
paracetamolo	0,09	1,1	-5,7	3,4	12,8	17,1	0,07	-19,2
C - Sistema cardiovascolare	6,48		10,5	16,7		-4,3	1,06	15,8
ranolazina	1,40	21,6	1,5	1,3	8,0	1,8	2,86	0,0
sacubitril/valsartan	1,14	17,5	30,9	0,8	4,6	31,3	4,08	0,0
macitentan	0,94	14,5	0,7	0,0	0,2	0,9	87,71	0,0
evolocumab	0,86	13,3	51,5	0,2	1,1	52,1	13,10	-0,2
alirocumab	0,66	10,1	39,9	0,2	1,3	48,0	8,44	-5,3

segue

Tabella 3.19 - continua

ATC I livello	Spesa SSN pro capite	%	Δ % 21-20	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Sottogruppi								
V - Vari	6,26		-7,8	3,2		1,8	5,41	6,2
deferisirox	1,40	22,3	-2,9	0,0	1,1	-2,8	109,79	0,1
sugammadex	0,80	12,8	20,3	0,0	0,8	22,9	81,39	-1,9
iomeprolo	0,51	8,2	17,3	0,0	0,6	14,1	72,53	3,0
fluoro desossiglucosio (18F)	0,32	5,2	14,7	0,0	0,1	18,5	401,07	-2,9
iodixanolo	0,23	3,6	3,7	0,0	0,3	6,7	75,88	-2,5
lutezio oxodotreotide (177Lu)	0,22	3,6	-12,1	0,0	0,0	-0,4	14141,40	-11,5
gadobutrolo	0,20	3,2	17,6	0,0	0,2	20,8	77,71	-2,3
iopromide	0,18	2,9	6,7	0,0	0,3	7,9	56,52	-0,8
iodio ioflupano (123I)	0,16	2,6	33,3	0,0	0,0	38,3	839,38	-3,3
rasburicase	0,14	2,3	17,5	0,0	0,0	15,0	806,55	2,5
tecnecio pertecnetato (99mTc)	0,13	2,0	-4,4	0,0	0,0	-5,6	331,97	1,6
iobitridolo	0,12	1,9	8,9	0,0	0,2	6,4	48,68	2,6
iopamidolo	0,11	1,8	24,0	0,0	0,4	15,4	26,37	7,8
deferiprone	0,11	1,7	-5,4	0,0	0,6	-1,6	16,10	-3,6
lantanio	0,09	1,4	-19,9	0,0	1,2	-5,7	6,09	-14,8
R - Sistema respiratorio	6,24		31,3	2,0		-7,4	8,65	42,1
ivacaftor	1,31	21,0	87,5	0,0	0,4	>100	495,55	-26,8
lumacaftor/ivacaftor	1,18	18,9	-15,0	0,0	0,4	-13,2	418,52	-1,8
omalizumab	0,97	15,5	9,8	0,1	5,2	9,3	25,66	0,7
elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	0,86	13,7	0,0	0,0	0,4	0,0	292,59	-
mepolizumab	0,63	10,1	-1,3	0,1	2,9	8,6	30,15	-8,9
H - Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	4,24		-11,5	4,7		-15,3	2,47	4,8
somatropina	1,20	28,4	-11,2	0,3	5,8	-3,9	12,19	-7,4
octreotide	0,75	17,7	-1,9	0,1	2,3	-1,8	18,71	0,2
lanreotide	0,67	15,9	-3,3	0,1	2,1	-2,4	19,11	-0,6
pegvisomant	0,42	9,9	-4,7	0,0	0,4	-4,7	69,51	0,3
etelcalcetide	0,38	8,9	12,3	0,1	2,2	13,4	10,02	-0,7
M - Sistema muscolo-scheletrico	3,82		3,0	5,6		7,4	1,88	-3,8
nusinersen	1,32	34,7	-14,8	0,0	0,2	-11,0	405,64	-4,0
denosumab	1,19	31,1	15,6	3,8	69,2	16,3	0,85	-0,3
ataluren	0,31	8,2	9,2	0,0	0,0	9,1	1581,39	0,3
tossina botulinica di clostridium botulinum tipo a	0,23	5,9	17,6	0,0	0,1	19,9	120,91	-1,6
onasemnogene abeparovec	0,22	5,6	0,0	0,0	0,0	0,0	254807,45	-
S - Organi di senso	3,03		41,9	2,0		0,5	4,05	41,5
afibercept	1,31	43,4	55,0	0,0	0,4	55,7	492,66	-0,1
ranibizumab	0,82	27,1	28,9	0,1	5,0	27,0	21,81	1,8
desametasone	0,39	13,0	16,7	0,2	11,9	16,7	4,43	0,3
voretigene neparovec	0,21	6,8	0,0	0,0	0,0	0,0	298014,15	-
brolicizumab	0,04	1,3	0,0	0,0	0,0	0,0	398,27	-
D - Dermatologici	2,03		58,5	8,9		-11,7	0,62	80,1
dupilumab	1,61	79,2	88,0	0,2	1,7	>100	29,01	-10,7
sulfadiazina argentica	0,06	2,9	6,3	0,7	7,8	4,4	0,23	2,1
clorexidina/alcool isopropilico	0,06	2,8	1,0	0,1	0,7	4,8	2,66	-3,3
iodopovidone	0,06	2,7	-3,5	0,9	9,8	27,8	0,18	-24,3
sodio ipoclorito	0,04	1,7	-34,7	2,4	27,1	-35,6	0,04	1,8

segue

Tabella 3.19 - *continua*

ATC I livello	Spesa SSN <i>pro capite</i>	%	Δ % 21-20	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Sottogruppi								
G - Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	1,36		12,5	2,5		12,8	1,51	0,0
follitropina alfa da DNA ricombinante	0,37	26,9	28,6	0,1	2,2	34,0	18,30	-3,7
menotropina	0,23	17,2	23,0	0,0	1,9	24,3	13,47	-0,8
follitropina alfa/lutropina alfa	0,16	11,8	43,6	0,0	0,1	-48,5	214,23	179,3
dinoprostone	0,09	6,8	-5,8	0,0	1,9	-5,7	5,35	0,1
follitropina beta	0,08	6,0	25,4	0,0	0,3	25,3	27,22	0,4
testosterone	0,07	5,1	11,7	0,1	5,7	18,0	1,33	-5,1
tadalafil	0,06	4,7	-32,4	0,2	8,0	-1,9	0,89	-30,9
P - Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	0,03		-31,5	0,0		-96,9	11,45	>100
atovaquone	0,02	74,3	9,9	0,0	63,6	24,4	13,39	-11,4
permetrina	<0,005	18,1	25,8	0,0	20,2	35,8	10,29	-7,0
pentamidina isetionato	<0,005	2,9	-1,9	0,0	3,2	-1,5	10,51	-0,2
metronidazolo	<0,005	2,5	-4,5	0,0	86,5	-5,6	0,34	1,4
diidroartemisinina/piperachina tetrafosfato	<0,005	1,9	68,0	0,0	3,0	70,1	7,28	-1,0

Tabella 3.20 Primi trenta principi attivi per spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto 2021-2020

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	%*	Spesa pro capite	Rango 2021	Rango 2020	Costo medio DDD	Δ % 21-20
L	pembrolizumab	379,8	2,7	6,41	1	2	93,03	-13,7
L	lenalidomide	323,9	2,3	5,47	2	1	122,78	-7,4
L	daratumumab	240,8	1,7	4,07	3	5	149,45	-19,9
L	nivolumab	219,0	1,6	3,70	4	4	110,72	-1,1
L	ibrutinib	201,1	1,5	3,39	5	7	129,92	0,0
B	rivaroxaban	179,4	1,3	3,03	6	6	1,53	-8,7
B	apixaban	160,0	1,2	2,70	7	9	1,69	-9,5
L	dimetilfumarato	156,5	1,1	2,64	8	10	32,88	0,1
L	osimertinib	147,2	1,1	2,48	9	18	148,33	1,6
L	pertuzumab	144,4	1,0	2,44	10	8	112,39	-21,7
L	fingolimod	137,6	1,0	2,32	11	12	53,90	-1,6
J	remdesivir	133,3	1,0	2,25	12	74	374,71	-1,3
L	eculizumab	127,6	0,9	2,15	13	16	766,98	-0,9
L	ustekinumab	121,4	0,9	2,05	14	19	17,88	-5,8
L	enzalutamide	119,5	0,9	2,02	15	24	83,50	-2,5
L	abiraterone	112,6	0,8	1,90	16	20	85,31	-0,1
L	secukinumab	111,9	0,8	1,89	17	17	30,60	-3,4
A	dulaglutide	111,1	0,8	1,88	18	44	2,23	2,2
L	ruxolitinib	110,7	0,8	1,87	19	27	110,85	1,2
L	palbociclib	110,0	0,8	1,86	20	11	68,37	-21,1
J	emtricitabina/tenofovir alafenamide/bictegravir	107,3	0,8	1,81	21	42	19,96	0,0
B	edoxaban	103,7	0,7	1,75	22	43	1,76	-9,2
J	vaccino pneumococcico trivalente	103,3	0,7	1,74	23	15	48,84	0,7
L	natalizumab	103,3	0,7	1,74	24	25	50,03	-11,3
L	ocrelizumab	102,3	0,7	1,73	25	46	48,32	0,1
B	enoxaparina	100,7	0,7	1,70	26	32	0,82	23,7
B	octocog alfa	98,6	0,7	1,66	27	13	332,46	-0,8
D	dupilumab	95,2	0,7	1,61	28	77	29,01	-10,7
L	adalimumab	92,2	0,7	1,56	29	21	6,60	-26,1
A	insulina glargine	92,1	0,7	1,55	30	28	0,91	-3,9
	Totale	4.346,6	31,4					
	Totale spesa strutture sanitarie	13.883,2						

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

Tabella 3.21 Ranghi regionali 2021 dei primi trenta principi attivi per spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche

Rango	Principio attivo	Piemonte	V. d'Aosta	Lombardia	Bolzano	Trento	Veneto	Friuli VG	Liguria	Emilia R.	Toscana	Umbria	Marche	Lazio	Abruzzo	Molise	Campania	Puglia	Basilicata	Sicilia	Sardegna		
1	pembrolizumab	1	1	1	1	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	1	1	1	3	1	
2	lenalidomide	2	3	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	2	2	2	1	2
3	daratumumab	3	0	3	3	3	2	7	3	3	4	6	8	3	5	4	5	4	9	5	5	6	
4	nivolumab	5	10	5	5	43	6	9	4	3	3	9	3	4	4	11	2	9	11	7	5	9	
5	ibrutinib	4	18	4	4	7	5	6	6	6	6	6	3	6	5	10	8	11	3	5	16	9	
6	rivaroxaban	8	7	9	11	11	4	3	8	9	10	7	4	10	11	5	6	10	3	10	10	10	
7	apixaban	7	4	10	154	2	245	4	7	8	7	4	9	7	13	24	10	11	18	22	8	8	
8	dimetilfumarato	11	15	17	14	17	8	10	23	13	5	8	11	11	6	10	32	12	10	15	13	13	
9	osimertinib	13	32	8	16	21	7	5	13	11	9	11	10	9	20	46	28	23	44	50	17	17	
10	pertuzumab	17	5	15	9	41	12	12	11	12	13	12	14	17	9	13	4	13	7	19	35	35	
11	fingolimod	9	11	16	8	10	14	28	10	29	32	23	15	13	3	15	8	6	25	14	26	26	
12	remdesivir	14	6	13	125	105	26	55	4	10	16	18	7	6	8	130	72	26	6	32	25	25	
13	eculizumab	6	2	14	6	34	31	16	29	7	11	15	12	58	17	17	23	37	4	31	55	55	
14	ustekinumab	24	75	31	12	23	22	14	26	24	21	20	24	26	27	30	7	8	13	35	4	4	
15	enzalutamide	19	45	37	21	6	15	8	25	15	15	10	13	22	16	33	17	21	26	24	33	33	
16	abiraterone	26	8	32	7	102	17	26	18	25	14	32	25	23	19	31	21	16	29	40	27	27	
17	secukinumab	10	23	43	15	44	23	21	34	27	18	33	17	54	14	12	9	14	17	8	31	31	
18	dulaglutide	28	126	883	69	12	9	20	30	35	26	29	35	24	30	47	30	5	24	9	3	3	
19	ruxolitinib	25	63	25	48	68	20	34	16	28	36	14	32	21	37	14	13	7	33	25	20	20	
20	palbociclib	39	16	28	13	39	21	15	21	16	31	24	18	12	22	58	19	43	54	42	21	21	
21	emtricitabina/tenofovir alafenamide/bictegravir	18	46	6	35	27	69	38	15	37	8	21	29	14	89	366	44	51	94	234	61	61	
22	edoxaban	32	27	19	33	15	11	22	22	18	19	31	23	36	49	84	47	38	794	45	32	32	
23	vaccino pneumococcico tredicivalente	145	34	18	23	22	16	17	33	19	69	43	34	20	29	32	20	32	41	53	12	12	
24	natalizumab	16	48	40	17	16	13	23	17	22	39	53	64	37	25	2	49	47	146	37	11	11	
25	ocrelizumab	22	12	44	18	33	19	27	12	21	24	102	46	38	12	1	22	48	106	33	48	48	
26	enoxaparina	21	51	216	62	5	10	35	20	5	12	5	5	66	44	16	42	106	19	57	73	73	
27	octocog alfa	87	1020	30	149	8	118	277	78	53	84	183	68	8	24	51	16	15	46	4	15	15	
28	dupilumab	23	47	21	37	32	34	49	44	47	29	46	16	49	42	18	14	30	23	39	44	44	
29	adalimumab	88	134	50	22	31	36	11	54	34	55	30	36	64	18	20	12	22	27	2	39	39	
30	insulina glargine	30	28	26	51	24	24	31	57	36	41	19	44	53	34	34	37	61	35	29	16	16	

Tabella 3.22 Primi trenta principi attivi* a maggiore variazione di spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche rispetto all'anno precedente: confronto 2021-2020

ATC	Principio attivo	Spesa pro capite	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
J	dolutegravir/lamivudina	1,08	413,2	0,2	414,6	16,60	0,0
J	vaccino antinfluenzale da virus inattivato, antigene di superficie, adiuvato	1,51	264,4	0,3	28,1	14,99	185,3
J	remdesivir	2,25	157,9	0,0	161,9	374,71	-1,3
A	semaglutide	0,87	154,8	0,2	179,7	13,33	-8,7
D	dupilumab	1,61	88,0	0,2	111,1	29,01	-10,7
R	ivacaftor	1,31	87,5	0,0	156,7	495,55	-26,8
L	olaparib	0,96	85,3	0,0	58,5	132,20	17,2
B	emicizumab	1,27	68,1	0,0	75,6	753,71	-4,0
L	venetoclax	0,87	55,4	0,0	48,1	158,44	5,2
S	aflibercept	1,31	55,0	0,0	55,7	492,66	-0,1
C	evolocumab	0,86	51,5	0,2	52,1	13,10	-0,2
A	dulaglutide	1,88	44,5	2,3	41,8	2,23	2,2
L	ribociclib	1,06	43,1	0,0	49,6	68,02	-4,1
L	ocrelizumab	1,73	40,2	0,1	40,3	48,32	0,1
L	ixekizumab	0,96	37,6	0,1	38,0	30,30	0,0
J	emtricitabina/tenofovir alafenamide/bictegravir	1,81	35,5	0,2	35,9	19,96	0,0
B	edoxaban	1,75	33,8	2,7	47,8	1,76	-9,2
L	osimertinib	2,48	33,2	0,0	31,5	148,33	1,6
L	pembrolizumab	6,41	32,0	0,2	53,3	93,03	-13,7
C	sacubitril/valsartan	1,14	30,9	0,8	31,3	4,08	0,0
S	ranibizumab	0,82	28,9	0,1	27,0	21,81	1,8
A	agalsidasi beta	0,77	28,1	0,0	28,7	483,60	-0,2
L	atezolizumab	1,00	26,0	0,0	42,1	107,94	-11,1
J	vaccino papillomavirus umano (tipi umani 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	1,19	22,5	0,0	23,0	69,31	-0,2
V	sugammadex	0,80	20,3	0,0	22,9	81,39	-1,9
L	ibrutinib	3,39	18,8	0,1	19,1	129,92	0,0
L	nintedanib	1,32	17,9	0,0	17,4	76,34	0,7
L	enzalutamide	2,02	16,2	0,1	19,5	83,50	-2,5
L	ruxolitinib	1,87	15,9	0,0	14,8	110,85	1,2
L	vedolizumab	1,21	15,6	0,1	16,4	32,52	-0,4

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

Tabella 3.23 Primi trenta principi attivi* a maggiore riduzione di spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche rispetto all'anno precedente: confronto 2021-2020

ATC	Principio attivo	Spesa pro capite	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
L	bevacizumab	1,00	-57,5	0,1	-8,4	29,48	-53,5
J	dolutegravir	0,95	-37,7	0,2	-37,5	16,42	0,0
B	octocog alfa	1,66	-29,7	0,0	-28,9	332,46	-0,8
L	trastuzumab	1,11	-28,4	0,2	-2,5	17,59	-26,4
L	palbociclib	1,86	-24,5	0,1	-4,1	68,37	-21,1
J	dolutegravir/abacavir/lamivudina	1,05	-23,1	0,1	-22,9	21,48	0,0
L	rituximab	1,09	-20,2	0,4	0,2	6,68	-20,1
L	pemetrexed	0,82	-19,6	0,0	12,7	69,57	-28,5
L	golimumab	0,87	-18,0	0,1	-2,4	19,61	-15,8
J	vaccino pneumococcico tredicivalente	1,74	-16,9	0,1	-17,2	48,84	0,7
L	etanercept	1,50	-15,4	0,3	1,3	14,14	-16,2
R	lumacaftor/ivacaftor	1,18	-15,0	0,0	-13,2	418,52	-1,8
M	nusinersen	1,32	-14,8	0,0	-11,0	405,64	-4,0
L	adalimumab	1,56	-13,0	0,6	18,1	6,60	-26,1
J	emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide	1,52	-12,8	0,2	-12,6	19,96	0,0
B	dabigatran	1,29	-12,6	2,4	-4,5	1,46	-8,2
H	somatropina	1,20	-11,2	0,3	-3,9	12,19	-7,4
L	interferone beta-1a	1,22	-10,7	0,3	-11,0	10,63	0,6
L	pertuzumab	2,44	-10,3	0,1	14,9	112,39	-21,7
B	epoetina alfa	1,06	-9,5	2,1	14,1	1,39	-20,5
J	vaccino meningococcico gruppo b	1,50	-7,7	0,1	-6,8	62,29	-0,7
J	immunoglobulina umana normale per somministrazione intravascolare	0,78	-6,5	0,0	-6,5	319,70	0,3
J	immunoglobulina umana normale per somministrazione extravascolare	1,20	-6,1	0,0	-10,1	352,39	4,8
L	tacrolimus	0,79	-6,1	0,4	-2,4	6,14	-3,5
L	pirfenidone	0,97	-4,7	0,0	-4,4	64,42	-0,1
B	darbepoetina alfa	0,91	-4,5	0,4	-2,0	5,89	-2,3
L	dasatinib	0,92	-4,3	0,0	-2,4	101,53	-1,7
L	fingolimod	2,32	-3,3	0,1	-1,4	53,90	-1,6
L	nilotinib	1,17	-3,2	0,0	-2,9	131,33	0,0
V	deferasirox	1,40	-2,9	0,0	-2,8	109,79	0,1

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

Tabella 3.24 Primi trenta principi attivi per costo medio per giornata di terapia per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche[^]: confronto 2021-2020

ATC	Principio attivo	Costo medio DDD	Δ % 21-20	Spesa pro capite	Δ % 21-20	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20
A	agalsidasi alfa	1692,4	6,8	0,88	6,2	0,0	-0,2
A	imiglucerasi	1096,5	0,1	0,77	-2,0	0,0	-1,7
B	albutrepenonacog alfa	1086,7	-0,1	0,80	9,7	0,0	10,2
A	alglucosidasi acida umana ricombinante	1062,2	0,0	1,29	6,9	0,0	7,2
L	eculizumab	767,0	-0,9	2,15	8,7	0,0	10,0
B	emicizumab	753,7	-4,0	1,27	68,1	0,0	75,6
R	ivacaftor	495,6	-26,8	1,31	87,5	0,0	>100
S	aflibercept	492,7	-0,1	1,31	55,0	0,0	55,7
A	agalsidasi beta	483,6	-0,2	0,77	28,1	0,0	28,7
R	lumacaftor/ivacaftor	418,5	-1,8	1,18	-15,0	0,0	-13,2
M	nusinersen	405,6	-4,0	1,32	-14,8	0,0	-11,0
J	remdesivir	374,7	-1,3	2,25	157,9	0,0	>100
B	efmorocotog alfa	357,2	0,2	1,03	-0,6	0,0	-0,5
J	immunoglobulina umana normale per somministrazione extravascolare	352,4	4,8	1,20	-6,1	0,0	-10,1
B	octocog alfa	332,5	-0,8	1,66	-29,7	0,0	-28,9
J	immunoglobulina umana normale per somministrazione intravascolare	319,7	0,3	0,78	-6,5	0,0	-6,5
R	elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	292,6	-	0,86	0,0	0,0	0,0
L	pomalidomide	246,1	-17,1	0,86	0,3	0,0	21,2
L	trastuzumab emtansine	193,7	-8,1	1,07	4,3	0,0	13,8
L	alectinib	162,4	-7,3	1,02	2,0	0,0	10,3
L	venetoclax	158,4	5,2	0,87	55,4	0,0	48,1
L	canakinumab	157,1	10,4	0,98	12,1	0,0	1,8
L	daratumumab	149,5	-19,9	4,07	14,9	0,1	43,8
L	osimertinib	148,3	1,6	2,48	33,2	0,0	31,5
L	olaparib	132,2	17,2	0,96	85,3	0,0	58,5
L	nilotinib	131,3	0,0	1,17	-3,2	0,0	-2,9
L	ibrutinib	129,9	0,0	3,39	18,8	0,1	19,1
L	lenalidomide	122,8	-7,4	5,47	1,2	0,1	9,6
L	pertuzumab	112,4	-21,7	2,44	-10,3	0,1	14,9
L	ruxolitinib	110,9	1,2	1,87	15,9	0,0	14,8

[^] selezionati tra i primi 100 principi attivi a maggior spesa *pro capite*

Tabella 3.25 Primi trenta principi attivi per consumo per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto 2021-2020

ATC	Principio attivo	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20	Rango 2021	Rango 2020	Spesa pro capite	Δ % 21-20	Costo medio DDD	Δ % 21-20
B	sodio cloruro	5,8	1,4	1	2	0,77	6,04	0,37	4,9
B	clopidogrel	5,8	13,9	2	3	0,12	9,94	0,06	-3,2
B	enoxaparina	5,7	-9,1	3	1	1,70	12,22	0,82	23,7
B	rivaroxaban	5,4	7,7	4	5	3,03	-1,89	1,53	-8,7
B	cianocobalamina	5,0	-0,8	5	4	0,01	0,49	<0,005	1,5
A	insulina glargine	4,7	3,9	6	6	1,55	-0,38	0,91	-3,9
B	apixaban	4,4	11,2	7	8	2,70	0,39	1,69	-9,5
C	furosemide	4,0	-8,5	8	7	0,05	-1,93	0,03	7,5
M	denosumab	3,8	16,3	9	10	1,19	15,64	0,85	-0,3
N	paracetamolo	3,4	17,1	10	11	0,09	-5,69	0,07	-19,2
A	colecalfiferolo	2,9	10,0	11	12	0,01	-10,72	0,01	-18,7
B	edoxaban	2,7	47,8	12	16	1,75	33,77	1,76	-9,2
B	dabigatran	2,4	-4,5	13	13	1,29	-12,56	1,46	-8,2
D	sodio ipoclorito	2,4	-35,6	14	9	0,04	-34,65	0,04	1,8
N	metadone	2,4	-2,2	15	14	0,31	-2,77	0,35	-0,3
A	dulaglutide	2,3	41,8	16	21	1,88	44,53	2,23	2,2
B	epoetina alfa	2,1	14,1	17	17	1,06	-9,54	1,39	-20,5
V	sodio cloruro	1,8	-1,9	18	15	0,05	13,62	0,07	16,2
C	ramipril	1,6	-8,5	19	18	<0,005	1,41	<0,005	11,2
N	olanzapina	1,6	-2,9	20	19	0,10	-9,63	0,17	-6,6
A	pantoprazolo	1,5	16,4	21	30	0,12	26,70	0,22	9,2
N	quetiapina	1,5	-1,9	22	22	0,16	-14,72	0,30	-12,8
A	insulina degludec	1,4	9,3	23	28	0,72	6,26	1,38	-2,5
C	atorvastatina	1,4	-12,4	24	20	<0,005	-74,13	<0,005	-70,4
A	sitagliptin/metformina	1,4	-6,6	25	23	0,54	-9,58	1,06	-3,0
N	lidocaina	1,4	7,6	26	32	0,08	4,06	0,17	-3,0
B	clopidogrel/acido acetilsalicilico	1,4	2,3	27	26	0,14	-29,03	0,28	-30,4
A	sitagliptin	1,4	4,5	28	29	0,60	1,07	1,21	-3,0
C	ranolazina	1,3	1,8	29	27	1,40	1,53	2,86	0,0
A	linagliptin	1,3	5,4	30	34	0,54	5,31	1,14	0,2

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

Categorie terapeutiche a maggior prescrizione

Per ogni I 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, comprese le compartecipazioni e gli sconti, sia i medicinali acquistati direttamente dalle strutture sanitarie 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-SSN 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 nella Medicina Generale sono stati ottenuti da una rete di MMG che fa confluire verso Health Search-IQVIA Health LPD tutte le informazioni relative ai pazienti assistiti.

Le categorie che saranno oggetto di approfondimento nelle pagine successive sono le seguenti:

- **Farmaci antineoplastici e immunomodulatori**
 - Farmaci oncologici
 - Immunosoppressori e immunomodulatori
- **Apparato cardiovascolare**
 - Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco
 - 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
 - Antivirali anti-HIV
 - Vaccini
 - Antivirali anti-HCV
 - Antimicotici per uso sistemico
- **Sangue e organi emopoietici**
 - Anticoagulanti
 - Fattori della coagulazione
 - Antiaggreganti
- **Sistema Nervoso Centrale**
 - Farmaci per la Sclerosi multipla
 - Antidepressivi
 - Farmaci per la 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 ormoni sessuali e le insuline**
 - Farmaci per la tiroide
- **Sistema genito-urinario e ormoni sessuali**
 - Farmaci per i disturbi genito-urinari
- **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**

Per la categorizzazione si faccia riferimento all'Appendice 3.

3.1 Farmaci antineoplastici e immunomodulatori

I farmaci antineoplastici e immunomodulatori rappresentano la prima categoria terapeutica a maggior spesa pubblica per il 2021, pari a circa 6.633 milioni di euro e al 28,2% della spesa totale, in aumento del 4,5% 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 111,98 euro, prevalentemente giustificata dall'acquisto delle strutture sanitarie pubbliche (107,59 euro pro capite), in netto aumento rispetto all'anno precedente (+4,6%). Al contrario, il contributo dato dall'assistenza farmaceutica convenzionata risulta di minore entità (4,38 euro *pro capite*) (Tabella 3.1).

I consumi per questa categoria di farmaci sono stati pari a 17,4 DDD/1000 abitanti die, in aumento del 2,9% rispetto al 2020 (Tabella 3.2), confermando il trend di incremento degli ultimi otto 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 (4,9% rispetto al 3,8% 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 fino alla fascia 65-74 anni, successivamente raggiunge un valore maggiore negli uomini ultrasettantacinquenni (24,5 euro *pro capite* rispetto ai 13,8 delle donne).

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa *pro capite* è stata pari a 4,38 euro, in aumento dell'1,1% rispetto al 2020; tale andamento è stato determinato da una diminuzione dei consumi (-1,7%), e da uno spostamento verso specialità medicinali più costose (effetto mix: +2,7%); 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 (2,23 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 0,78 e 0,55 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* (1,41 euro) e per consumo (1,7 DDD) (Tabella 3.10). È l'unico, tra i farmaci antineoplastici, a essere presente tra i primi 30 principi attivi per spesa in regime di assistenza convenzionata (Tabella 3.11), e, insieme a ciclosporina e metotrexato, compare tra i primi trenta principi attivi a maggior costo medio DDD (Tabella 3.13). La ciclosporina, con una riduzione del 9,2%, compare tra i primi trenta principi attivi a maggior riduzione della spesa

convenzionata (Tabella 3.15). 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 3.16).

Sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, è stato registrato un aumento della spesa (+3,9%) e dei consumi (+4,1%) rispetto al 2020, sebbene sia stata riscontrata una riduzione dei prezzi (-6,0%). Per questa categoria si continua ad assistere, analogamente al 2020, ad uno spostamento verso specialità medicinali più costose (effetto mix: +6,2%) (Tabella 3.18). Gli immunosoppressori selettivi sono la prima categoria in termini di spesa *pro capite* (14,95 euro), in aumento del 10,3% rispetto all'anno precedente; osservano anche un aumento dei consumi (+9,4%) e uno spostamento verso specialità medicinali più costose (effetto mix: +3,2%) di prezzo (-13,7%), mentre si registra una riduzione dei prezzi (-2,3%). Al secondo e terzo posto per spesa ci sono gli inibitori PD-1/PDL-1 (12,05 euro), che comprendono tra gli altri nivolumab e pembrolizumab, e il gruppo gli altri immunosoppressori (10,00 euro). Per queste due categorie si registrano aumenti sia in termini di spesa che di consumo rispetto all'anno precedente. In particolar modo per gli inibitori PD-1/PDL-1 si registra un incremento della spesa del 20,5% e del consumo del 32,5%, sebbene sia i prezzi che l'effetto mix sia in riduzione (rispettivamente -8,1% e -1,0%). Si registra anche una riduzione del costo medio per giornata di terapia del -9,1%.

Si riduce, invece, la spesa per gli anti TNF-alfa del 14,0% sebbene i consumi siano in aumento del 10,3%. L'andamento della spesa è attribuibile alla riduzione dei prezzi (-9,2%), vista la presenza sul mercato di biosimilari di alcune molecole appartenenti a tali sotto-categorie. Analogamente, a fronte di consumi lievemente in crescita (+1,1%) si riduce la spesa degli inibitori dei HER2, data la notevole riduzione dei prezzi (-17,3%) attribuibile alla presenza sul mercato dei biosimilari di trastuzumab, molecola appartenente a questa sotto-categoria.

Nel 2021 pembrolizumab, superando la lenalidomide, è il farmaco con il valore più elevato di spesa *pro capite* (6,41 euro), che da solo rappresenta il 6,0% della spesa per questa categoria (Tabella 3.19). Questo principio attivo registra un aumento del 32% in termini di spesa e del 53% in termini di DDD rispetto all'anno precedente, trainato dalle numerose estensioni di indicazione rimborsate. Analogamente al 2020, per questo farmaco si registra una riduzione del costo medio DDD, sebbene con una variazione di entità minore rispetto a quella registrata nel 2020 (-13,7% rispetto 38,6%) grazie agli sconti negoziati. Al terzo posto per spesa si colloca daratumumab, 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, che, con una spesa di 4,07 euro *pro capite*, ha registrato un aumento sia della spesa (+14,9%) sia dei consumi (+43,8%), riducendo il proprio costo medio DDD del -19,9%. Pembrolizumab, lenalidomide e daratumumab sono anche ai primi tre posti nella classifica dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche a maggior spesa (Tabella 3.20). Ben 13 principi attivi appartenenti alla categoria degli antineoplastici e immunomodulatori compaiono nella lista dei primi trenta a maggior variazione di spesa rispetto all'anno precedente e il primo risulta essere olaparib che registra una variazione dell'85,3%, a

fronte di un *costo pro capite* di 0,96 euro (Tabella 3.22). Bevacizumab risulta essere il primo principio attivo a maggior riduzione di spesa nel 2021 rispetto all'anno precedente, avendo registrato una variazione del -57,5%, a fronte di una riduzione dei consumi più contenuta (-8,4%; Tabella 3.23). Eculizumab, farmaco utilizzato nel trattamento di adulti e bambini affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN), insieme ad altri 13 principi attivi, appartenenti alla categoria degli antineoplastici e immunomodulatori, si colloca tra i primi trenta farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche per costo medio per giornata di terapia, con un valore di 767 euro, stabile rispetto al 2020. Gli altri 13 principi attivi hanno un costo medio che oscilla tra un massimo di 246,1 euro a un minimo 110,9 euro (Tabella 3.24)

Nessun farmaco appartenente alla categoria antineoplastici e immunomodulatori rientra tra i primi trenta farmaci acquistati dalle strutture pubbliche per consumo, calcolato come DDD per 1000 abitanti die (Tabella 3.25).

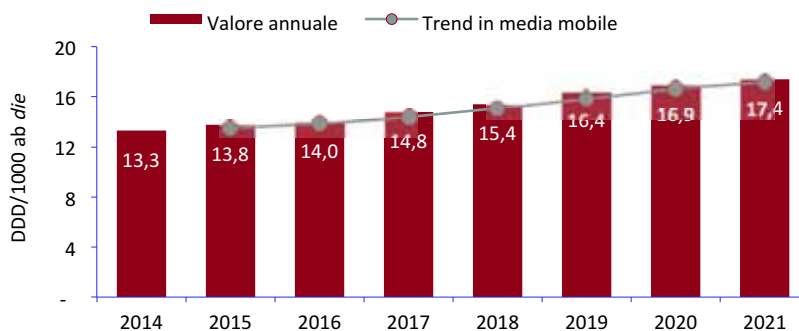
Per ulteriori approfondimenti sull'uso di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione. Tali analisi hanno avuto ad oggetto i farmaci oncologici e immunosoppressori e immunomodulatori (Tabelle 3.1.1 e seguenti).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

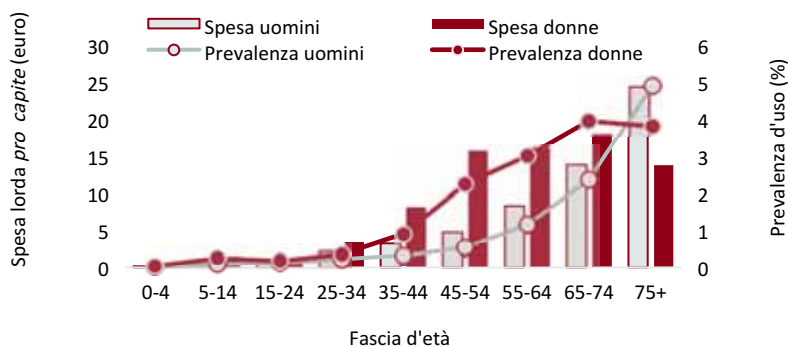
Farmaci antineoplastici e immunomodulatori

Spesa pubblica* in milioni di euro (% sul totale)	6.633,1	(28,2)
Δ % 2021-2020		4,5
Range regionale spesa lorda <i>pro capite</i> :	82,4	134,4
DDD/1000 ab die* (% sul totale)	17,4	(1,3)
Δ % 2021-2020		2,9
Range regionale DDD/1000 ab die:	12,2	20,7

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



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2021 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda <i>pro capite</i>			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1
5-14	0,6	1,5	1,0	0,4	1,4	0,9
15-24	1,1	1,2	1,1	0,6	0,8	0,7
25-34	2,2	3,4	2,8	1,0	1,8	1,4
35-44	3,2	8,2	5,7	1,5	6,3	3,9
45-54	4,8	15,8	10,4	2,6	16,9	9,8
55-64	8,4	16,2	12,4	5,3	19,0	12,3
65-74	13,9	18,1	16,1	10,3	24,0	17,5
75+	24,5	13,8	18,1	26,6	21,1	23,3

3.1.1 Farmaci oncologici

Inquadramento epidemiologico

Le malattie neoplastiche sono caratterizzate da una proliferazione incontrollata di cellule che ha origine da mutazioni di geni coinvolti nella regolazione cellulare. Secondo l'OMS possono essere attuati diversi interventi di prevenzione primaria, come ad esempio campagne contro l'uso del tabacco (responsabile del 25% dei decessi per cancro), vaccinazioni per agenti virali cancerogeni noti (per es. HBV, HPV) ma anche implementare interventi di prevenzione secondaria attraverso campagne di screening sulla popolazione a rischio (es. mammografia ogni due anni nelle donne tra i 50 e i 69 anni, ricerca del sangue occulto nelle feci negli over 50). Si stima che attraverso programmi di prevenzione e screening nel prossimo decennio potrebbero essere evitati almeno 7 milioni di morti a causa di tumori; infatti 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.

In Italia, fattori di rischio comportamentali e pertanto 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. Come è noto, lo scenario determinato dall'epidemia da SARS-CoV-2 ha causato un rallentamento nell'attuazione dei programmi di screening, soprattutto durante le fasi iniziali dell'emergenza. Ciò ha comportato effetti sulle diagnosi precoci di molte patologie, tra cui quelle tumorali. In sintesi, i dati indicano nel 2020 una diminuzione del numero di carcinomi operati, sia per la mammella (neoplasia più frequente nel genere femminile copre circa il 30% di tutti i tumori femminili) che per il colon retto (12% di prevalenza nel genere maschile).

Dati nazionali di consumo e spesa

Negli ultimi otto anni la spesa per i farmaci oncologici è quasi raddoppiata (+96%), passando da un valore di 34,8 euro nel 2014 a 68,2 nel 2021 e registrando un aumento medio annuo dell'10,1%. Parallelamente il costo medio DDD è aumentato del 66% passando da un valore di 10,9 euro a uno di 18,1 euro (Figura 3.1.1a). I consumi mostrano un aumento medio annuo del 2,4%, registrando nel 2021 un valore pari a 10,3 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 (12,33 euro), per i quali si osserva un rilevante incremento di spesa (+21,6%) e di consumo (+33,8%), nonostante una riduzione del costo medio per DDD (-8,8%) rispetto al 2020. Le ragioni di questo trend in aumento sono da ricondursi alle numerose estensioni di indicazione d'uso di queste molecole, in combinazione con altri farmaci in vari tumori solidi per i quali sono stati riportati risultati positivi di miglioramento terapeutico.

Seguono gli anticorpi bloccanti l'azione dei fattori di crescita (6,22 euro), che presentano una diminuzione, rispetto al 2020, di tutti gli indicatori considerati (spesa -25,2%; consumi -1,4%; costo medio DDD -24,0%), attribuibile alla presenza di biosimilari per alcuni farmaci

di questa classe (bevacizumab e trastuzumab). Le CAR-T rappresentano la categoria a maggiore variazione di spesa (>100%), registrando, inoltre, un aumento del 65% del costo medio DDD. Si segnala infine l'incremento della spesa (+20,7%) e del costo medio per DDD (+25,3%) degli anti-androgeni utilizzati nel trattamento del tumore della prostata, correlato alla disponibilità di nuovi farmaci.

L'andamento dei singoli principi attivi segue quello delle categorie, infatti, ai primi posti per spesa si ritrovano pembrolizumab (6,41 euro) e daratumumab (4,07 euro). Quest'ultima molecola presenta il costo medio DDD più elevato (149,45 euro), sebbene in riduzione di quasi il 20% rispetto all'anno precedente, mentre il principio attivo a minor costo è il palbociclib (68,37 euro), in riduzione del 21,1%.

Analizzando la spesa *pro capite* regionale rispetto al valore medio nazionale (68,23 euro), le Regioni del Centro tendono a spendere di più (73,30 euro) rispetto alle Regioni del Sud (70,65 euro) e del Nord (64,38 euro) (Tabella 3.1.1b). Tutte le regioni, ad eccezione di Sardegna e Basilicata, registrano nel 2021 un aumento della spesa *pro capite* rispetto all'anno precedente. La Regione Marche presenta i consumi maggiori (11,8 DDD/1000 abitanti *die*), mentre l'Emilia Romagna presenta l'incremento più elevato dei consumi rispetto all'anno precedente (+11,4%). Il costo medio per DDD per questa categoria di farmaci nel 2021 è stata pari a 18,08 euro, in aumento del 3,8% rispetto all'anno precedente; gli aumenti maggiori si osservano nella Valle d'Aosta (+32,8%) e nel Lazio (+11,0%).

Figura 3.1.1a Farmaci oncologici, andamento temporale 2014-2021 della spesa *pro capite* e del costo medio per giornata di terapia

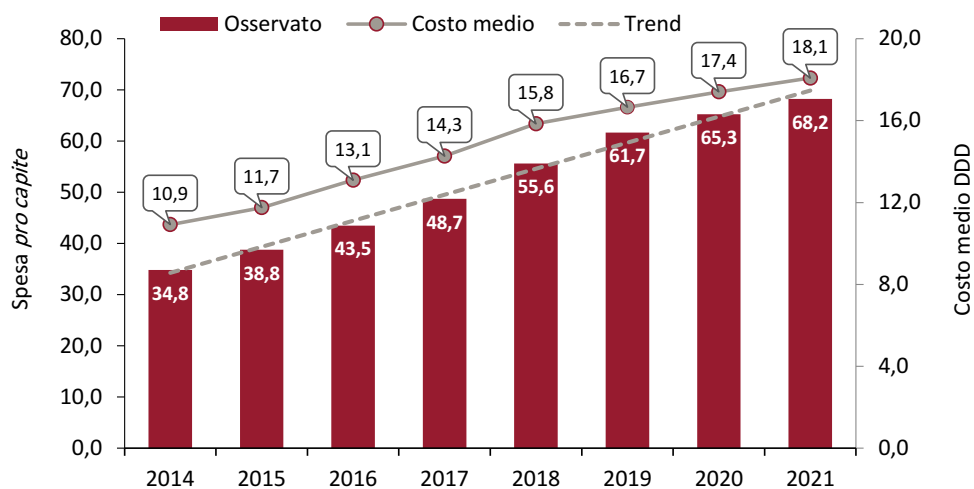


Tabella 3.1.1a Farmaci oncologici, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 *ab die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 <i>ab die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Anticorpi monoclonali inibitori dei check point immunitari	12,33	21,6	50,5	0,3	33,8	94,2	103,78	-8,8
Anticorpi monoclonali bloccanti l'azione dei fattori di crescita	6,22	-25,2	-3,9	0,4	-1,4	4,9	47,22	-24,0
Anticorpi monoclonali attivi su specifici bersagli	5,89	5,8	9,3	0,5	5,2	4,4	30,11	0,8
Antineoplastici citostatici - altri citostatici	4,61	16,5	11,8	0,5	3,3	4,6	27,99	13,0
Terapia endocrina - inibitori dell'aromatasi	4,26	2,0	7,7	3,7	2,5	5,8	3,18	-0,2
Inibitori tirosin chinasi multitarget ass. a VEGFR	4,15	8,6	10,7	0,1	8,9	16,0	106,32	0,0
Inibitori protein chinasi CDK	3,44	0,5	-	0,1	19,1	-	68,39	-15,4
Inibitori tirosin chinasi BCR-ABL	3,42	-2,5	-4,9	0,2	-1,0	3,4	58,28	-1,3
Inibitori tirosin chinasi di bruton	3,40	18,8	-	0,1	19,1	-	129,92	0,0
Inibitori tirosin chinasi EGFR	2,75	20,7	11,5	0,1	3,7	4,4	124,19	16,8
Terapia endocrina - antiandrogeni	2,40	20,7	37,7	0,8	-3,4	-4,9	8,09	25,3
Antineoplastici citostatici - antimetaboliti	2,13	-21,6	-3,7	0,6	-6,0	-5,0	9,44	-16,4
Terapia endocrina - ormoni ed analoghi GNRH	1,96	0,5	0,1	1,1	-3,0	1,4	4,83	3,9
Inibitori tirosin chinasi JAK	1,87	15,9	>100	0,0	14,8	107,5	110,85	1,2
Anticorpi monoclonali coniugati con farmaci	1,62	-4,0	27,2	0,0	9,6	33,3	219,20	-12,2
Inibitori tirosin chinasi BRAF	1,35	8,8	15,3	0,0	7,5	34,5	111,08	1,5
Inibitori tirosin chinasi ALK	1,29	3,6	-	0,0	14,1	-	150,96	-9,0
CAR-T	0,82	>100	-	0,0	77,4	-	196697,03	65,1
Antineoplastici citotossici di derivazione naturale - taxani	0,68	-7,6	3,6	0,2	5,2	3,1	10,26	-11,9
Inibitori tirosin chinasi MEK	0,67	-0,4	-	0,0	8,8	-	58,43	-8,1
Antineoplastici citotossici - antibiotici citotossici-antracicline e sostanze correlate	0,52	5,9	0,0	0,1	0,4	-1,2	13,45	5,8
Inibitori protein chinasi mTOR	0,48	-1,4	-10,9	0,0	12,3	-5,5	93,44	-12,0
Antineoplastici citotossici di derivazione naturale - altri	0,48	-16,6	-0,8	0,1	-9,8	-1,1	23,52	-7,2
Altri inibitori di protein chinasi	0,45	68,9	-	0,0	65,0	-	413,25	2,6
Terapia endocrina - antiestrogeni	0,39	-39,5	-4,5	1,0	-8,4	-2,6	1,10	-33,7
Antineoplastici citostatici - agenti alchilanti	0,37	1,8	-9,5	0,2	2,0	-4,0	5,62	0,1
Combinazione di agenti antineoplastici	0,15	7,7	-	0,0	7,5	-	3819,32	0,4
Antineoplastici citostatici - composti del platino	0,09	-10,6	-2,3	0,2	0,2	0,0	1,11	-10,6
Antineoplastici citotossici - antibiotici citotossici -altri	0,05	>100	-8,1	0,0	47,0	-3,5	3,25	49,5

segue

Consumi e spesa per classe terapeutica

Tabella 3.1.1.a - *continua*

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Farmaci oncologici	68,23	4,6	10,1	10,3	1,0	2,4	18,08	3,8
pembrolizumab	6,41	32,0	-	0,2	53,3	-	93,03	-13,7
daratumumab	4,07	14,9	-	0,1	43,8	-	149,45	-19,9
nivolumab	3,70	-1,8	-	0,1	-0,5	-	110,72	-1,1
ibrutinib	3,39	18,8	-	0,1	19,1	-	129,92	0,0
osimertinib	2,48	33,2	-	0,0	31,5	-	148,33	1,6
pertuzumab	2,44	-10,3	38,0	0,1	14,9	41,6	112,39	-21,7
enzalutamide	2,02	16,2	>100	0,1	19,5	>100	83,50	-2,5
abiraterone	1,90	3,5	10,9	0,1	3,8	13,5	85,31	-0,1
ruxolitinib	1,87	15,9	>100	0,0	14,8	>100	110,85	1,2
palbociclib	1,86	-24,5	-	0,1	-4,1	-	68,37	-21,1

Tabella 3.1.1b Farmaci oncologici, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Costo medio DDD
Piemonte	58,38	10,1	15,85	16,47	60,07	10,0	16,47	16,47	2,9	-0,7	3,9	3,9	8,6	2,1	6,3	6,3
Valle d'Aosta	43,74	8,7	13,81	18,34	47,63	7,1	18,34	18,34	8,9	-17,8	32,8	32,8	9,0	-0,7	9,7	9,7
Lombardia	56,89	10,3	15,16	16,05	59,82	10,2	16,05	16,05	5,1	-0,4	5,9	5,9	10,9	1,4	9,4	9,4
PA Bolzano	71,79	8,5	23,14	22,26	72,13	8,9	22,26	22,26	0,5	4,7	-3,8	-3,8	9,9	4,0	5,6	5,6
PA Trento	46,84	9,5	13,45	14,55	51,54	9,7	14,55	14,55	10,0	2,0	8,2	8,2	9,7	3,4	6,1	6,1
Veneto	61,50	10,2	16,52	17,24	64,38	10,2	17,24	17,24	4,7	0,6	4,4	4,4	9,8	2,4	7,2	7,2
Friuli VG	72,62	11,1	17,95	18,86	75,58	11,0	18,86	18,86	4,1	-0,7	5,1	5,1	8,9	1,7	7,1	7,1
Liguria	70,91	10,7	18,07	18,74	73,93	10,8	18,74	18,74	4,3	0,9	3,7	3,7	11,0	2,4	8,4	8,4
Emilia R.	67,79	9,4	19,66	19,08	73,08	10,5	19,08	19,08	7,8	11,4	-3,0	-3,0	11,0	3,0	7,7	7,7
Toscana	68,14	10,3	18,00	18,60	68,28	10,1	18,60	18,60	0,2	-2,8	3,3	3,3	7,3	1,8	5,4	5,4
Umbria	78,44	11,0	19,54	21,02	86,05	11,2	21,02	21,02	9,7	2,3	7,6	7,6	12,6	3,8	8,4	8,4
Marche	75,91	11,8	17,57	17,99	77,26	11,8	17,99	17,99	1,8	-0,3	2,4	2,4	9,8	2,9	6,7	6,7
Lazio	67,04	10,6	17,25	19,14	73,60	10,5	19,14	19,14	9,8	-0,8	11,0	11,0	11,9	2,0	9,7	9,7
Abruzzo	70,68	11,0	17,55	18,87	75,33	10,9	18,87	18,87	6,6	-0,6	7,5	7,5	8,5	2,1	6,2	6,2
Molise	66,19	9,6	18,76	17,82	66,30	10,2	17,82	17,82	0,2	5,7	-5,0	-5,0	11,6	4,4	6,9	6,9
Campania	78,22	10,4	20,62	20,43	80,04	10,7	20,43	20,43	2,3	3,5	-0,9	-0,9	10,2	3,7	6,3	6,3
Puglia	71,56	10,4	18,80	19,02	72,75	10,5	19,02	19,02	1,7	0,8	1,2	1,2	9,0	2,0	6,9	6,9
Basilicata	77,57	10,3	20,56	20,90	74,21	9,7	20,90	20,90	-4,3	-5,6	1,6	1,6	9,2	3,2	5,7	5,7
Calabria	63,40	9,5	18,25	18,42	67,41	10,0	18,42	18,42	6,3	5,7	0,9	0,9	11,4	3,7	7,4	7,4
Sicilia	55,49	9,4	16,05	17,08	59,40	9,5	17,08	17,08	7,1	0,9	6,4	6,4	11,1	3,1	7,7	7,7
Sardegna	68,16	11,4	16,37	16,85	67,44	11,0	16,85	16,85	-1,1	-3,6	2,9	2,9	8,6	3,6	4,8	4,8
Italia	65,27	10,2	17,41	18,08	68,23	10,3	18,08	18,08	4,6	1,0	3,8	3,8	10,1	2,4	7,5	7,5
Nord	61,27	10,1	16,60	17,21	64,38	10,2	17,21	17,21	5,1	1,6	3,7	3,7	10,2	2,1	7,9	7,9
Centro	69,41	10,7	17,70	18,96	73,30	10,6	18,96	18,96	5,6	-1,1	7,1	7,1	10,1	2,2	7,7	7,7
Sud e Isole	68,46	10,2	18,37	18,75	70,65	10,3	18,75	18,75	3,2	1,4	2,1	2,1	10,0	3,1	6,7	6,7

Key message

- I dati relativi al consumo dei farmaci oncologici sono coerenti con un uso che si va consolidando nella pratica clinica in particolar 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.
- Altro fenomeno rilevante 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 interessante rilevare come la spesa per anticorpi bloccanti l'azione dei fattori di crescita si sia ridotta rispetto al 2020, in modo molto più rilevante rispetto alla riduzione dei consumi (spesa -25,2%; consumi -1,4%), grazie alla presenza di biosimilari per bevacizumab e trastuzumab.
- Persiste una **variabilità nella spesa pro capite tra le regioni del Centro-Sud e quelle del Nord**, che potrebbe essere dovuto al fenomeno ancora diffuso della mobilità tra regioni.

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

Inquadramento epidemiologico

I farmaci immunosoppressori inibiscono la risposta immunitaria, pertanto, oltre ad essere utilizzati in diverse terapie antitumorali, vengono spesso impiegati nel trapianto di organi, e nelle malattie autoimmuni. Secondo il bilancio aggiornato del Centro nazionale trapianti, durante lo stato di emergenza per la pandemia sono stati realizzati in Italia 71 trapianti di organi di 49 donatori positivi al COVID-19. Ciò è avvenuto secondo uno specifico programma sperimentale attivo dal novembre 2020 che ha permesso di effettuare trapianti di organi provenienti da donatori risultati positivi al coronavirus e deceduti per altre cause, su riceventi positivi al momento del trapianto o già immunizzati per malattia pregressa o per vaccinazione.

I farmaci immunosoppressori e immunomodulatori utilizzati per il trattamento di patologie autoimmuni, dal punto di vista terapeutico sono principalmente diretti contro le vie delle citochine, tra cui 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). Uno dei limiti all'utilizzo terapeutico di immunosoppressori è l'aumento del rischio di infezioni gravi, e ciò riveste una particolare rilevanza soprattutto durante il periodo di pandemia da SARS-CoV-2. Con il comunicato stampa n. 664, l'AIFA, al fine di agevolare la selezione dei soggetti per i quali può essere indicata la dose addizionale di vaccino, ha pubblicato pertanto una lista dei principali farmaci ad attività immunosoppressiva.

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, pur indicando 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, tale indicatore varia in base alle diverse malattie autoimmuni, all'età, al sesso, e ad altre caratteristiche demografiche. Queste malattie presentano significative differenze di genere in termini di patogenesi, di prevalenza, di quadro clinico, di risposta alla terapia e, quindi, della sopravvivenza. 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.

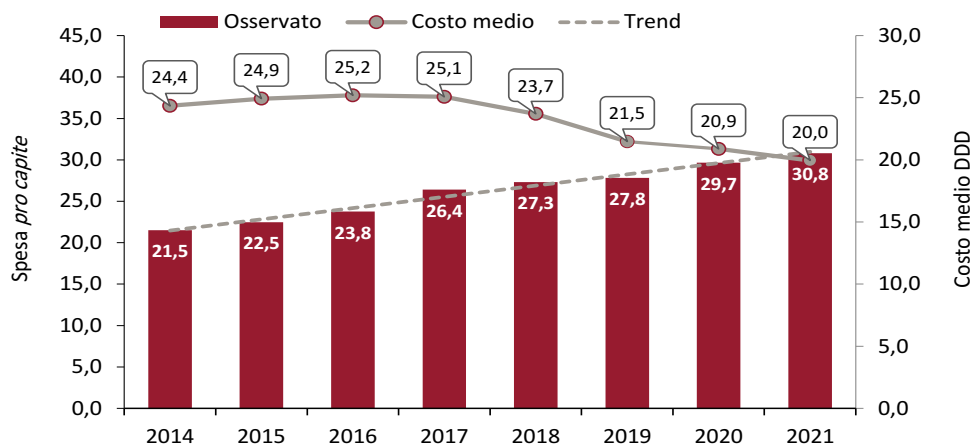
Dati nazionali di consumo e spesa

Negli ultimi otto anni la spesa per i farmaci immunosoppressori e immunomodulatori è aumentata di circa il 43%, passando da un valore di 21,5 euro *pro capite* nel 2014 a 30,8 nel 2021 e registrando un aumento annuo del 5,3%. 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'8,9%, registrando nel 2021 un valore pari a 4,2 DDD/1000 abitanti *die* (Tabella 3.1.2a). Nel 2021 le due categorie a maggiore spesa sono gli inibitori delle interleuchine (8,53 euro), in aumento del 18,7% rispetto al 2020, e gli altri immunosoppressori (7,34 euro), i cui valori invece si mantengono

pressochè stabili rispetto all'anno precedente (+0,1%). Gli inibitori del TNF- α , sebbene osservino un aumento dei consumi (+11,4%) nel 2021, fanno registrare una riduzione della spesa *pro capite* (-13,4%), dovuta alla riduzione del costo medio per DDD (-22,0%) rispetto all'anno precedente, attribuibile all'utilizzo dei farmaci biosimilari. Anche il sottogruppo degli inibitori della calcineurina presenta una riduzione di tutti gli indicatori considerati. Di contro gli anticorpi monoclonali immunosoppressori presentano aumenti sia della spesa (+12,3%) che dei consumi (21,0%) a fronte di una riduzione del costo medio per DDD (-7,0%).

Analizzando l'andamento dei singoli principi attivi, la lenalidomide registra il più alto valore di spesa, confermando il trend in crescita negli ultimi 8 anni sia per la spesa che per i consumi (CAGR 2014-2021: spesa +12,4%, consumi +16,5%), sebbene il costo medio per DDD di questa molecola si riduca del 7,4% nell'ultimo anno. I maggiori incrementi di spesa sono stati osservati per canakinumab (+12,1%) e per vedolizumab (+15,6%) e ustekinumab (+10,7%), entrambi indicati nel 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 golimumab (-18,0%), che fa rilevare anche una riduzione del 15,8% del costo medio DDD e per etanercept (-14,4%), per il quale la riduzione del costo medio DDD si attesta a 16,2%, 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 (34,21 euro) di quello medio nazionale (30,80 euro), mentre quelle del Centro (29,58 euro) e del Nord (28,94 euro) presentano valori più bassi. La marcata variabilità regionale viene sottolineata dal valore più basso della Valle d'Aosta (23,17 euro) e quello più alto della Calabria (40,87 euro). Valle d'Aosta e Lombardia sono le Regioni che presentano un minore utilizzo di farmaci rispetto al valore nazionale (rispettivamente 2,7 e 3,4 DDD/1000 abitanti *die*), a fronte di un costo medio per DDD maggiore. Al contrario PA di Bolzano e Friuli VG presentano un consumo più elevato, rispettivamente 5,6 e 5,2 DDD/1000 abitanti *die*, ma con un costo medio DDD inferiore in confronto al valore nazionale. Da un confronto con l'anno precedente, è possibile osservare come l'Emilia Romagna evidenzii nel 2021 l'aumento maggiore sia della spesa *pro capite* (+18,6%) che dei consumi (+16,5%). Questa regione, insieme a Piemonte e Valle d'Aosta, sono le uniche regioni che evidenziano un aumento del costo medio per DDD nel 2021, più marcato per la Valle d'Aosta (+14,4%) rispetto a Emilia Romagna (+2,1%) e Piemonte (+1,4%).

Figura 3.1.2a Immunosoppressori e immunomodulatori, andamento temporale 2014-2021 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 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Inibitori delle interleuchine	8,53	18,7	29,9	0,8	21,1	34,2	27,99	-1,7
Altri immunosoppressori	7,34	0,1	14,7	0,2	5,7	15,8	111,51	-5,0
Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	5,04	-13,4	-9,6	1,5	11,4	7,4	9,12	-22,0
Anticorpi monoclonali immunosoppressori	3,56	12,3	16,8	0,1	21,0	54,8	72,77	-7,0
Inibitori della calcineurina	1,41	-6,6	-3,0	0,6	-4,0	0,2	6,75	-2,4
Modulatori selettivo della costimolazione dei linfociti t	1,16	0,8	12,3	0,1	1,0	10,4	48,68	0,0
Immunosoppressori selettivi	1,06	2,3	9,7	0,6	0,7	5,7	4,95	1,8
Inibitori tirosin chinasi JAK	1,05	28,4	-	0,1	36,3	-	24,65	-5,5
Inibitori protein chinasi mTOR	0,68	2,4	4,0	0,1	2,2	6,0	17,42	0,4
Fattori di crescita	0,59	-8,9	-11,6	0,1	0,7	1,0	14,88	-9,3
Altri immunomodulatori	0,32	8,9	7,3	0,0	2,9	6,1	169,98	6,1
Interferoni	0,08	28,0	-31,2	0,0	-9,9	-34,1	24,51	42,5
Immunosoppressori e immunomodulatori	30,80	3,8	5,3	4,2	8,9	8,3	19,95	-4,5
lenalidomide	5,47	1,2	-12,4	0,1	9,6	16,5	122,78	-7,4
eculizumab	2,15	8,7	9,1	0,0	10,0	12,2	766,98	-0,9
ustekinumab	2,05	10,7	17,4	0,3	17,8	24,8	17,88	-5,8
secukinumab	1,89	0,6	-	0,2	4,4	-	30,60	-3,4
adalimumab	1,56	-13,0	-13,0	0,6	18,1	11,3	6,60	-26,1
etanercept	1,50	-15,4	-11,6	0,3	1,3	1,1	14,14	-16,2
vedolizumab	1,21	15,6	-	0,1	16,4	-	32,52	-0,4
abatacept	1,14	0,5	-12,1	0,1	0,5	10,2	49,36	0,3
tocilizumab	1,02	4,9	11,7	0,1	5,7	18,8	25,46	-0,5
canakinumab	0,98	12,1	38,0	0,0	1,8	42,9	157,13	10,4

Tabella 3.1.2b Immunosoppressori e immunomodulatori, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	28,67	3,8	20,58	30,82	4,0	20,87	7,5	6,3	1,4	7,3	9,8	-2,2				
Valle d'Aosta	20,41	2,8	20,27	23,17	2,7	23,19	13,5	-0,5	14,4	9,6	5,2	4,2				
Lombardia	24,86	3,2	21,10	25,72	3,4	20,43	3,5	7,2	-3,2	4,7	6,9	-2,1				
PA Bolzano	32,33	4,9	18,08	35,23	5,6	17,26	9,0	14,4	-4,5	5,4	10,1	-2,2				
PA Trento	23,00	3,5	17,81	25,00	4,0	17,15	8,7	13,2	-3,7	7,4	10,1	-2,4				
Veneto	27,46	3,8	19,79	28,67	4,3	18,22	4,4	13,8	-8,0	5,2	9,3	-3,8				
Friuli VG	36,27	4,7	20,95	35,14	5,2	18,65	-3,1	9,1	-11,0	7,1	8,7	-1,5				
Liguria	26,53	3,3	22,19	26,35	3,6	20,05	-0,7	10,3	-9,7	6,9	7,9	-0,9				
Emilia R.	28,32	3,9	19,89	33,58	4,5	20,30	18,6	16,5	2,1	8,9	10,2	-1,1				
Toscana	31,60	4,2	20,64	31,97	4,4	19,75	1,2	6,0	-4,3	3,6	7,2	-3,4				
Umbria	34,48	3,9	24,17	35,49	4,3	22,71	2,9	9,8	-6,0	7,1	8,8	-1,6				
Marche	36,88	4,3	23,52	37,47	4,5	22,91	1,6	4,6	-2,6	6,7	8,9	-2,0				
Lazio	24,76	3,7	18,49	24,86	3,9	17,45	0,4	6,7	-5,7	2,8	8,2	-5,0				
Abruzzo	37,50	4,2	24,15	38,43	4,4	23,75	2,5	4,5	-1,6	7,4	9,0	-1,5				
Molise	37,72	3,7	27,60	36,02	3,8	25,79	-4,5	2,5	-6,6	5,2	7,7	-2,3				
Campania	35,16	4,2	22,73	36,12	4,7	21,12	2,8	10,9	-7,1	5,9	8,5	-2,3				
Puglia	34,80	4,4	21,76	34,45	4,7	20,06	-1,0	7,7	-7,8	2,4	6,9	-4,2				
Basilicata	34,98	4,2	22,94	34,46	4,5	20,91	-1,5	8,4	-8,9	5,3	8,3	-2,8				
Calabria	38,82	4,2	25,42	40,87	4,6	24,42	5,3	9,9	-3,9	6,2	8,1	-1,7				
Sicilia	27,52	4,2	17,92	28,33	4,5	17,21	3,0	7,5	-3,9	4,9	8,7	-3,5				
Sardegna	31,70	4,1	21,26	33,23	4,5	20,41	4,8	9,5	-4,0	3,2	6,7	-3,3				
Italia	29,67	3,9	20,88	30,80	4,2	19,95	3,8	8,9	-4,5	5,3	8,3	-2,8				
Nord	27,19	3,6	20,48	28,94	4,0	19,80	6,5	10,4	-3,3	6,3	8,7	-2,2				
Centro	29,28	3,9	20,37	29,58	4,2	19,40	1,0	6,4	-4,8	4,0	8,0	-3,7				
Sud e Isole	33,49	4,2	21,68	34,21	4,6	20,45	2,1	8,6	-5,7	4,8	8,0	-3,0				

Key message

- Nel 2021 le due categorie a **maggiore spesa pro capite** sono gli **inibitori delle interleuchine** (8,53%), che risultano in aumento rispetto all'anno precedente, e gli altri **immunosoppressori** (7,34 euro) che si mantengono invece **stabili**. Il sottogruppo degli inibitori del TNF- α registra le maggiori riduzioni di spesa (-13,4%).
- La lenalidomide registra il più alto valore di spesa, sebbene i maggiori incrementi siano stati osservati per vedolizumab (+15,6%) e ustekinumab (+10,7%), entrambi indicati nel 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 . Una contrazione della spesa è invece registrata per golimumab (-18,0%) e etanercept (-14,4%), attribuibile a una riduzione del costo medio per DDD (-15,8% e -16,2%), probabilmente grazie alla presenza sul mercato dei biosimilari.
- Sebbene tutte le regioni italiane (ad eccezione di Piemonte, Valle d'Aosta e Emilia Romagna) presentino una riduzione del costo medio per giornata di terapia, quelle del **Sud** registrano **una spesa pro capite più elevata** (34,21 euro) **della media nazionale** (30,80 euro), a differenza delle Regioni del Centro (29,58 euro) e del Nord (28,94 euro) che invece mostrano valori più bassi.

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 auto-immune 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 l'Italia. Questo è in parte attribuibile al progressivo aumento dell'aspettativa di vita, con una popolazione sempre più "anziana" e quindi "fragile", e della prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare come obesità, sedentarietà, eccesso di stress, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete, fumo, alcool, ulteriormente accentuati durante la pandemia COVID-19. In particolare, tra il 2009 e il 2019 la prevalenza di ipertensione arteriosa è aumentata dal 25,7% al 31,1%, quella delle malattie ischemiche cardiache dal 3,9% al 4,8%, quella dell'ictus ischemico dal 2,7% al 4,4%, mentre quella dello scompenso cardiaco si attesta all'1,3%.

Nel 2021 i farmaci dell'apparato cardiovascolare rappresentano la seconda categoria terapeutica a maggior spesa pubblica, pari a 3.318 milioni di euro e al 14,1% 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 56,0 euro, di cui l'88% proveniente dall'assistenza farmaceutica convenzionata (49,51 euro *pro capite*), risultando così i farmaci più dispensati nel canale della convenzionata, con una spesa in lieve aumento rispetto all'anno precedente (+0,9%); l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche è sensibilmente inferiore (6,48 euro *pro capite*) sebbene con un marcato incremento rispetto all'anno precedente (+10,5%) (Tabella 3.1).

I farmaci dell'apparato cardiovascolare si confermano essere i più utilizzati: i consumi per questa categoria terapeutica sono stati pari a 503,6 DDD/1000 abitanti *die*, restando sostanzialmente invariati rispetto all'anno precedente (+0,3%), di cui il 96,5% delle dosi totali riguarda l'assistenza convenzionata (486,9 DDD/1000 abitanti *die*) (Tabella 3.2).

L'analisi del profilo di esposizione per fascia d'età e genere conferma il costante incremento dell'uso dei farmaci cardiovascolari all'aumentare dell'età per entrambi i generi, con una prevalenza massima registrata nei soggetti di età pari o superiore ai 75 anni (90%). Parallelamente, anche la spesa *pro capite* sostenuta dal SSN aumenta con l'età, fino a raggiungere il valore di 180,3 euro *pro capite* nei soggetti di età pari o superiore ai 75 anni (193,6 euro *pro capite* negli uomini e 171,0 euro *pro capite* nelle donne).

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata (Tabella 3.9), la variazione della spesa (+0,3%) è stata determinata dallo spostamento della prescrizione verso specialità a costo più elevato (effetto mix: +1,2%), mentre sia i consumi che i prezzi rimangono stabili rispetto all'anno precedente (rispettivamente -0,5% e -0,4%). Anche il costo medio DDD rimane stabile rispetto al 2020. Nel 2021 gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine) rimangono i principi attivi a maggior spesa *pro capite* (8,14 euro), mostrando un aumento rispetto all'anno precedente, sia in termini di spesa (+0,5%), che di consumo (+1,0%), nonché una riduzione del costo medio per giornata di terapia (-0,5%) e uno spostamento verso specialità a costo minore (effetto mix: -0,5%). I bloccanti dei recettori dell'angiotensina II rappresentano la seconda categoria a maggior spesa *pro capite* per questo ATC (4,88 euro), mostrando una riduzione di quasi tutti gli indicatori considerati

(spesa -0,8%, DDD -1,7%, prezzi -0,1%). Le maggiori variazioni di spesa rispetto al 2020 sono invece ascrivibili ad altre associazioni dei bloccanti dei recettori angiotensina II (+29,5%) e alle associazioni di vari farmaci ipolipidizzanti (+13,4%).

Nel 2021 l'atorvastatina si conferma la molecola a più alta spesa *pro capite* (4,62 euro), in aumento del 2,8% rispetto all'anno precedente, registrando parallelamente, un aumento dei consumi pari al 3,0% (Tabella 3.10). Questo farmaco rappresenta il 9,3% della spesa farmaceutica convenzionata della categoria, seguita dai principi attivi bisoprololo e omega 3, che registrano valori di spesa *pro capite* rispettivamente di 2,72 e 2,08 euro.

Tra i primi 30 principi attivi per spesa convenzionata, atorvastatina registra il maggior dato di spesa (273,7 milioni), confermandosi al 1° rango per spesa *pro capite* (Tabella 3.11), rimanendo al secondo posto sul versante dei consumi subito dopo il ramipril, con un valore di 50,2 DDD (Tabella 3.16) e mostrando una ridotta variabilità regionale in termini di consumo (Tabella 3.17). L'associazione ezetimibe/rosuvastatina presenta la maggiore variazione di spesa *pro capite* (+31,3%), dovuta a una variazione dei consumi del +91,6% e ad una riduzione del 31,3% del costo medio per giornata di terapia, attribuibile alla scadenza brevettuale e al conseguente ingresso sul mercato di medicinali equivalenti (Tabella 3.14). Tra i primi trenta principi attivi a maggiore riduzione di spesa convenzionata rispetto all'anno precedente, compaiono ben 12 principi attivi appartenenti alla categoria del sistema cardiovascolare di cui il primo è rappresentato dal carvedilolo che, con una spesa di 0,49 euro *pro capite*, registra una riduzione del 7,2% rispetto al 2020 (Tabella 3.15).

Per quanto riguarda i medicinali cardiovascolari acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 3.18), la spesa *pro capite* risulta essere pari a 6,48 euro, in aumento del 9,7% rispetto all'anno precedente, a fronte di una diminuzione dei consumi pari al 5,2% e dei prezzi (-2,4%). L'incremento della spesa rispetto al 2020 è stato, quindi, determinato da uno spostamento verso specialità medicinali più costose (effetto mix +18,6%). Il costo medio DDD conseguentemente registra un forte incremento rispetto al 2020 del 15,8%.

Le "Altre sostanze ipolipidizzanti", tra cui anche gli inibitori di PCSK-9, diventano nel 2021 la categoria a maggior spesa *pro capite* con 1,66 euro e un incremento del 41,5% rispetto al 2020, superando gli altri preparati cardiaci (1,49 euro) e i farmaci utilizzati nel trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa (1,31 euro).

Oltre la metà (il 54%) della spesa sostenuta dalle strutture sanitarie pubbliche per i farmaci del sistema cardiovascolare è relativa a tre principi attivi: ranolazina, macitentan e l'associazione sacubitril/valsartan. Anche nel 2021 la ranolazina si conferma il principio attivo con la più elevata spesa *pro capite* (1,40 euro), seguito dall'associazione sacubitril/valsartan (1,14 euro), capostipite della classe terapeutica denominata ARNI (inibitori del recettore dell'angiotensina e della nepriliasina [NEP]), che registra un significativo incremento del 30% circa di consumo e spesa (Tabella 3.19). In particolare, importanti incrementi di spesa riguardano due inibitori della PCSK9, evolocumab e alirocumab (+51,5% e +39,9%, rispettivamente). Evolocumab, insieme a sacubitril/valsartan, rientra tra i primi trenta principi attivi a maggior variazione di spesa tra i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 3.22). Quattro principi

attivi appartenenti alla categoria del sistema cardiovascolare appaiono nella lista dei primi 30 farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche a maggior consumo: furosemide 4,0 DDD, ramipril 1,6 DDD, atorvastatina 1,4 DDD e ranolazina 1,3 DDD (Tabella 3.25).

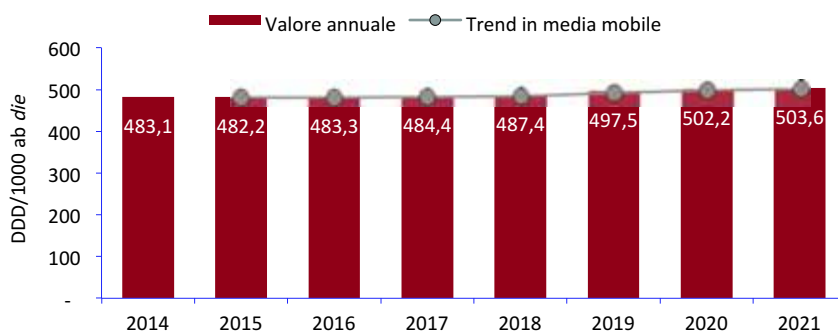
Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzo di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione. Tali analisi hanno avuto come oggetto i farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco e i farmaci ipolipemizzanti (Tabelle 3.2.1 e seguenti). Inoltre, nella sezione dedicata ai registri di monitoraggio, è presente un focus dedicato agli inibitori di PCSK9 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

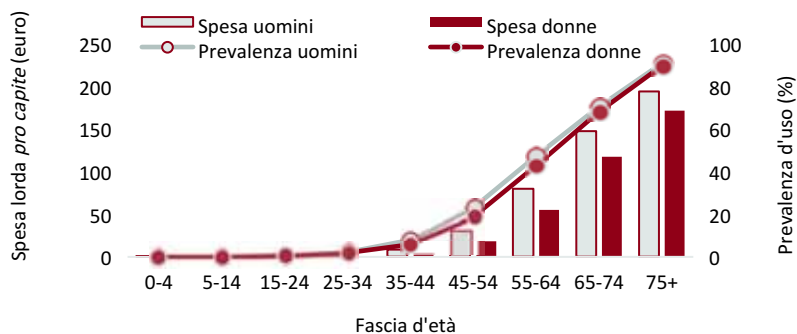
Sistema cardiovascolare

Spesa pubblica* in milioni di euro (% sul totale)	3.318,1	(14,1)
Δ % 2021-2020		2
Range regionale spesa lorda <i>pro capite</i> :	37,5	70,3
DDD/1000 ab die* (% sul totale)	503,6	(38,5)
Δ % 2021-2020		0,3
Range regionale DDD/1000 ab die:	375,8	614,4

* 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 2021 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda <i>pro capite</i>			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	0,2	0,3	0,2	0,4	0,4	0,4
5-14	0,1	0,1	0,1	0,9	0,7	0,8
15-24	0,4	0,3	0,4	3,8	2,5	3,2
25-34	1,7	0,9	1,3	14,9	7,9	11,5
35-44	8,3	4,0	6,1	75,7	38,0	56,9
45-54	30,7	17,9	24,3	289,6	173,0	230,7
55-64	80,0	55,1	67,2	752,4	518,0	631,8
65-74	147,2	116,8	131,2	1368,8	1075,0	1213,6
75+	193,6	171,0	180,3	1869,4	1654,3	1741,0

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. In Italia colpisce il 55-59% della popolazione con età maggiore di 18 anni. Questa condizione clinica 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. 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 ulteriore aumento della prevalenza di questa patologia nei prossimi anni. 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. Infatti, nonostante siano disponibili terapie efficaci, solo un paziente iperteso su tre risulta adeguatamente trattato. Nella pratica clinica l'impiego di un solo principio attivo in monoterapia per il trattamento dell'ipertensione arteriosa può non garantire il raggiungimento e il mantenimento stabile nel tempo di valori pressori ottimali raccomandati. D'altronde, il crescente aumento nel dosaggio e/o nel numero di farmaci può determinare una riduzione della compliance del paziente alla terapia. La scarsa aderenza, oltre ad esporre il paziente a potenziali esiti clinici cardiovascolari per il mancato controllo pressorio, incide fortemente sui costi sanitari attraverso un aumento delle ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari e del consumo di farmaci prescritti a seguito di peggioramenti e/o complicanze delle condizioni cliniche cardiovascolari e non preesistenti.

Dati nazionali di consumo e spesa

Il consumo di farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco è rimasto tendenzialmente stabile negli ultimi otto anni (CAGR +0,0%), registrando nel 2021 un valore di 375,4 DDD e un costo medio per giornata di terapia pari a 0,25 euro, e in aumento dell'1,6% rispetto all'anno precedente (Figura 3.2.1a). Il valore di spesa *pro capite* per questi farmaci, pari a 34,35 euro, resta invariato rispetto al 2020, pur registrando un tasso medio di riduzione annuale dell'1,1%, 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* (5,59 euro), in aumento rispetto all'anno precedente dell'1,9% e un costo medio per giornata di terapia di 0,34 euro, leggermente superiore rispetto al valore osservato per l'intera classe terapeutica. Le DDD/1000 abitanti *die* sono state pari a 45,7, stabili rispetto al 2020 (+0,5%). Analizzando l'andamento di spesa e consumo nel tempo per questo sottogruppo, si assiste ad un incremento annuo, riferibile al periodo 2014-2021, rispettivamente del 2,7% e dell'1,3%.

Gli ACE-inibitori si confermano la categoria a maggior consumo (84,3 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 3,72 euro, sebbene si sia registrata una tendenziale riduzione nel tempo di tutti i valori considerati (CAGR spesa -2,7%, CAGR consumo -1,0%). Il bisoprololo risulta essere la sostanza a maggiore spesa *pro capite*, registrando un valore di 2,73 euro, in aumento 4,2% rispetto all'anno precedente, mentre il ramipril ha registrato il valore di DDD/1000 abitanti *die* più alto (64,0 DDD).

Particolarmente significativo è l'aumento sia in termini di spesa (+30,8%) che di consumo (+31,2%) dell'associazione sacubitril/valsartan, l'unico farmaco appartenente alla categoria degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II associato a un inibitore della neprilisina, approvato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica a ridotta frazione di eiezione. Dall'analisi del consumo regionale (Tabella 3.2.1b.), nel 2021 l'Umbria risulta la Regione ad aver registrato il valore maggiore, pari a 488,1 DDD/1000 abitanti *die*, mentre la provincia autonoma di Bolzano si conferma avere il valore più basso (277,2 DDD/1000 abitanti *die*). Rispetto al valore medio nazionale, le Regioni del Nord hanno mostrato un consumo minore (359,3 rispetto a 375,4 DDD/1000 abitanti *die*), mentre quelle del Centro e del Sud, valori maggiori, pari rispettivamente a 388,1 e 390,8 DDD/1000 abitanti *die*.

Analizzando la variabilità regionale, si osserva come, rispetto alla media nazionale, Umbria, Toscana ed Emilia Romagna siano le Regioni che hanno consumato maggiori quantità di farmaco con un costo medio più basso; Lazio, Marche, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria e Sicilia hanno registrato sia un consumo sia un costo medio DDD più elevato rispetto al valore nazionale; il Friuli Venezia Giulia ha avuto 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, tuttavia con un costo medio per giornata di terapia più alto rispetto ai valori nazionali (Tabella 3.2.1b).

Figura 3.2.1a Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

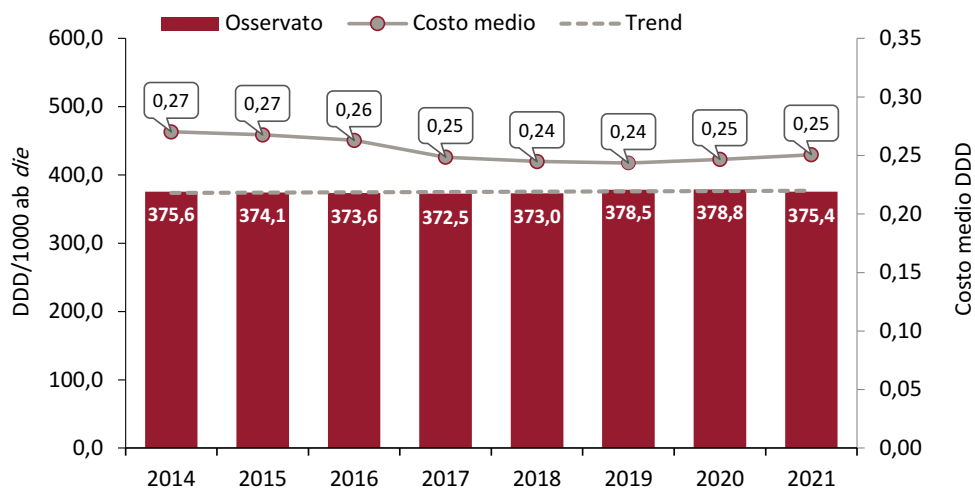


Tabella 3.2.1a Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 abitanti *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Beta-bloccanti	5,59	1,9	2,7	45,7	0,5	1,3	0,34	1,7
Angiotensina II antag.	4,88	-0,1	-2,9	58,4	-0,9	0,5	0,23	1,0
Calcio antagonisti (diidro.)	4,18	-1,6	-1,7	51,2	-1,0	-0,8	0,22	-0,3
Angiotensina II antag. e diuretici (ass)	3,90	-2,7	-7,2	32,5	-2,1	-2,8	0,33	-0,4
ACE-inibitori	3,72	-2,4	-2,7	84,3	-2,0	-1,0	0,12	-0,1
ACE-inibitori e diur. (ass)	2,49	-4,0	-5,1	19,5	-3,2	-3,5	0,35	-0,6
ACE-inibitori e calcio antagonisti (ass)	1,66	-0,5	4,2	12,2	1,3	9,1	0,37	-1,5
Angiotensina II antag e inibitore della neprilisina	1,51	30,8	-	0,9	31,2	-	4,57	-0,1
Angiotensina II antag. e calcio antagonisti (ass)	1,37	13,1	5,4	9,3	13,0	19,0	0,40	0,4
Alfabloccanti	1,26	-0,6	0,0	7,8	-0,5	0,0	0,44	0,1
Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in ass a diuretici risparmiatori del potassio	1,03	-3,1	-0,5	30,0	-3,9	0,2	0,09	1,2
Beta-bloccanti e diuretici (ass)	0,70	2,0	1,0	7,6	1,7	2,6	0,25	0,6
Perindopril/indapamide/amlodipina	0,61	-2,0	-	4,2	16,5	-	0,40	-15,6
Diuretici risparmiatori del potassio	0,58	0,1	1,1	3,6	-1,6	0,3	0,44	2,0
Calcio antagonisti (non diidro.)	0,28	-8,7	-8,6	2,0	-9,1	-8,1	0,39	0,8
Diuretici tiazidici e simili (incluse ass.)	0,22	-5,3	-3,6	3,8	-5,2	-5,3	0,16	0,2
Agonisti dei recettori imidazolincici	0,20	-6,8	-7,3	1,4	-6,9	-5,7	0,39	0,4
ACE-inibitori, altre associazioni	0,11	18,9	-	0,9	19,3	-	0,33	0,0
Aliskiren da solo o in ass.	0,04	-18,1	-17,1	0,1	-17,8	-17,0	0,89	-0,1
Agonisti alfa-2 adrenergici	<0,005	60,3	-6,8	0,0	55,5	-6,8	0,36	3,4
Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco	34,35	0,4	-1,1	375,4	-0,9	0,0	0,25	1,6
bisoprololo	2,73	4,2	6,6	12,6	3,9	6,3	0,59	0,6
ramipril	2,02	0,0	-0,3	64,0	-1,0	0,4	0,09	1,2
olmesartan	1,78	7,7	-3,4	15,5	7,9	11,4	0,31	0,1
amlodipina	1,62	-0,4	0,1	29,0	0,1	0,4	0,15	-0,2
nebivololo	1,53	2,0	2,5	16,7	2,3	3,1	0,25	-0,1
sacubitril/valsartan	1,51	30,8	-	0,9	31,2	-	4,57	-0,1
olmesartan/amlodipina	1,31	12,4	4,8	8,9	12,1	18,2	0,40	0,5
doxazosin	1,25	-0,7	0,1	7,8	-0,5	0,1	0,44	0,1
olmesartan/idroclorotiazide	1,22	5,6	-7,1	10,0	5,8	6,2	0,33	0,1
barnidipina	0,88	-1,6	0,8	4,9	-1,4	1,1	0,50	0,0

Tabella 3.2.1b Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	30,92	363,7	0,23	30,92	361,6	0,23	0,0	-0,6	0,8	-1,7	-0,2	-1,6	-1,7	-0,2	-1,6	
Valle d'Aosta	27,52	310,3	0,24	27,69	307,4	0,25	0,6	-0,9	1,8	-2,4	-1,6	-0,9	-2,4	-1,6	-0,9	
Lombardia	30,88	344,9	0,24	31,23	342,9	0,25	1,1	-0,6	2,0	-1,2	-0,6	-0,6	-1,2	-0,6	-0,6	
PA Bolzano	23,80	280,9	0,23	23,80	277,2	0,24	0,0	-1,3	1,6	-2,4	-1,2	-1,2	-2,4	-1,2	-1,2	
PA Trento	26,45	328,4	0,22	26,51	326,0	0,22	0,2	-0,7	1,3	-1,8	-0,4	-1,4	-1,8	-0,4	-1,4	
Veneto	30,55	368,1	0,23	30,52	361,9	0,23	-0,1	-1,7	1,9	-2,0	-0,9	-1,1	-2,0	-0,9	-1,1	
Friuli VG	30,70	383,5	0,22	31,05	373,6	0,23	1,1	-2,6	4,1	-2,0	-0,4	-1,6	-2,0	-0,4	-1,6	
Liguria	30,27	329,4	0,25	30,48	328,0	0,25	0,7	-0,4	1,4	-2,2	-0,9	-1,3	-2,2	-0,9	-1,3	
Emilia R.	31,89	408,9	0,21	32,80	412,0	0,22	2,9	0,8	2,4	-0,4	-0,1	-0,3	-0,4	-0,1	-0,3	
Toscana	29,89	380,0	0,21	30,21	380,5	0,22	1,1	0,1	1,2	-0,8	0,3	-1,1	-0,8	0,3	-1,1	
Umbria	39,31	494,0	0,22	39,47	488,1	0,22	0,4	-1,2	1,9	0,3	0,7	-0,4	0,3	0,7	-0,4	
Marche	35,59	377,6	0,26	36,11	377,6	0,26	1,5	0,0	1,7	-0,8	0,2	-1,0	-0,8	0,2	-1,0	
Lazio	36,62	385,2	0,26	36,48	380,2	0,26	-0,4	-1,3	1,2	-0,8	0,2	-1,0	-0,8	0,2	-1,0	
Abruzzo	36,50	370,9	0,27	36,34	366,2	0,27	-0,4	-1,3	1,1	-0,5	0,3	-0,9	-0,5	0,3	-0,9	
Molise	37,25	373,9	0,27	37,32	374,1	0,27	0,2	0,0	0,4	-1,4	0,3	-1,7	-1,4	0,3	-1,7	
Campania	41,23	408,8	0,28	41,62	406,2	0,28	1,0	-0,6	1,9	-0,3	1,0	-1,3	-0,3	1,0	-1,3	
Puglia	39,00	394,6	0,27	38,62	386,3	0,27	-1,0	-2,1	1,4	-1,4	-0,1	-1,3	-1,4	-0,1	-1,3	
Basilicata	39,29	377,8	0,28	40,44	381,3	0,29	2,9	0,9	2,2	0,2	1,0	-0,8	0,2	1,0	-0,8	
Calabria	40,36	398,8	0,28	40,25	390,9	0,28	-0,3	-2,0	2,0	-0,8	0,2	-1,0	-0,8	0,2	-1,0	
Sicilia	39,34	412,0	0,26	39,05	404,9	0,26	-0,7	-1,7	1,3	-0,6	0,8	-1,4	-0,6	0,8	-1,4	
Sardegna	31,82	343,5	0,25	31,58	338,9	0,26	-0,7	-1,3	0,9	-2,7	-0,6	-2,1	-2,7	-0,6	-2,1	
Italia	34,20	378,8	0,25	34,35	375,4	0,25	0,4	-0,9	1,6	-1,1	0,0	-1,1	-1,1	0,0	-1,1	
Nord	30,72	361,6	0,23	31,02	359,3	0,24	1,0	-0,6	1,9	-1,4	-0,5	-0,9	-1,4	-0,5	-0,9	
Centro	34,53	390,8	0,24	34,64	388,1	0,24	0,3	-0,7	1,3	-0,7	0,3	-1,0	-0,7	0,3	-1,0	
Sud e Isole	39,01	396,2	0,27	38,96	390,8	0,27	-0,1	-1,4	1,5	-0,8	0,5	-1,3	-0,8	0,5	-1,3	

Esposizione e aderenza nella popolazione

Attraverso i dati della Tessera Sanitaria è stata condotta un'analisi per stimare l'esposizione ai farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e dello 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 una prevalenza leggermente maggiore negli uomini. Nel 2021 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 3.2.1b).

Nel 2021 circa un quarto della popolazione italiana ha utilizzato questi farmaci, con una prevalenza maggiore al Sud e nelle Isole (28,5%) e al Centro (27,1%), rispetto al Nord (25,0%) (Tabella 3.2.1c). Il Molise è stata la Regione con la maggiore prevalenza d'uso (31,9%), mentre la provincia autonoma di Bolzano ha riportato il valore minore (18,4%). L'età mediana degli utilizzatori è di 70 anni e ogni individuo utilizza circa 498,9 DDD l'anno. Metà della popolazione esposta è trattata con un numero di DDD di circa 378; ciò indica l'assunzione contemporanea di diverse molecole nel corso dell'anno, mentre solo il 3% 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 per un periodo di un anno. La popolazione in studio comprende un totale di 275.546 nuovi utilizzatori, di età mediana pari a 63 anni (IQR 55-72) e una proporzione di donne maggiore rispetto agli uomini (52,7% vs 47,3%).

La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con antipertensivi è stata rispettivamente del 53% e del 18% (Tabella 3.2.1d). La bassa aderenza tende ad aumentare con l'età, registrando il valore più alto nei soggetti di età superiore agli 85 anni (23,7%) e nelle donne rispetto agli uomini, rispettivamente del 20,8% e del 14,8%. 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 (26,5%). L'alta aderenza, al contrario, tende a diminuire all'aumentare dell'età, presentando un valore maggiore nella fascia 55-64 anni (54,7%) e risultando maggiore negli uomini rispetto alle donne, rispettivamente del 57,8% e del 48,6%. Gli utilizzatori residenti nel Centro Italia e con età compresa tra i 55 e i 64 anni sono quelli che hanno presentato il maggior valore percentuale di alta aderenza (56,4%).

Analizzando la persistenza ai farmaci antipertensivi e per lo scompenso cardiaco (Tabella 3.2.1e e Figura 3.2.1c), si evidenzia come circa la metà dei nuovi utilizzatori risulti essere persistente al trattamento a distanza di un anno (53,1%), con un andamento piuttosto simile per area geografica (Nord 53,4%, Centro 54,4% e Sud 51,9%), sebbene il Nord e il Centro registrino un minimo miglioramento della persistenza rispetto al 2020, rispettivamente del +2% e del +4%. Gli uomini hanno mostrato percentuali di persistenza più elevati delle donne, registrando rispettivamente valori del 57,5% e del 49,1%.

È possibile notare come, per questi farmaci, il tempo mediano alla discontinuazione sia superiore a 365 giorni (Figura 3.2.1c). Valutando la persistenza per diversi intervalli di tempo, si osserva come la percentuale dei soggetti persistenti si riduca al crescere del tempo di osservazione passando dal 52,3% a 12 mesi dall'inizio del trattamento al 45,4% a 24 mesi dall'inizio del trattamento (Tabella 3.2.1f e Figura 3.2.1d).

Figura 3.2.1b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 di farmaci per l'iper-tensione e lo scompenso cardiaco in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

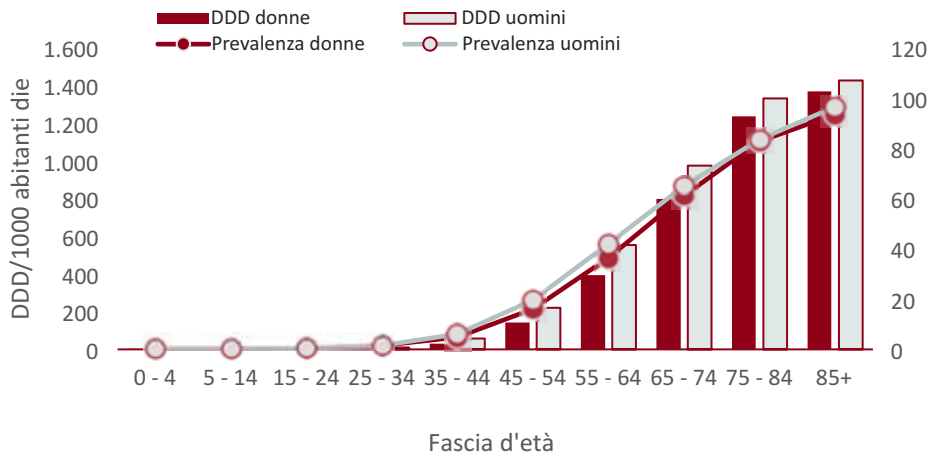


Tabella 3.2.1c Esposizione e durata di terapia di farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)		Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine					
Piemonte	26,9	28,8	27,9	114,2	475,0	364,0	2,8
Valle d'Aosta	23,4	24,9	24,1	114,5	448,5	357,3	2,4
Lombardia	23,7	24,7	24,2	125,7	498,4	378,7	2,4
PA Bolzano	17,9	18,9	18,4	117,9	482,3	364,0	2,7
PA Trento	22,3	23,0	22,6	111,0	485,2	373,5	2,4
Veneto	24,6	25,0	24,8	120,9	512,9	390,0	2,4
Friuli VG	26,1	27,0	26,6	122,4	524,9	392,0	2,4
Liguria	27,5	29,4	28,5	115,3	441,2	356,0	3,3
Emilia R.	25,5	27,4	26,5	115,9	521,7	392,0	2,7
Toscana	25,8	27,7	26,8	114,0	518,7	392,0	4,4
Umbria	30,5	32,5	31,5	129,2	570,1	420,0	3,2
Marche	27,6	29,4	28,5	127,9	485,4	378,0	3,0
Lazio	26,7	28,2	27,5	129,3	487,0	387,3	3,0
Abruzzo	28,2	30,7	29,5	119,5	449,1	361,3	3,4
Molise	30,1	33,7	31,9	122,4	444,3	364,0	3,0
Campania	27,7	29,6	28,6	132,7	472,7	367,3	2,7
Puglia	28,3	31,0	29,7	121,9	457,2	364,0	2,9
Basilicata	29,1	32,8	31,0	130,2	449,6	364,0	3,6
Calabria	29,0	31,5	30,3	127,0	452,0	364,0	3,3
Sicilia	26,9	30,0	28,5	127,9	496,5	381,5	3,3
Sardegna	26,0	27,9	27,0	120,1	466,7	364,0	3,0
Italia	25,6	27,4	26,5	125,9	498,9	378,0	3,0
Nord	24,3	25,6	25,0	122,3	507,1	380,0	2,6
Centro	26,2	28,0	27,1	127,0	513,9	392,0	3,5
Sud e isole	27,2	29,7	28,5	129,2	478,9	364,0	3,1

Tabella 3.2.1d Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco nella popolazione di età ≥45 anni nel periodo 2019-2021 e variazione 2021-2020

	Totale N=275.546			Nord N=124.177			Centro N=60.958			Sud N=90.411						
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	Δ % 21-20	Δ % 21-20		
Bassa aderenza*^																
45-54 anni	16,4	16,3	16,9	4	15,1	14,9	15,5	4	16,6	16,9	17,3	2	17,6	17,6	18,3	4
55-64 anni	16,1	16,5	16,9	2	15,0	15,6	15,9	2	16,0	16,7	17,0	2	17,4	17,6	18,0	2
65-74 anni	17,7	18,2	17,9	-2	16,7	16,7	16,7	0	17,5	19,2	18,4	-4	19,2	19,7	19,3	-2
75-84 anni	20,2	21,1	20,2	-4	18,8	19,7	18,5	-6	20,8	21,5	21,3	-1	22,2	23,4	22,6	-8
>85 anni	25,0	25,8	23,7	-8	22,8	23,3	21,8	-6	25,7	27,3	24,3	-11	28,2	28,8	26,5	-8
Donne	20,5	20,9	20,8	0	19,1	19,4	19,4	0	20,8	22,2	21,5	-3	22,1	22,2	22,3	0
Uomini	14,7	15,1	14,8	-2	13,9	14,2	13,8	-3	14,7	15,1	15,1	0	15,8	16,3	16,0	-2
Totale	17,7	18,1	18,0	-1	16,6	16,9	16,8	-1	18,0	18,8	18,5	-2	19,1	19,4	19,3	-1
Alta aderenza*^																
45-54 anni	54,8	54,9	54,0	-2	56,7	56,8	55,6	-2	55,8	55,9	55,5	-1	52,3	52,2	51,3	-2
55-64 anni	55,4	54,6	54,7	0	56,5	56,0	55,9	0	56,7	55,7	56,4	1	53,5	52,2	52,1	0
65-74 anni	53,9	53,0	53,9	2	54,6	54,3	54,5	0	55,9	53,5	54,9	3	51,8	51,1	52,2	2
75-84 anni	49,5	48,2	49,7	3	50,6	49,5	51,1	3	50,0	48,7	50,2	3	47,3	45,6	46,5	2
>85 anni	41,0	40,9	42,7	4	42,1	43,0	44,6	4	41,2	39,5	42,5	8	39,0	38,8	39,6	2
Donne	48,7	48,1	48,6	1	49,9	49,5	49,9	1	49,5	48,4	49,4	2	46,7	46,1	46,3	0
Uomini	58,0	57,3	57,8	1	58,7	58,5	58,6	0	59,5	58,2	59,4	2	56,2	55,2	55,6	1
Totale	53,1	52,5	53,0	1	54,1	53,8	54,0	0	54,1	53,0	54,1	2	51,2	50,5	50,8	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 01/10/2020-31/12/2020, 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: 327 (279-348).

Tabella 3.2.1e Persistenza a un anno al trattamento con farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco nella popolazione di età ≥45 anni nel periodo 2019-2021 e variazione 2021-2020

Persistenza a 12 mesi	Totale N=275.546			Nord N=124.177			Centro N=60.958			Sud N=90.411						
	2019	2020	2021	Δ % 21-20	2019	2020	2021	Δ % 21-20	2019	2020	2021	Δ % 21-20				
45-54 anni	55,0	54,6	54,3	0	55,2	55,4	54,9	-1	55,4	54,6	55,7	2	54,6	53,7	52,9	-2
55-64 anni	55,4	54,7	55,1	1	55,4	54,9	55,5	1	56,4	54,9	56,6	3	55,0	54,3	53,8	-1
65-74 anni	53,5	53,0	53,9	2	53,1	53,1	53,8	2	54,7	52,8	55,6	5	53,5	52,9	52,9	0
75-84 anni	49,0	47,5	48,8	3	49,0	48,0	49,6	3	49,4	47,8	50,1	5	48,6	46,4	46,2	0
≥85 anni	41,1	40,5	42,8	5	41,0	41,4	44,2	7	40,9	40,0	42,9	7	41,4	39,5	40,1	1
Donne	48,9	48,2	49,1	2	48,7	48,4	49,4	2	49,3	47,7	50,3	6	48,9	48,1	47,9	0
Uomini	57,5	56,9	57,5	1	57,1	57,0	57,8	1	58,4	57,3	59,0	3	57,6	56,4	56,2	0
Totale	53,0	52,3	53,1	1	52,7	52,5	53,4	2	53,5	52,2	54,4	4	53,0	52,1	51,9	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)

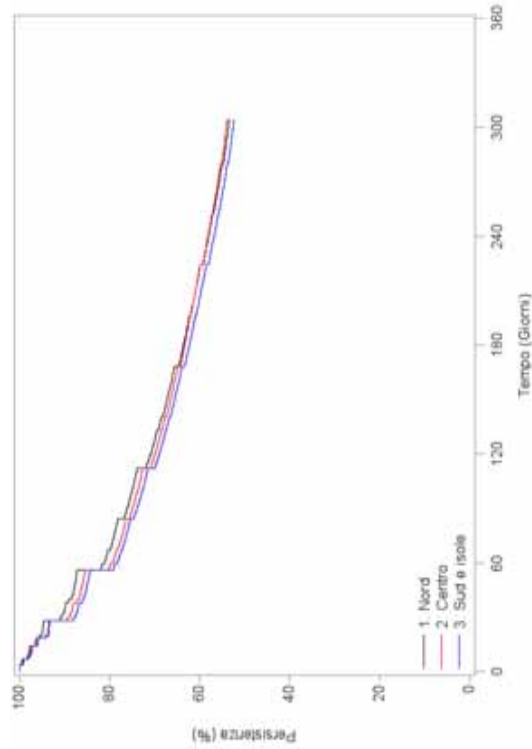


Figura 3.2.1c Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco nella popolazione di età ≥45 anni stratificato per area geografica, le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)

Tabella 3.2.1f Persistenza al trattamento con farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco nella popolazione di età ≥ 45 anni nel 2021 con 2 anni di follow-up

Persistenza (%)	Totale N=233.188			Nord N=103.271			Centro N=48.360			Sud N=81.557		
	12 mesi	18 mesi	24 mesi	12 mesi	18 mesi	24 mesi	12 mesi	18 mesi	24 mesi	12 mesi	18 mesi	24 mesi
45-54 anni	55,4	51,2	48,5	56,7	52,4	49,6	55,4	51,7	49,1	54,0	49,7	47,0
55-64 anni	54,8	50,6	48,0	55,2	50,9	48,2	55,0	51,1	48,7	54,3	50,0	47,4
65-74 anni	52,2	47,9	45,3	52,3	47,8	45,3	52,0	48,0	45,8	52,1	47,8	45,1
75-84 anni	46,5	42,2	39,7	47,1	42,5	40,0	47,2	43,0	40,4	45,1	41,1	38,4
≥ 85 anni	40,2	35,2	32,9	41,1	35,7	33,6	39,6	34,6	32,0	39,1	35,1	32,6
Donne	47,9	43,5	40,8	48,2	43,6	40,9	47,6	43,4	41,0	47,8	43,4	40,6
Uomini	57,1	53,0	50,4	57,4	53,1	50,6	57,5	53,6	51,2	56,4	52,4	49,8
Totale	52,3	48,0	45,4	52,6	48,2	45,6	52,2	48,2	45,8	51,9	47,7	45,0

La persistenza al trattamento è stata valutata solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate durante il primo anno di trattamento. Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 gg (per maggiori 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 e seguiti per 2 anni di follow-up

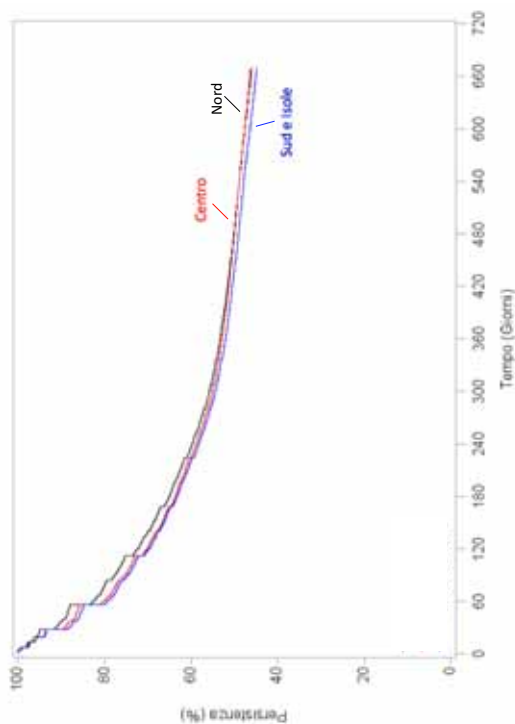


Figura 3.2.1d Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con antipertensivi dopo 2 anni di follow-up nella popolazione di età ≥ 45 anni con almeno 2 prescrizioni erogate durante il primo anno di trattamento stratificato per area geografica, le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)

Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale

I dati relativi all'epidemiologia e ai profili prescrittivi sono stati ottenuti da un network di MMG - "validati" secondo una serie di criteri di qualità nella registrazione dei dati e distribuiti omogeneamente sul tutto il 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 per gli anni 2019, 2020 e 2021. Inoltre, è stata valutata la prevalenza d'uso dei farmaci, considerando le categorie terapeutiche di maggiore utilizzo, nonché il relativo trend.

Nel 2021 l'incidenza di ipertensione nella popolazione in carico ai MMG del network HS è stata pari al 16,4‰, con un aumento del 3,5% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.2.1g). Difatti, osservando le stime di incidenza nei tre anni considerati, emerge una crescita nelle diagnosi di malattia per il 2021, rispetto al netto calo osservato per il 2020.

Analizzando la stima su base geografica, è possibile notare un valore maggiore al Sud e nelle Isole (17,7‰), rispetto al Centro (16,7‰) e al Nord (15,2‰) per l'anno 2021. Rispetto all'incidenza di ipertensione nel 2020, solo per le Regioni del Centro è stata riscontrata una riduzione nella stima (-7,4%). L'analisi per genere mostra valori sovrapponibili tra uomini e donne (16,1‰ e 16,7‰), sebbene la maggiore crescita nella stima rispetto al 2020 sia stata osservata per il genere femminile (6,2%). Stratificando l'analisi per classi d'età, emerge, per il 2021, un aumento dell'incidenza all'aumentare dell'età dei pazienti. Inoltre, questa risulta in aumento, rispetto a quanto emerso per gli anni precedenti, per tutte le fasce considerate, ad eccezione dei pazienti con età ≥ 85 anni (-5,1%).

Il dato di prevalenza, pari al 29,7%, risulta in leggero aumento rispetto ai due anni precedenti, con un valore sovrapponibile per gli uomini e per le donne. La prevalenza più elevata si riscontra al Sud e nelle Isole (32,4%), rispetto al Centro (28,6%) e al Nord (28,0%). L'analisi per classi d'età ha evidenziato un aumento della prevalenza all'aumentare dell'età, con il picco nei pazienti con età ≥ 85 anni (74,0%) (Tabella 3.2.1h).

Nel 2021, la prevalenza d'uso dei farmaci antipertensivi stimata nei soggetti con diagnosi di ipertensione risulta pari al 76,0%, con una lieve stabilizzazione del trend rispetto a quanto emerso per il 2019 e 2020. Le stime maggiori si osservano al Centro (78,7%), rispetto al Sud (75,6%) ed al Nord (75,2%); la quale risulta inoltre l'unica area geografica caratterizzata da un aumento, seppur lieve, nella prevalenza d'uso di farmaci rispetto al 2020 (0,3%) (Tabella 3.2.1i). Stratificando l'analisi per genere, il sesso femminile è caratterizzato da una stima di prevalenza d'uso più elevata rispetto ai maschi (79,6% vs. 72,4%), i quali sono inoltre associati ad una riduzione della stima pari al -2,0% rispetto al 2020.

L'analisi per classe d'età mostra come i soggetti di età compresa tra i 75 e gli 84 anni siano caratterizzati dalla stima più elevata (89,9%). Infine, solo la fascia d'età 46-65 era

caratterizzata da una variazione negativa nella prevalenza d'uso rispetto all'anno precedente (-2,1%).

Analizzando la prevalenza d'uso in funzione delle categorie terapeutiche, la stima più elevata si riscontra per i farmaci beta-bloccanti (29,8%) e per gli ACE- inibitori (18,6%), come peraltro evidenziato dai dati nazionali di consumo e spesa (Tabella 3.2.1j). Nei pazienti affetti anche da scompenso cardiaco, i beta-bloccanti si sono confermati la categoria più utilizzata (64,3%), seguiti dai diuretici ad azione maggiore associati ai risparmiatori del potassio (61,6%). Diversamente, in caso di comorbidità con il diabete mellito, oltre ai beta-bloccanti, emergeva una notevole prevalenza d'uso per i farmaci calcio-antagonisti diidropiridinici (23,8%).

Infine, analizzando il trend di prevalenza d'uso (2019-2021) per le prime sei categorie terapeutiche più utilizzate (anno 2021) (beta-bloccanti, ace-inibitori, calcio antagonisti (diidropirimidinici), antagonisti dell'angiotensina II, antagonisti dell'angiotensina II e diuretici (associazioni) e diuretici) emergeva un andamento sostanzialmente stabile nel corso del periodo, con lievi variazioni nelle stime. In generale, per tutte le categorie si osservava un calo nella stima di prevalenza d'uso tra il 2019 ed il 2020; trend che tuttavia andava incontro ad una certa stabilizzazione tra il 2020 ed il 2021. Solo per la categoria dei beta-bloccanti emerge un lieve aumento della stima di prevalenza d'uso, la quale passa di fatti dal 29,5% (2020) al 29,8% (2021) (Figura 3.2.1e).

Tabella 3.2.1g. Incidenza di ipertensione nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (anni 2019-2021)

	Incidenza Ipertensione (‰)			
	2019	2020	2021	Δ % 21-20
Analisi geografica				
Nord	16,1	14,3	15,2	6,7
Centro	21,6	18,0	16,7	-7,4
Sud e Isole	19,3	16,6	17,7	6,4
Analisi per genere				
Uomini	18,8	16,0	16,1	0,8
Donne	17,9	15,7	16,7	6,2
Analisi per età				
≤45	3,7	3,1	3,4	10,3
46-65	24,7	20,5	22,2	8,5
66-74	47,6	43,6	48,4	11,1
75-84	47,5	53,1	59,6	12,3
≥85	25,6	45,9	43,5	-5,1
Totale	18,3	15,9	16,4	3,5

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]

Tabella 3.2.1h. Prevalenza di ipertensione nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (anni 2019-2021)

	Prevalenza Ipertensione (%)			
	2019	2020	2021	Δ % 21-20
Analisi geografica				
Nord	27,2	27,4	28,0	2,0
Centro	27,8	28,0	28,6	2,1
Sud e Isole	31,8	32,0	32,4	1,4
Analisi per genere				
Uomini	28,9	29,1	29,9	2,4
Donne	29,1	29,2	29,6	1,3
Analisi per età				
≤45	3,3	3,5	3,9	11,4
46-65	27,0	28,7	30,8	7,4
66-74	55,1	57,4	60,0	4,6
75-84	66,5	68,3	70,5	3,3
≥85	70,7	72,2	74,0	2,5
Totale	29,0	29,2	29,7	1,9

Indicatori utilizzati:

Prevalenza di ipertensione: numero di pazienti con diagnosi di ipertensione [numeratore], sul totale della popolazione assistibile [denominatore]

Tabella 3.2.1i. Prevalenza d'uso di farmaci antipertensivi tra i soggetti affetti da ipertensione (e confronto 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (anni 2019-2021)

	Prevalenza d'uso (%) di antipertensivi			
	2019	2020	2021	Δ % 21-20
Analisi geografica				
Nord	76,1	75,5	75,2	-0,4
Centro	80,4	78,5	78,7	0,3
Sud e Isole	78,2	76,8	75,6	-1,6
Analisi per genere				
Uomini	75,2	73,9	72,4	-2,0
Donne	80,1	79,2	79,6	0,5
Analisi per età				
≤45	41,4	35,1	35,4	0,9
46-65	71,1	67,0	65,6	-2,1
66-74	84,4	82,1	82,1	0,0
75-84	88,4	87,4	89,9	2,9
≥85	83,8	85,2	87,2	2,3
Totale	77,7	76,6	76,0	-0,8

Indicatore utilizzato:

Prevalenza d'uso di farmaci antipertensivi: numero di pazienti trattati con almeno un farmaco antipertensivo [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di ipertensione [denominatore]

Tabella 3.2.1j Prevalenza d'uso di farmaci antipertensivi nei pazienti affetti da ipertensione (con e senza patologie concomitanti¹⁾): analisi per categoria terapeutica e confronto 2021-2020

	Ipertensione	Δ % 21-20	Prevalenza d'uso (%)					Malattia renale cronica
			Ipertensione NA*	Diabete mellito	Malattie CV	Scompeso cardiaco	Malattia renale cronica	
ACE-inibitori	18,6	-3,1	16,4	21,0	25,0	26,9	21,4	
ACEinibitori e calcio antagonisti (ass.)	4,8	0,0	4,7	5,5	5,0	2,5	4,2	
ACE-inibitori e diuretici (ass.)	9,1	-3,2	9,2	9,7	8,8	4,2	6,7	
ACE-inibitori, altre associazioni	0,4	33,3	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	
Agonisti alfa-2 adrenergici	-	-	-	-	-	-	-	
Agonisti dei recettori imidazolici	0,5	-16,7	0,3	1,1	1,0	1,3	2,0	
Alfabloccanti	4,3	0,0	3,2	7,0	6,3	6,1	10,2	
Aliskiren da solo o in associazione	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	
Angiotensina II antag. e inibitore della neprilisina	0,2	0,0	0,1	0,5	0,7	3,9	0,6	
Angiotensina II antag.	17,0	0,6	15,4	19,1	20,4	19,4	24,0	
Angiotensina II antag. e calcio antagonisti (ass.)	3,7	12,1	3,5	4,5	4,0	2,2	3,7	
Angiotensina II antag. e diuretici (ass.)	12,8	-1,5	12,3	15,5	13,8	6,9	11,9	
Beta-bloccanti	29,8	1,0	23,8	38,9	48,3	64,3	44,1	
Beta-bloccanti e diuretici (ass.)	3,4	3,0	3,8	3,1	2,3	1,1	2,0	
Calcio antagonisti (didro.)	17,8	-1,1	14,7	23,8	25,4	18,6	29,4	
Calcio antagonisti (non didro.)	0,9	-10,0	0,6	1,2	1,9	1,9	1,3	
Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in ass. a diuretici risparmiatori del potassio	11,8	-2,5	7,0	20,1	22,8	61,6	33,1	
Diuretici risparmiatori del potassio	3,0	0,0	1,6	5,3	6,4	26,8	7,3	
Olmesartan/amlodipina/ idroclorotiazide	1,7	21,4	1,4	2,6	2,0	1,0	1,8	
Perindopril/indapamide/ amlodipina	3,3	-5,7	3,2	3,6	3,6	3,5	4,0	
Diuretici tiazidici e simili (incluse ass)								

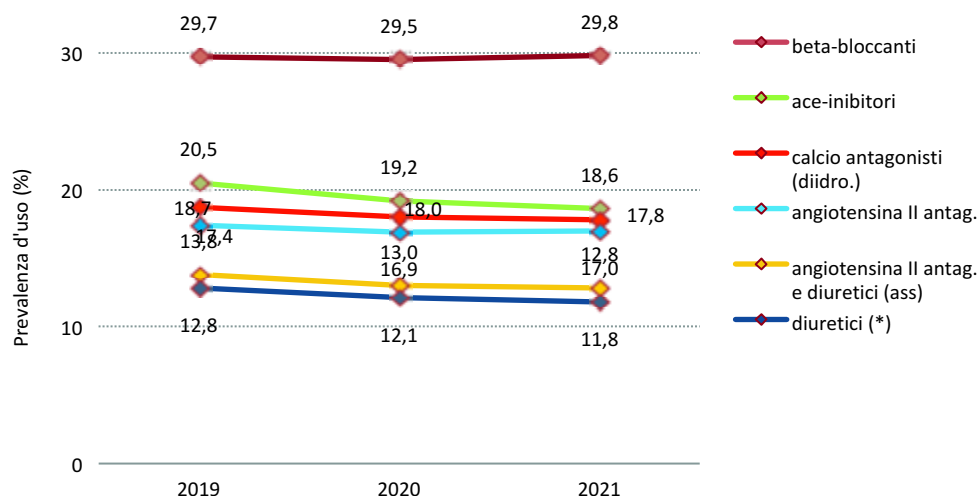
Alcune stime di prevalenza d'uso possono risentire della tipologia di dispensazione e di una prescrivibilità escludente di tipo specialistico

¹Le 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]

Figura 3.2.1e Prevalenza d'uso di farmaci antipertensivi nei pazienti affetti da ipertensione: analisi per categoria terapeutica (per le prime 6 categorie OsMed) (anni 2019-2021)



(*) diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in ass a diuretici risparmiatori del potassio

Indicatori utilizzati:

Prevalenza d'uso di farmaci antipertensivi: numero di pazienti in trattamento con una specifica categoria terapeutica [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di ipertensione [denominatore]

Key message

- Il consumo dei farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco appare stabile negli ultimi otto anni, attestandosi a 375,4 DDD/1000 abitanti *die*. Quasi tutte le categorie a maggior impiego registrano consumi stabili o in lieve riduzione rispetto al 2020, ad eccezione degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e inibitore della neprilisina che registrano un incremento del 31,2% e dell'associazione degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e calcio-antagonisti che presentano un incremento del 13,1% rispetto all'anno precedente.
- Tra i beta-bloccanti, **bisoprololo è il farmaco più usato e in costante aumento** dal 2014 (CAGR: +6,6%), probabilmente attribuibile alla maggiore tollerabilità del principio attivo e alla possibile somministrazione in singola dose giornaliera e alla ampia possibilità di titolarne la dose, favorendo la compliance dei soggetti.
- In termini di consumo si **conferma ampia variabilità regionale**. Nel 2021 la differenza tra il valore maggiore e quello minore, osservato nelle singole Regioni, è risultata pari a 210,9 DDD/1000 abitanti *die*, ovvero pari ad una differenza in termini percentuali del 76%. Tale variabilità non può essere solo completamente spiegata da differenze

geografiche nella prevalenza di ipertensione arteriosa e scompenso cardiaco che, seppure sensibilmente diversa, non appare statisticamente significativa, piuttosto da una diversa attitudine prescrittiva regionale.

- 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 individui con bassa aderenza al trattamento pari al 16,8% al Nord e al 19,3% al 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 25,0% vs Sud e Isole 28,5%), ma anche la diversa aderenza dimostrata dai pazienti.
- Il dato relativo alle DDD per utilizzatore (media nazionale 498,9) conferma la tendenza da parte dei medici italiani a utilizzare combinazioni di diversi farmaci per il raggiungimento del target terapeutico. Poiché i farmaci antipertensivi interferiscono con diversi meccanismi fisiopatologici sinergici responsabili della ipertensione arteriosa, la **strategia combinata** risulta associata ad una maggiore efficacia nella riduzione degli eventi cardiovascolari e permette di ridurre il dosaggio dei singoli principi attivi, con conseguente riduzione di potenziali eventi avversi.
- Il consumo cresce all'aumentare dell'età fino ad un massimo di 1428 DDD negli uomini con età maggiore di 85 anni e analogamente la prevalenza d'uso (96,4%). Tale andamento potrebbe essere parzialmente spiegato dalla **maggiore fragilità della popolazione più anziana**, generalmente sottoposta a politerapia che la rende anche più frequentemente a rischio di reazioni avverse da farmaci. In aggiunta, considerando che questi farmaci sono impiegati per un ampio gamma di malattie (ad esempio angina pectoris, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, insufficienza renale, scompenso epatico), una strategia di rivalutazione terapeutica attraverso il controllo delle prescrizioni di farmaci, accompagnata da un intenso monitoraggio dei valori pressori, dovrebbe essere attentamente messa in pratica.
- I dati della Medicina Generale indicano un aumento nell'incidenza di ipertensione arteriosa (maggiormente nelle fasce di età 66-74 e 75-84 anni, probabilmente grazie al recupero delle nuove diagnosi non effettuate nel corso del 2020, a causa della pandemia di SARS-CoV-2. Anche la prevalenza d'ipertensione (maggiormente nella fascia ≤ 65 anni) registra un incremento rispetto al 2020 (+1,9%). Nella coorte di pazienti con diagnosi di ipertensione si è registrata una **prevalenza d'uso** pari al 76,0%, circa lo 0,8% in meno rispetto al dato del 2020. Si osserva una certa variabilità regionale anche nella prevalenza dell'ipertensione arteriosa, con livelli più elevati riscontrati al Sud e nelle Isole (32,4%), rispetto al Centro (28,6%) e al Nord (28,0%).

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 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 impiegati nel trattamento delle dislipidemie abbiano un rapporto costo-efficacia favorevole, con benefici sia in prevenzione primaria che 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). Il trattamento di prima linea è generalmente rappresentato dalle statine, mentre l'associazione ezetimibe/statine è considerata di seconda scelta. In base al punteggio assegnato, i pazienti sono suddivisi in diverse categorie a rischio:

- a rischio medio (cui viene 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 13 stabilisce che il trattamento con farmaci ipolipemizzanti sia rimborsabile dal SSN fino agli 80 anni poiché oltre tale età, non ne esistono evidenze sufficienti a sostegno di un reale beneficio.

Per il trattamento delle dislipidemie familiari, condizioni cliniche ad alto rischio, nei pazienti intolleranti alle statine, in alternativa ezetimibe è rimborsato in monoterapia. 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 inoltre prescrivere in terza linea di trattamento resine sequestranti gli acidi biliari.

Dati nazionali di consumo e spesa

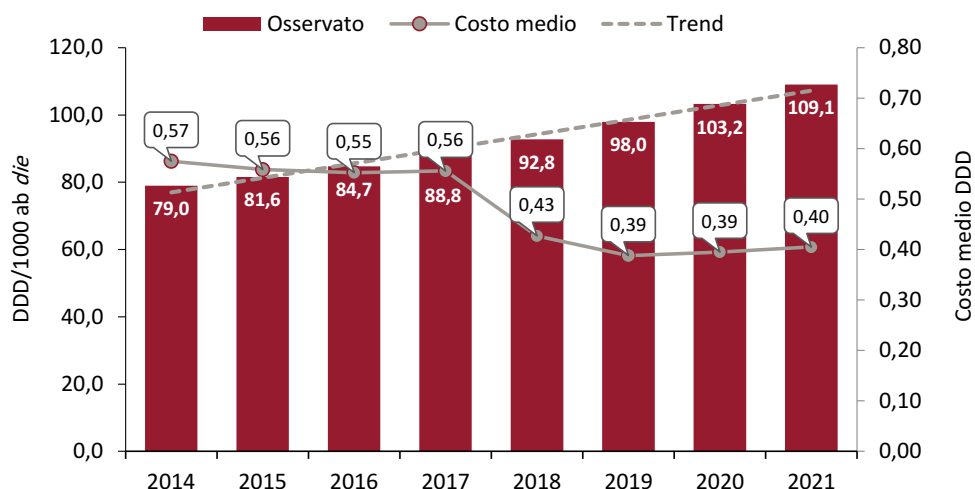
Il consumo dei farmaci ipolipemizzanti ha mostrato un aumento del 38% nel corso degli anni, passando da un valore di 79 DDD/1000 abitanti *die* nel 2014 a uno di 109,1 nel 2021 (CAGR +4,7%). Il costo medio DDD ha registrato invece, una riduzione del 30% passando da 0,57 euro nel 2014 a 0,40 nel 2021 (Figura 3.2.2a). Il valore di spesa *pro capite* per questi farmaci è stato pari a 16,12 euro, in aumento dell'8,0% rispetto all'anno precedente, sebbene il valore del CAGR, calcolato per gli ultimi otto anni, mostri una lieve contrazione dello 0,4% (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 (8,14 euro), in aumento dell'1,1% 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 otto anni mostra una riduzione annua pari al 3,7%, a fronte di un aumento del consumo del 3,0%. Ezetimibe in associazione rappresenta, invece, la seconda categoria a maggiore spesa, registrando un valore di 2,25 euro, in aumento del 13,6% rispetto all'anno precedente. Per questa classe, un aumento altrettanto importante è stato osservato in termini di consumo (+38,5%), che si attesta al valore di 11,4 DDD/1000

abitanti *die*. Particolarmente interessante è la riduzione del costo medio per giornata di terapia di ezetimibe, soprattutto in associazione (-17,8%), probabilmente attribuibile alle scadenze brevettuali avvenute negli ultimi anni.

L'andamento dei valori di spesa, dunque, risulta essere complessivamente coerente con le indicazioni di rimborsabilità della Nota 13. Tra i farmaci ipolipidemizzanti, il principio attivo volanesorsen, ha presentato il maggiore costo medio DDD (8190,19 euro). Tale farmaco è indicato come coadiuvante della dieta nei pazienti adulti affetti da sindrome di chilomicronemia familiare (FCS) confermata geneticamente e ad alto rischio di pancreatite, nei quali la risposta alla dieta e alla terapia di riduzione dei trigliceridi sia risultata inadeguata. Seconda classe con il maggiore costo medio DDD, è rappresentata dagli inibitori della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MPT), tra cui lomitapide principio attivo autorizzato come terapia adiuvante nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), con un costo medio DDD pari a 811,11 euro, sebbene in riduzione del 6,1% rispetto all'anno precedente. Particolarmente interessante, è invece l'aumento, rispetto al 2020, di spesa e consumi, rispettivamente del 46,2% e del 49,9%, degli inibitori di PCSK-9, che occupano il terzo posto per costo medio DDD.

L'atorvastatina è il principio attivo a maggiore spesa *pro capite* (4,62 euro), in aumento del 2,7% rispetto al 2020, e del 6,0% negli ultimi otto anni; tuttavia, ha presentato il minore costo medio DDD, pari a 0,25 euro. Il valore di consumo è risultato essere pari a 51,6 DDD 1000/abitanti *die*, in aumento del 2,5% 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 13,10 e 8,44 euro, tra i primi dieci principi attivi per spesa annuale.

La Regione che nel 2021 ha registrato il valore più alto in termini di consumo è la Campania, con 127,9 DDD/1000 abitanti *die*, mentre la Valle d'Aosta ha registrato il valore più basso, pari a 69,3 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 108,6 e 109,1 DDD/1000 abitanti *die*. Il Nord ha mostrato minor consumo di dosi (102,3 DDD/1000 abitanti *die*), mentre il Sud maggiore (119,04 DDD). Marche, Friuli Venezia Giulia ed Emilia Romagna, 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. Piemonte, Valle d'Aosta, Liguria, Abruzzo, Molise sono le Regioni che hanno consumato minori quantità di farmaco, ma a maggior costo per giornata di terapia. Campania, Puglia, Basilicata, Calabria e Lazio sono le Regioni che consumano le quantità maggiori e con un costo più alto.

Figura 3.2.2a Farmaci ipolipemizzanti, andamento temporale 2014-2021 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 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Statine da sole	8,14	1,1	-3,7	83,4	1,6	3,0	0,27	-0,2
Ezetimibe in associazione	2,25	13,6	-2,3	11,4	38,5	18,3	0,54	-17,8
Omega 3	2,09	8,0	0,4	5,0	8,6	4,7	1,15	-0,4
Ezetimibe	1,57	11,9	8,3	5,9	13,1	22,7	0,73	-0,8
Inibitori PCSK9	1,52	46,2	-	0,4	49,9	-	10,58	-2,2
Fibrati	0,40	2,4	1,4	2,9	2,6	1,9	0,38	0,1
Inibitore della MTP	0,12	-0,9	-	0,0	5,7	-	811,11	-6,1
Amlodipina/atorvastatina/perindopril	0,02	>100	-	0,1	98,3	-	0,45	5,1
Altre sostanze modificatrici dei lipidi	0,02	-	-	0,0	-	-	8190,19	-
Statine in associazione	<0,005	>100	-	<0,05	>100	-	0,22	-1,5
Ipolipemizzanti	16,12	8,0	-0,4	109,1	5,6	4,7	0,40	2,5
atorvastatina	4,62	2,7	5,0	51,6	2,5	6,6	0,25	0,5
omega 3	2,09	8,0	0,4	5,0	8,6	4,7	1,15	-0,4
ezetimibe	1,57	11,9	8,3	5,9	13,1	22,7	0,73	-0,8
simvastatina	1,45	-5,0	-3,4	12,3	-5,0	-3,4	0,32	0,3
rosuvastatina	1,41	4,9	-15,9	15,0	5,9	0,9	0,26	-0,6
ezetimibe/simvastatina	1,21	1,3	-10,6	5,1	2,2	5,3	0,66	-0,6
ezetimibe/rosuvastatina	1,03	31,3	-	6,3	91,5	-	0,45	-31,2
evolucumab	0,86	51,4	-	0,2	52,1	-	13,10	-0,2
alirocumab	0,66	39,9	-	0,2	48,0	-	8,44	-5,2
fenofibrato	0,38	2,9	2,0	2,7	3,1	2,5	0,38	0,1

Tabella 3.2.2b Farmaci ipolipemizzanti, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD
Piemonte	12,29	84,4	0,40	0,41	13,36	89,8	0,41	0,41	8,8	6,5	2,4	2,4	-1,0	4,4	-5,3	-5,3
Valle d'Aosta	9,57	66,3	0,39	0,41	10,48	69,3	0,41	0,41	9,5	4,5	5,0	5,0	-2,4	2,7	-5,0	-5,0
Lombardia	12,79	94,7	0,37	0,37	13,87	101,5	0,37	0,37	8,4	7,1	1,5	1,5	-1,2	4,9	-5,8	-5,8
PA Bolzano	9,57	84,2	0,31	0,31	10,19	88,8	0,31	0,31	6,4	5,5	1,2	1,2	-0,4	6,0	-6,1	-6,1
PA Trento	11,78	88,9	0,36	0,36	12,72	96,8	0,36	0,36	8,0	8,9	-0,5	-0,5	-0,8	5,8	-6,3	-6,3
Veneto	13,39	101,4	0,36	0,36	14,26	107,4	0,36	0,36	6,5	5,9	0,9	0,9	-1,5	4,6	-5,8	-5,8
Friuli VG	14,24	110,7	0,35	0,36	14,38	110,2	0,36	0,36	1,0	-0,5	1,7	1,7	-1,8	4,4	-6,0	-6,0
Liguria	13,26	87,6	0,41	0,43	14,70	93,3	0,43	0,43	10,9	6,5	4,4	4,4	0,1	4,7	-4,3	-4,3
Emilia R.	13,50	107,6	0,34	0,36	15,10	115,2	0,36	0,36	11,8	7,0	4,8	4,8	1,1	4,9	-3,6	-3,6
Toscana	12,58	94,3	0,36	0,37	13,64	100,2	0,37	0,37	8,4	6,2	2,4	2,4	1,0	4,9	-3,6	-3,6
Umbria	14,62	100,2	0,40	0,42	16,19	106,3	0,42	0,42	10,8	6,1	4,6	4,6	3,2	5,7	-2,3	-2,3
Marche	16,32	115,8	0,39	0,39	17,79	123,9	0,39	0,39	9,0	7,0	2,1	2,1	-0,5	4,8	-5,1	-5,1
Lazio	17,26	106,5	0,44	0,45	18,16	110,6	0,45	0,45	5,2	3,9	1,5	1,5	-2,0	3,1	-5,0	-5,0
Abruzzo	15,28	98,8	0,42	0,43	16,53	104,1	0,43	0,43	8,1	5,4	2,9	2,9	0,9	5,6	-4,4	-4,4
Molise	14,12	87,4	0,44	0,45	15,27	93,3	0,45	0,45	8,2	6,8	1,6	1,6	-1,8	4,7	-6,2	-6,2
Campania	20,21	120,9	0,46	0,48	22,56	127,9	0,48	0,48	11,6	5,8	5,8	5,8	3,1	6,1	-2,8	-2,8
Puglia	16,87	112,1	0,41	0,42	17,99	117,5	0,42	0,42	6,6	4,8	2,0	2,0	-1,4	4,6	-5,7	-5,7
Basilicata	16,01	104,2	0,42	0,44	18,13	111,8	0,44	0,44	13,2	7,2	5,9	5,9	3,0	5,9	-2,7	-2,7
Calabria	17,01	107,5	0,43	0,45	18,37	112,1	0,45	0,45	7,9	4,3	3,8	3,8	-1,1	4,1	-5,0	-5,0
Sicilia	16,17	113,0	0,39	0,40	17,04	117,8	0,40	0,40	5,4	4,2	1,4	1,4	-0,1	5,1	-4,9	-4,9
Sardegna	17,32	119,2	0,40	0,40	18,02	124,4	0,40	0,40	4,0	4,4	0,0	0,0	-3,7	3,6	-7,0	-7,0
Italia	14,92	103,2	0,39	0,40	16,12	109,1	0,40	0,40	8,0	5,6	2,5	2,5	-0,4	4,7	-4,9	-4,9
Nord	12,93	96,2	0,37	0,38	14,03	102,3	0,38	0,38	8,5	6,3	2,3	2,3	-0,8	4,8	-5,3	-5,3
Centro	15,43	103,3	0,41	0,42	16,51	108,6	0,42	0,42	7,0	5,2	2,0	2,0	-0,7	4,0	-4,6	-4,6
Sud e Isole	17,48	113,4	0,42	0,43	18,89	119,0	0,43	0,43	8,1	5,0	3,2	3,2	0,3	5,1	-4,6	-4,6

Esposizione e aderenza nella popolazione

Attraverso i dati della Tessera Sanitaria è stata condotta 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 compresa fra 45 e 54 anni, raggiungendo un valore massimo di prevalenza sia d'uso che di consumo (espresso come DDD/1000 abitanti *die*), nella fascia di età tra 75 e 84 anni, per poi diminuire negli ultra-ottantacinquenni (Figura 3.2.2b). 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 (15,2%), rispetto a quelle del Centro (13,8%) e del Nord (12,3%) (Tabella 3.2.2c).

Dalle analisi relative alla durata della terapia è risultato che metà degli utilizzatori è stato trattato per un periodo superiore ai sette mesi (DDD mediana 228), sebbene al Sud si siano registrati valori ancora più bassi (DDD mediana 224). Circa la metà degli utilizzatori osservati ha un'età di 71 anni. La prevalenza d'uso degli ipolipemizzanti nella popolazione è del 13,5% e, in media, ciascun utilizzatore è trattato per 285,4 giorni (circa 10 mesi); inoltre il 3,8% 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 sia negli individui in prevenzione primaria che 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, con aumento del numero di eventi sfavorevoli potenzialmente prevenibili, che di costi sanitari per spreco di una terapia inefficace o per possibili effetti indesiderati richiedenti ulteriori trattamenti, aggiustamenti terapeutici o ospedalizzazioni. 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, seguiti per un periodo di un anno.

La popolazione in studio è costituita da un totale di 245.367 nuovi utilizzatori, di età mediana di 67 anni (IQR 58-73), con una maggiore proporzione di donne rispetto agli uomini (53,7% vs 46,3%).

La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento è stata rispettivamente pari al 42,8% e al 15,1% (Tabella 3.2.2d). Similmente ai farmaci antipertensivi, la bassa aderenza tende ad aumentare con l'età, registrando il valore più alto nei soggetti ultra-ottantacinquenni (19%) e nelle donne (17%) rispetto agli uomini (13%). Gli utilizzatori residenti nel Nord Italia e con età compresa tra i 55 e i 64 anni hanno presentano un maggiore valore percentuale di alta aderenza, pari al 46,8%.

Analizzando la persistenza ai farmaci ipolipemizzanti, complessivamente si ha un miglioramento rispetto all'anno precedente (Δ 21-20 +3%) (Tabella 3.2.2e); meno della metà dei nuovi utilizzatori è risultata essere persistente al trattamento (48,5%), con un andamento simile al valore nazionale nelle Regioni del Centro (49,2%), un valore maggiore nelle Regioni nel Nord (50,8%) e uno minore in quelle del Sud (45,3%). Gli uomini hanno

registrato percentuali di persistenza più elevate (52,5%) rispetto a quelle delle donne (45,1%). Valutando la persistenza per diversi intervalli di tempo, si osserva come la percentuale degli individui persistenti al trattamento si riduca al crescere del tempo di osservazione, passando dal 45,4% a 12 mesi dall'inizio del trattamento (Tabella 3.2.2e, Figura 3.2.2c) al 36,4% a 24 mesi dall'inizio del trattamento (Tabella 3.2.2f, Figura 3.2.2d).

Figura 3.2.2b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 di farmaci ipolipemizzanti in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

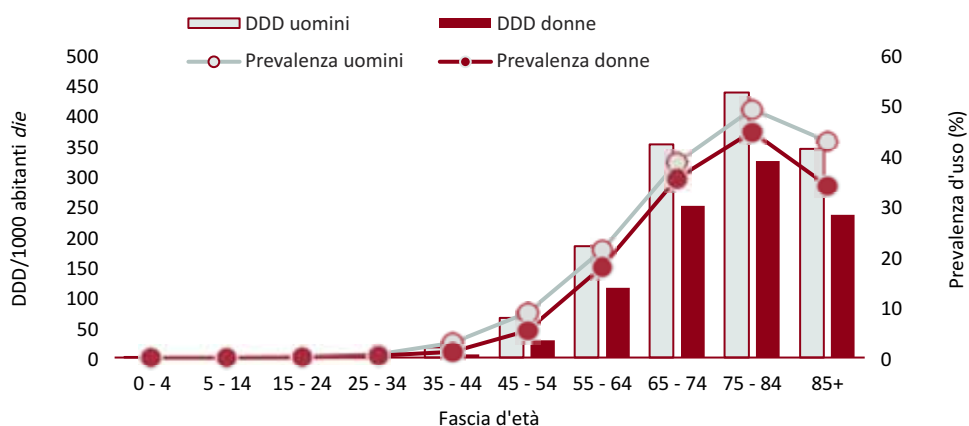


Tabella 3.2.2c Esposizione e durata di terapia di farmaci ipolipemizzanti per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)			Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine	totale					
Piemonte	13,0	11,7	12,3	72	97,3	270,2	224,0	2,9
Valle d'Aosta	10,0	8,6	9,3	72	100,2	262,2	205,3	2,3
Lombardia	12,9	11,6	12,3	71	103,5	293,9	240,0	2,6
PA Bolzano	9,4	8,3	8,9	73	98,8	325,8	261,3	2,2
PA Trento	11,7	10,8	11,3	72	103,4	297,7	240,0	2,3
Veneto	13,0	11,5	12,3	72	107,7	311,9	242,7	2,3
Friuli VG	13,4	12,2	12,8	73	108,4	323,9	261,3	1,9
Liguria	13,3	12,7	13,0	73	101,6	275,3	236,0	4,0
Emilia R.	13,8	13,5	13,6	72	98,6	275,0	224,0	2,8
Toscana	13,3	12,6	13,0	73	95,6	284,1	224,0	5,9
Umbria	14,3	13,8	14,0	72	105,8	281,1	240,0	4,8
Marche	15,7	15,3	15,5	72	108,7	295,6	240,0	3,3
Lazio	14,3	14,3	14,3	71	114,4	274,7	232,0	3,5
Abruzzo	14,1	13,8	13,9	70	108,0	272,5	224,0	4,8
Molise	14,1	14,0	14,1	71	106,7	254,4	224,0	4,1
Campania	15,7	16,1	15,9	68	105,7	266,0	224,0	4,6
Puglia	15,4	15,8	15,6	70	101,0	266,0	224,0	3,4
Basilicata	15,0	15,3	15,1	70	98,8	267,8	224,0	5,5
Calabria	15,3	15,3	15,3	69	102,3	256,6	213,3	6,1
Sicilia	15,2	15,8	15,5	70	101,9	267,8	224,0	5,2
Sardegna	14,3	15,6	15,0	71	112,9	309,9	242,7	3,6
Italia	13,7	13,3	13,5	71	105,9	285,4	228,0	3,8
Nord	12,8	11,8	12,3	72	104,0	295,3	240,0	2,7
Centro	13,9	13,6	13,8	72	109,4	285,8	240,0	4,4
Sud e isole	15,0	15,4	15,2	70	105,7	273,5	224,0	4,7

Tabella 3.2.2d Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci ipolipemizzanti nella popolazione di età ≥45 anni nel periodo 2019-2021 e variazione 2021-2020

	Totale N=245.367			Nord N=104.352			Centro N=51.788			Sud N=89.227				
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	Δ % 21-20	Δ % 21-20
Bassa aderenza* ^a														
45-54 anni	16,1	15,7	14,3	13,4	12,9	12,2	15,9	16,3	14,6	18,5	17,7	16,3	-8	-8
55-64 anni	15,4	15,1	14,1	12,9	13,1	11,7	15,5	15,2	14,2	17,9	16,9	16,6	-2	-2
65-74 anni	16,6	16,1	15,2	14,5	14,1	13,0	16,5	16,2	15,5	18,8	18,0	17,7	-2	-2
75-84 anni	17,4	16,8	16,7	15,6	15,0	14,5	17,2	17,7	17,4	20,0	18,8	19,5	4	4
≥85 anni	18,8	19,1	19,0	16,8	17,3	16,1	18,9	19,1	20,2	21,1	21,1	22,1	5	5
Donne	18,4	18,0	17,0	16,1	16,1	15,3	18,5	18,4	18,1	20,6	19,6	19,6	35,3	80
Uomini	14,4	13,9	13,0	12,4	11,9	11,2	14,0	14,1	14,2	16,7	15,8	15,8	45,0	185
Totale	16,5	16,0	15,1	14,3	14,0	12,9	16,4	16,4	15,5	18,8	17,9	17,5	-2	-2
Alta aderenza* ^a														
45-54 anni	40,2	41,7	42,7	43,1	45,9	46,2	41,7	40,8	42,8	37,2	38,6	39,3	2	2
55-64 anni	41,5	42,2	43,8	44,6	45,1	46,8	42,1	42,8	44,2	38,2	39,4	40,5	3	3
65-74 anni	40,3	41,8	42,6	42,7	44,7	45,3	40,9	41,8	42,2	37,5	38,8	39,5	2	2
75-84 anni	40,6	41,9	42,2	43,1	43,9	44,5	40,9	42,0	41,5	37,2	39,2	39,1	0	0
≥85 anni	40,7	41,6	40,9	43,0	44,4	43,5	42,5	42,2	41,4	36,8	38,1	37,0	-3	-3
Donne	35,7	37,2	38,1	38,2	39,5	40,5	36,4	37,0	38,1	32,9	35,0	35,3	1	1
Uomini	46,3	47,2	48,4	48,8	50,2	51,2	47,1	47,7	48,2	43,1	43,8	45,0	3	3
Totale	40,7	41,9	42,8	43,4	44,8	45,6	41,4	42,0	42,7	37,6	39,0	39,7	2	2

*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 ≥ 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: 322 (257-345).

Tabella 3.2.2e Persistenza a un anno al trattamento con farmaci ipolipemizzanti nella popolazione di età ≥ 45 anni nel periodo 2019-2021 e variazione 2021-2020

Persistenza a 12 mesi	Totale N=245.367			Nord N=104.352			Centro N=51.788			Sud N=89.227		
	2019	2020	2021	Δ % 21-20	2019	2020	2021	Δ % 21-20	2019	2020	2021	Δ % 21-20
45-54 anni	46,1	46,5	48,2	4	48,6	49,7	51,2	3	47,7	46,4	48,7	5
55-64 anni	48,3	48,7	50,3	3	51,0	51,2	53,1	4	49,6	48,6	51,6	6
65-74 anni	47,8	48,0	49,1	2	49,5	50,1	51,0	2	47,9	48,2	50,3	4
75-84 anni	45,9	45,6	45,9	1	47,6	47,1	48,1	2	45,6	45,5	45,4	0
≥ 85 anni	43,0	42,7	42,5	0	44,8	45,8	45,4	-1	43,9	43,0	42,8	0
Donne	43,1	43,6	45,1	3	44,5	45,1	46,8	4	43,6	43,3	45,7	6
Uomini	51,5	51,3	52,5	2	53,9	53,9	55,2	2	52,1	51,6	53,4	3
Totale	47,1	47,2	48,5	3	49,1	49,4	50,8	3	47,6	47,2	49,2	4

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)

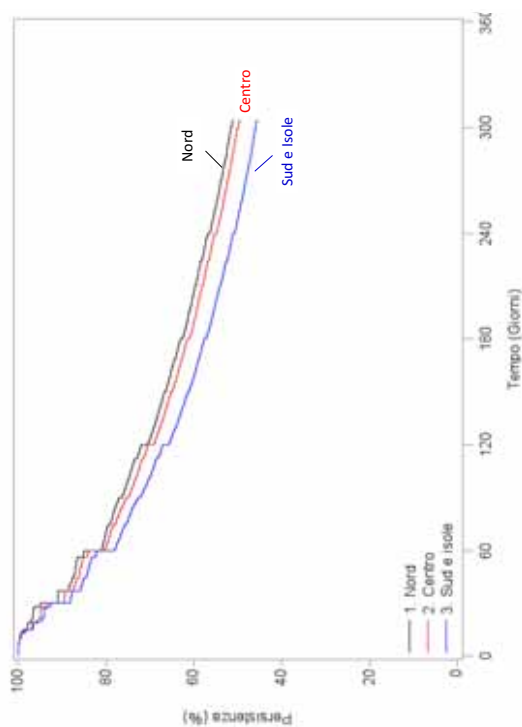


Figura 3.2.2c Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con farmaci ipolipemizzanti nella popolazione di età ≥ 45 anni stratificato area geografica, le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)

Tabella 3.2.2f Persistenza al trattamento con farmaci ipolipemizzanti nella popolazione di età ≥ 45 anni nel 2021 con 2 anni di follow-up

Persistenza (%)	Totale N=215.768				Nord N=85.417				Centro N=43.858				Sud N=86.493			
	12 mesi	18 mesi	24 mesi		12 mesi	18 mesi	24 mesi		12 mesi	18 mesi	24 mesi		12 mesi	18 mesi	24 mesi	
45-54 anni	45,5	39,5	36,3		48,8	43,0	39,9		45,4	39,1	36,0		42,9	36,8	33,6	
55-64 anni	47,1	41,2	38,0		50,0	43,8	40,7		46,9	41,5	38,4		44,6	38,6	35,5	
65-74 anni	46,0	40,1	37,2		48,4	42,4	39,4		46,3	40,6	37,7		43,5	37,7	34,7	
75-84 anni	43,1	37,2	34,3		44,5	38,5	35,7		43,0	37,3	34,4		41,2	35,4	32,5	
≥ 85 anni	40,2	34,1	31,0		43,6	37,5	34,3		40,4	33,3	30,4		36,5	31,0	27,8	
Donne	41,5	35,3	32,2		43,3	36,9	33,7		41,2	35,1	32,1		40,0	33,9	30,8	
Uomini	49,8	44,2	41,3		52,5	46,8	44,0		50,1	44,6	41,7		46,7	41,2	38,2	
Totale	45,4	39,5	36,4		47,8	41,7	38,8		45,4	39,5	36,6		43,0	37,2	34,1	

La persistenza al trattamento è stata valutata solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate durante il primo anno di trattamento. Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 gg (per maggiori 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 e seguiti per 2 anni di follow-up

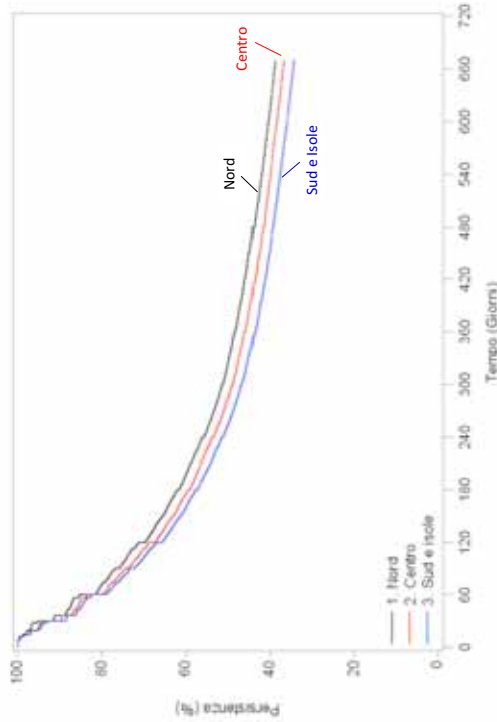


Figura 3.2.2d Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con farmaci ipolipemizzanti dopo 2 anni di follow-up nella popolazione di età ≥ 45 anni con almeno 2 prescrizioni erogate durante il primo anno di trattamento stratificato per area geografica, le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)

Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale

I dati relativi all'epidemiologia e ai profili prescrittivi sono stati ottenuti da un network di MMG - "validati" secondo una serie di criteri di qualità nella registrazione dei dati e distribuiti omogeneamente sul tutto il 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 per gli anni 2019, 2020 e 2021. Inoltre, è stata valutata la prevalenza d'uso dei farmaci, considerando le categorie terapeutiche di maggiore utilizzo, nonché il relativo trend.

L'incidenza di dislipidemia nella popolazione assistibile dai MMG del network HS nel 2021 risulta pari al 14,2‰, in aumento del 38,9% rispetto al 2020 (Tabella 3.2.2g). Nel dettaglio, l'incidenza di ipercolesterolemia poligenica si attesta al 13,2‰, mentre quella relativa alle iperlipidemie associate a insufficienza renale cronica moderata o grave all'1,5‰. Analizzando l'incidenza di tale condizione su base geografica, è possibile notare un valore maggiore di pazienti incidenti al Centro ed al Sud e Isole (14,7‰, ciascuna), rispetto al Nord (13,7‰). Inoltre, per tutte e tre le aree considerate le stime di incidenza risultavano in netto aumento rispetto al 2020.

L'analisi per genere mostra valori più alti per le donne (16,6‰), rispetto agli uomini (11,8‰), mentre stratificando per età, l'incidenza maggiore si osserva nella fascia 66-74 anni (32,6‰). Dal confronto con le stime per l'anno 2020, solo per i soggetti di età maggiore o uguale a 85 anni è emersa una variazione negativa nell'incidenza di malattia (-1,7%).

Per quanto concerne la prevalenza, questa risulta pari al 19,6%, in aumento dell'5,4% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.2.2h), e con un valore del 20,6% per le donne e del 18,6% per gli uomini. Stratificando l'analisi per fasce d'età, la prevalenza maggiore si riscontra tra i soggetti di età compresa tra i 75 e gli 84 anni (41,0%).

Nel 2021 la prevalenza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti nei soggetti affetti da dislipidemia (Tabella 3.2.2i) risulta pari al 47,9%, in aumento dell'2,6% rispetto all'anno precedente e con valori maggiori al Sud (51,4%), rispetto al Centro (47,5%) e al Nord (44,8%). La stratificazione per età evidenzia una maggiore prevalenza d'uso nei soggetti di età compresa tra i 75 e gli 84 anni (66,1%); stima che tuttavia tende a decrescere negli ultraottantacinquenni (54,0%). 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 (56,9%), mentre solo il 32,8% dei pazienti affetti da altre dislipidemie, che includono disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipidemie da farmaci, risultano caratterizzati da almeno una prescrizione di un farmaco ipolipemizzante nell'anno. Analizzando la prevalenza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti stratificata per categoria terapeutica (Tabella 3.2.2j) si osserva come le statine risultano la categoria più utilizzata (39,7%), indipendentemente dal tipo di dislipidemia considerata. Il valore massimo si riscontra per i pazienti affetti da iperlipidemie associate a insufficienza renale cronica da moderata a grave (47,0%), seguito da quelli da dislipidemia familiare (42,2%),

da ipercolesterolemia poligenica (40,1%), 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 10,9% ed all'11,9% rispettivamente per gli omega-3 i e per i fibrati. Analizzando il trend di prevalenza d'uso (2019-2021) stratificata per categoria terapeutica, per tutte le classi si osservano andamenti sostanzialmente stabili nel corso del periodo (Figura 3.2.2e). Infine, dall'analisi della prevalenza d'uso di statine nei pazienti con età ≥ 80 anni in prevenzione primaria, emerge come il 39,8% dei pazienti è risultato in trattamento con tali farmaci durante il 2021 (Tabella 3.2.2k), percentuale che si attesta al 36,4% 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 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (Anno 2021)

	Incidenza (‰)					
	Dislipidemia	Δ % 21-20	Ipercolesterolemia poligenica	Dislipidemia familiare	Altre dislipidemie *	Iperlipidemie con IRC** moderata/ grave
Analisi geografica						
Nord	13,7	50,6	12,7	0,6	0,4	1,5
Centro	14,7	22,9	13,7	0,6	0,5	1,7
Sud e Isole	14,7	36,4	13,4	0,8	0,4	1,6
Analisi per genere						
Uomini	11,8	31,8	10,8	0,6	0,6	1,4
Donne	16,6	44,6	15,6	0,8	0,3	1,7
Analisi per età						
≤45	3,7	39,7	3,1	0,3	0,2	0,2
46-65	22,1	50,3	20,4	1,2	0,6	2,0
66-74	32,6	39,2	30,9	1,0	0,7	4,3
75-84	21,2	22,0	20,1	0,7	0,4	4,0
≥85	8,0	-1,7	7,5	0,3	0,2	1,9
Totale	14,2	38,9	13,2	0,7	0,4	1,5

* Altre dislipidemie: disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci

**Insufficienza renale cronica

Indicatori utilizzati:

Incidenza di dislipidemia: numero di pazienti con una “prima” diagnosi di dislipidemia registrata nel corso dell’anno [numeratore], sul totale della popolazione 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 altre dislipidemie (disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci) [numeratore], sul totale della popolazione a rischio (priva della malattia) all’inizio del periodo [denominatori]

Incidenza di iperlipidemie con IRC moderata/grave: numero di pazienti con una “prima” diagnosi di iperlipidemia e affetti da IRC moderata o grave [numeratore], sul totale della popolazione 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 2021- 2020: analisi stratificata per genere, classi d'età e area geografica

	Prevalenza (%)					
	Dislipidemia	Δ % 21-20	Ipercolesterolemia poligenica	Dislipidemia familiare	Altre dislipidemie *	Iperlipidemie con IRC** moderata/ grave
Analisi geografica						
Nord	19,2	4,9	17,7	1,4	0,3	3,6
Centro	18,9	6,2	17,2	1,5	0,4	3,5
Sud e Isole	20,4	5,7	18,3	2,1	0,5	4,0
Analisi per genere						
Uomini	18,6	5,7	16,7	1,6	0,6	3,8
Donne	20,6	5,6	18,9	1,8	0,2	3,7
Analisi per età						
≤45	3,8	11,8	3,1	0,6	0,2	0,3
46-65	22,1	10,5	19,8	2,2	0,5	2,8
66-74	39,6	6,7	36,6	3,0	0,7	8,3
75-84	41,0	4,3	38,6	2,4	0,5	11,7
≥85	34,0	4,6	32,3	1,6	0,4	12,1
Totale	19,6	5,4	17,8	1,7	0,4	3,8

*Altre dislipidemie: disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci

**Insufficienza renale cronica

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 altre dislipidemie (disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci) [numeratore], sul totale della popolazione assistibile [denominatore].

Prevalenza di iperlipidemie con IRC moderata/grave: numero di pazienti con diagnosi di iperlipidemia e IRC moderata o grave [numeratore], sul totale della popolazione assistibile [denominatore].

Tabella 3.2.2i Prevalenza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con dislipidemia (generale e nelle sue diverse forme) e confronto 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (anno 2021)

	Prevalenza d'uso (%)					
	Dislipidemia	Δ % 21-20	Ipercolesterolemia poligenica	Dislipidemia familiare	Altre dislipidemie *	Iperlipidemie con IRC** moderata/ grave
Analisi geografica						
Nord	44,8	2,5	44,6	52,4	29,5	53,0
Centro	47,5	2,2	47,2	58,0	33,9	56,5
Sud e Isole	51,4	2,6	51,4	58,9	34,9	61,3
Analisi per genere						
Uomini	45,9	0,7	46,1	52,8	31,0	56,8
Donne	49,6	4,2	49,1	59,6	38,1	57,0
Analisi per età						
≤45	13,6	10,6	12,1	24,4	13,1	16,9
46-65	36,8	5,1	35,9	51,1	26,9	42,8
66-74	58,7	4,3	58,1	72,2	49,2	61,8
75-84	66,1	4,6	65,8	76,8	52,0	68,6
≥85	54,0	2,1	53,8	61,9	46,4	57,1
Totale	47,9	2,6	47,7	56,4	32,8	56,9

*Altre dislipidemie: disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci

**Insufficienza renale cronica

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 altre dislipidemie (disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci) [denominatori]

Prevalenza d'uso di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con iperlipidemie e IRC moderata/grave: numero di pazienti in trattamento con farmaci ipolipemizzanti [numeratore] sul totale dei pazienti con diagnosi di iperlipidemia e affetti da IRC moderata o grave [denominatore]

Tabella 3.2.j Prevalenza d'uso (%) di farmaci ipolipemizzanti in pazienti con dislipidemia e nelle sue diverse forme e per categoria terapeutica: confronto 2021-2020

Analisi per categoria terapeutica	Prevalenza d'uso (%)					
	Dislipidemia	Δ % 21-20	Ipercolesterolemia poligenica	Dislipidemia familiare	Altre dislipidemie *	Iperlipidemie nei pazienti con IRC** moderata o grave
amlodipina/atorvastatina/perindopril	-	-	-	-	-	-
ezetimibe	3,3	13,8	3,2	5,3	1,3	4,0
ezetimibe in ass.	6,0	39,5	5,8	9,3	2,8	7,5
fibrati	2,3	-4,2	2,0	4,7	11,1	2,5
inibitore della MTP	-	-	-	-	-	-
inibitori PCSK9	0	--	-	0,1	-	0,1
omega 3	3,4	3,0	3,0	7,5	10,9	4,7
statine da sole	39,7	0,0	40,1	42,2	16,4	47,0
statine in ass.	-	-	-	-	-	-

Alcune stime di prevalenza d'uso possono risentire della tipologia di dispensazione e di una prescrivibilità esclusivamente di tipo specialistico

*Altre dislipidemie: disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci

**IRC: insufficienza renale cronica

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 altre dislipidemie (disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci) [denominatori]

Prevalenza d'uso di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con iperlipidemie e IRC moderata/grave: numero di pazienti in trattamento con una specifica categoria terapeutica [numeratore] sul totale dei pazienti con diagnosi di iperlipidemia e affetti da IRC moderata o grave [denominatori]

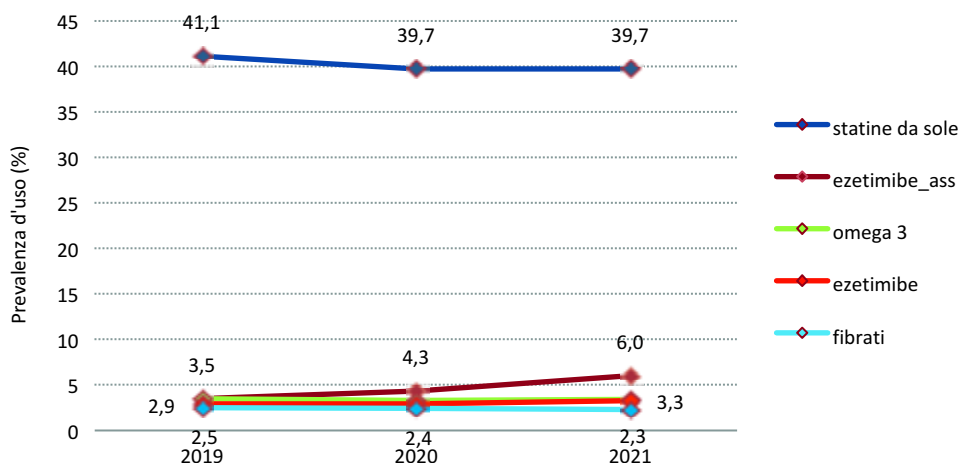
Tabella 3.2.2k Proporzione di pazienti (totali e non diabetici) che utilizzano statine in prevenzione primaria tra la popolazione con età ≥80 anni e confronto 2021-2020 (Anno 2021)

	Prevalenza d'uso popolazione totale (%)	Δ % 21-20	Non diabetici	Δ % 21-20
Analisi geografica				
Nord	37,3	3,3	34	4,0
Centro	39,2	2,6	35,8	2,3
Sud e Isole	43,0	4,1	39,5	5,3
Analisi per genere				
Uomini	34,9	2,3	30,9	3,0
Donne	43,9	5,0	40,8	5,4
Analisi per età				
80-84	56,8	3,8	53,7	3,9
85-90	50,5	1,6	48	1,5
90+	38,9	3,7	36,1	3,1
Totale	39,8	3,6	36,4	4,3

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]

Figura 3.2.2e Prevalenza d'uso di farmaci ipolipemizzanti in pazienti con dislipidemia: analisi per categoria terapeutica (anni 2019-2021)

Indicatori utilizzati:

Prevalenza d'uso di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con dislipidemia: numero di pazienti in trattamento con una specifica categoria terapeutica [numeratore] sul totale dei pazienti con diagnosi di dislipidemia [denominatori]

Key message

- I farmaci ipolipemizzanti nel corso degli anni hanno registrato un **costante aumento del consumo** (CAGR +4,7%) che nel 2021 si è attestato a 109,1 DDD/1000 abitanti *die*. Contestualmente, il costo medio per giornata di terapia appare in aumento rispetto al 2020, probabilmente grazie all'ingresso nel mercato di nuovi principi attivi.
- Gli **inibitori di PCSK9 confermano la tendenza in aumento**, sia in termini di spesa che di consumo, rispetto al 2020. Tali farmaci, ormai autorizzati dall'EMA dal 2015, hanno mostrato in pazienti con ipercolesterolemia familiare resistenti alla terapia convenzionale un buon profilo di efficacia associato ad un profilo accettabile di sicurezza. Inoltre, alcuni recenti studi ne hanno confermato l'efficacia anche in pazienti a rischio cardiovascolare alto/molto alto e/o in prevenzione secondaria. 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 **vigilanza sull'appropriatezza prescrittiva** attraverso i registri AIFA, alla luce della spesa sanitaria sostenuta per questa categoria di ipolipidemizzanti.
- La proporzione di individui con alta **aderenza ai farmaci ipolipidemizzanti risulta significativamente più bassa** rispetto a quanto osservato per i farmaci per l'ipertensione arteriosa e per lo scompenso cardiaco. Benchè la popolazione anziana, come accade per la maggior parte dei farmaci, sia caratterizzata dal verosimile peggioramento cognitivo, dalle comorbidità, dai molteplici trattamenti e dal cambiamento delle condizioni socio-economiche che ne inficiano la compliance alla terapia, la più limitata aderenza si può parzialmente attribuire al verosimile basso profilo di sicurezza dei farmaci ipolipidemizzanti percepito in generale dalla popolazione a rischio. Altresì, l'assenza di immediati sintomi sfavorevoli dovuti all'interruzione del trattamento, come diversamente si realizza per la mancata assunzione dei farmaci antipertensivi e per lo scompenso cardiaco, favorisce la discontinuazione degli stessi.
- Anche per questa categoria terapeutica si conferma l'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 perché il maggiore consumo di tali farmaci è osservato proprio nel Sud e nelle Isole che, non necessariamente, sono a più alto rischio e quindi necessitanti di trattamento, non essendoci sostanziali differenze nella distribuzione regionale del rischio cardiovascolari.
- 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. Anche l'aderenza si riduce al crescere dell'età, con i valori minimi nei pazienti con età maggiore o uguale agli 85 anni. Diverse metanalisi suggeriscono un effetto benefico degli ipolipemizzanti in termini di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari anche per **pazienti molto anziani**. Tuttavia, per questa fascia di età la loro efficacia in prevenzione primaria non è ancora dimostrata, ciononostante 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, Mancina 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. 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.

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. Il paziente in grado di sopravvivere diventa un malato cronico, con notevoli ripercussioni sulla qualità della vita e sui costi economici e sociali. 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. 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.

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 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 per gli anni 2019, 2020 e 2021. È stata inoltre valutata la prevalenza d'uso dei farmaci indicati per il trattamento della SCA, considerando le categorie terapeutiche di maggiore utilizzo, per i medesimi anni.

Nel 2021, 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 -7,0% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.2.3a). Complessivamente, si osserva una lieve riduzione nell'incidenza di malattia a partire dal 2019, pari a circa 0,1 punti-percentuali per anno.

Analizzando l'incidenza di tale condizione su base geografica, non emergono differenze sostanziali, sebbene le Regioni del Nord mostrino un'incidenza leggermente superiore (0,9‰) rispetto a quelle del Centro (0,8‰) e del Sud e Isole (0,7‰). Rispetto al 2020 la variazione maggiore in termini di nuove diagnosi si osserva al Centro (-19,4%) e al Sud (-9,2%). 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'1,6%, 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%), quest'ultimi caratterizzati inoltre da una variazione positiva nella stima di prevalenza rispetto al 2020 (0,7%). Infine, la prevalenza di malattia aumenta all'aumentare dell'età, raggiungendo il valore massimo pari al 5,1% nei soggetti con almeno 85 anni (Tabella 3.2.3b).

La prevalenza d'uso dei farmaci (i.e., ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, antiaggreganti piastrinici e farmaci ipolipemizzanti) nei pazienti con SCA risulta pari all'85,9% nel 2021 (Tabella 3.2.3c), valore in leggera riduzione rispetto all'anno precedente (-1,2%). L'uso di tali farmaci tende ad essere maggiore al Centro (86,8%), rispetto al Sud e Isole (85,6%) e al Nord (85,8%), mentre le donne (90,3%) ed i pazienti di età compresa tra i 75 e gli 84 anni (95,3%) mostrano le stime maggiori. In termini di variazione rispetto al dato dell'anno precedente, gli uomini si associano ad una riduzione del -2,0%, mentre dalla stratificazione per fascia d'età si osserva una riduzione nella stima per i soggetti più giovani.

Analizzando la prevalenza d'uso in funzione delle singole categorie terapeutiche selezionate, emerge, per il 2021, come i farmaci ipolipemizzanti (Tabella 3.2.3d) siano caratterizzati dalla stima più elevata (75,9%), seguiti dagli antiaggreganti piastrinici (70,8%) e dai beta-bloccanti (65,9%). Le stime risultano sostanzialmente sovrapponibili rispetto al 2020, sebbene siano presenti lievi variazioni.

Tabella 3.2.3a Incidenza di sindrome coronarica acuta nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (anni 2019-2021)

	Incidenza (%)*			Δ % 21-20
	2019	2020	2021	
Analisi geografica				
Nord	1,1	0,9	0,9	0,0
Centro	1,1	1,0	0,8	-19,4
Sud e Isole	1,0	0,8	0,7	-9,2
Analisi per genere				
Uomini	1,4	1,2	1,2	-1,7
Donne	0,7	0,6	0,4	-20,0
Analisi per età				
≤45	0,1	0,1	0,0	-33,3
46-65	1,0	0,9	0,9	2,4
66-74	2,0	1,7	1,7	-4,6
75-84	2,6	2,0	2,0	-0,5
≥85	2,7	2,5	2,1	-14,2
Totale	1,0	0,9	0,8	-7,0

*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]

Tabella 3.2.3b Prevalenza di sindrome coronarica acuta nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (anni 2019-2021)

	Prevalenza (%)			Δ % 21-20
	2019	2020	2021	
Analisi geografica				
Nord	1,6	1,6	1,6	2,5
Centro	1,6	1,6	1,5	-0,6
Sud e Isole	1,5	1,5	1,5	-0,5
Analisi per genere				
Uomini	2,4	2,3	2,3	0,7
Donne	0,8	0,8	0,8	-0,9
Analisi per età				
≤45	0,0	0,1	0,1	7,5
46-65	1,1	1,2	1,3	9,3
66-74	3,3	3,4	3,6	6,7
75-84	4,2	4,2	4,3	1,6
≥85	4,9	5,0	5,1	2,2
Totale	1,6	1,5	1,6	0,8

Indicatori utilizzati:

Prevalenza di sindrome coronarica acuta: numero di pazienti con diagnosi di sindrome coronarica acuta [numeratore], sul totale della popolazione assistibile [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 e confronto 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (anni 2019-2021)

	Prevalenza d'uso (%)			Δ % 21-20
	2019	2020	2021	
Analisi geografica				
Nord	85,7	86,7	85,8	-1,0
Centro	87,3	86,7	86,8	0,1
Sud e Isole	88,2	87,3	85,6	-1,9
Analisi per genere				
Uomini	86,3	86,1	84,4	-2,0
Donne	88,7	89,3	90,3	1,1
Analisi per età				
≤45	64,7	60,7	60,6	-0,2
46-65	82,5	79,9	76,4	-4,4
66-74	87,9	88,0	85,5	-2,8
75-84	92,3	92,1	95,3	3,5
≥85	87,8	89,7	91,9	2,5
Totale	86,9	86,9	85,9	-1,2

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/o farmaci ipolipemizzanti [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di sindrome coronarica acuta [denominatore]

Tabella 3.2.3d Prevalenza d'uso di ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, antiaggreganti piastrinici e farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con sindrome coronarica acuta e confronto 2021-2020: analisi per categoria terapeutica (anni 2019-2021)

Analisi per categoria terapeutica	Prevalenza d'uso (%)			Δ % 21-20
	2019	2020	2021	
ACE-inibitori	44,3	43,1	41,5	-3,7
Sartani	25	25,0	25,4	1,6
Beta-bloccanti	66,4	66,3	65,9	-0,6
Antiaggreganti piastrinici	73	72,0	70,8	-1,7
Farmaci ipolipemizzanti	76,3	76,2	75,9	-0,4

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]

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, infatti oltre l'80% dei pazienti ha almeno una delle categorie terapeutiche sopraindicate.

Bibliografia di riferimento

- Borja Ibanez, Stefan James, Stefan Agewall, Manuel J Antunes et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2017; 39 (2): 119–177
- Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2020; 42 (14): 1289–1367
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2):271–80.

3.3 Apparato gastrointestinale e metabolismo

I farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo rappresentano la terza categoria terapeutica a maggior spesa pubblica per il 2021, pari a 3.064,2 milioni di euro e al 13,0% 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 51,70 euro, in aumento del 7,2% rispetto all'anno precedente e prevalentemente determinata dalla spesa derivante dall'assistenza farmaceutica convenzionata (32,31 euro *pro capite*). Al contrario, il contributo derivante dall'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche risulta di minore entità (19,39 euro *pro capite*), in crescita rispetto al 2020 del 13,8% (Tabella 3.1). Nel 2021 i consumi per questa categoria di farmaci sono stati pari a 318,3 DDD/1000 abitanti *die*, in aumento del 10,1% rispetto al 2020 (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 128,8 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 un aumento del 2,9% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.9). Tale andamento è stato determinato da un aumento dei consumi (+9,9%) e da uno spostamento della prescrizione verso specialità a costo minore (effetto mix: -6,4%), mentre rimangono stabili i prezzi.

Gli inibitori di pompa protonica si collocano al primo posto in termini di spesa (11,48 euro *pro capite*) e al secondo posto in termini di consumo (76,2 DDD 1000 abitanti *die*), registrando un incremento di utilizzo (+3,8%), un lieve decremento della spesa (-0,4%) e un ricorso a specialità meno costose (effetto mix del -4,1%). Al secondo posto per spesa lorda *pro capite* si posiziona la vitamina D e analoghi (4,82 euro), per i quali si evidenzia un considerevole incremento nella spesa (+20,8%) e nei consumi (20,4%) nel 2021, nonostante l'introduzione della Nota AIFA 96. Per questa categoria di farmaci è stato anche osservato un lieve ricorso a specialità più costose (effetto mix +0,4%). In controtendenza, per la categoria calcio in associazione con vitamina D e/o altri farmaci si osservano lievi riduzioni nella spesa (-0,4%) sia nei consumi (-0,7%).

Anche nel 2021 si registra un ulteriore aumento della spesa e dei consumi per gli analoghi del recettore GLP-1 (rispettivamente +53,3% e +35,6%); gli ipoglicemizzanti orali in associazione fanno registrare una crescita della spesa (+13,8%), nonostante una contrazione dei consumi (-9,4%), uno spostamento delle prescrizioni verso specialità più costose (effetto mix: +24,7%) e un aumento del costo medio per giornata di terapia (+25,6%), 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 4,40 e 4,17 euro) e costituiscono, insieme, la principale voce di costo della spesa farmaceutica convenzionata dei farmaci per l'apparato gastrointestinale

(26,5%) (Tabella 3.10). Queste due molecole si riconfermano anche ai primi posti, considerando i primi 30 principi attivi per spesa convenzionata (rispettivamente 260,5 e 246,9 milioni di euro) (Tabella 3.11).

Due principi attivi appartenenti a questa categoria di farmaci si collocano nella lista dei farmaci a maggior costo per giornata di terapia in regime di assistenza convenzionata: dulaglutide (4,84 euro) e rifamixina (2,08 euro) (Tabella 3.13).

La dulaglutide risulta nella lista dei primi 30 principi attivi a maggiore variazione di spesa convenzionata rispetto all'anno precedente (+40,6%), con una variazione di consumo del +37,4%, seguita dal colecalciferolo, con un aumento del 23,4% della spesa *pro capite* e del 21,8% del consumo, e infine dall'acido ursodesossicolico e dalla mesalazina (Tabella 3.14).

L'insulina glulisina (insulina *fast-acting*), l'insulina aspart, l'insulina lispro, insieme al lansoprazolo, si classificano tra i primi trenta principi attivi a maggiore riduzione di spesa convenzionata rispetto al 2020, rispettivamente con -6,3%, -5,3%, -4,5% e -4,5% (tabella 3.15); le riduzioni della spesa si accompagnano ad altrettante riduzioni dei consumi: -6,0% per l'insulina glulisina, -3,9% per l'insulina lispro, -3,2% per l'insulina aspart e -1,8% per il lansoprazolo.

Sei dei 30 principi attivi a maggior consumo in regime di assistenza convenzionata (Tabella 3.16) appartengono alla categoria dei farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo. Il colecalciferolo si colloca al primo posto con 140,0 DDD/1000 abitanti *die*, confermandosi anche per il 2021 il principio attivo più prescritto all'interno della categoria. Seguono il pantoprazolo con 27,5 DDD/1000 abitanti *die* e la metformina con 23 DDD/1000 abitanti *die*. I restanti principi attivi sono rappresentati dagli inibitori della pompa protonica, omeprazolo, esomeprazolo e lansoprazolo.

Sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, è stata registrata rispetto al 2020 una crescita della spesa pari al 13,0%, a fronte di un incremento dei consumi del 2,8% (Tabella 3.18), una lieve riduzione dei prezzi (-0,1%), mentre si spostano le prescrizioni verso specialità più costose (effetto mix: +10,0%). I più importanti incrementi nella spesa sono stati registrati per la classe degli acidi biliari e derivati (+85,3%), per gli analoghi del recettore GLP-1 (+41,2%) e per gli inibitori del trasportatore SGLT2 (+32,9%). Gli enzimi, quali, ad esempio, alglucosidasi acida umana ricombinante, agalsidasi alfa, agalsidasi beta, imiglucerasi, idursulfasi, velaglucerasi alfa e elosulfase alfa, costituiscono da soli il 26,2% 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 3.19). La dulaglutide (analogo del GLP-1) è il principio attivo che si associa alla più alta spesa *pro capite* (1,88 euro) nel 2021, in forte aumento rispetto all'anno precedente (+44,5%), rappresentando il 9,7% della spesa per i farmaci di questa categoria acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, a cui si associa un incremento del consumo, rispetto all'anno precedente, del 41,8%. L'insulina glargine, secondo principio attivo per spesa *pro capite* dopo la dulaglutide, è l'unico principio attivo della categoria

ricompreso tra i primi 30 principi attivi a maggiore spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie (Tabella 3.20).

La semaglutide, un agonista del recettore del GLP-1, risulta nella lista dei primi 30 principi attivi a maggiore variazione di spesa tra i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche rispetto all'anno precedente (+154,8%), a cui si associa un analogo variazione di consumo (+179,7%); segue la dulaglutide, con un aumento del 44,5% della spesa *pro capite* e del 41,8% del consumo, e infine l'algasidasi beta, con un aumento della spesa del 28,1% nonostante i consumi trascurabili, valore determinato da un elevato costo medio per DDD (483,60 euro) della molecola (Tabella 3.22).

Nessun principio attivo appartenente alla categoria dei farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo compare nella lista dei primi trenta principi attivi a maggiore riduzione di spesa tra i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche rispetto all'anno precedente (Tabella 3.23).

Gli enzimi algasidasi alfa e imiglicerasi si collocano ai primi due posti della lista dei primi 30 principi attivi per costo medio per giornata di terapia, con valori pari rispettivamente a 1692,4 euro e 1096,5 euro; seguono al quarto posto l'alglucosidasi acida umana ricombinante con un costo di 1062,2 euro per giornata di terapia e al nono posto l'algasidasi beta con un costo di 483,6 euro (Tabella 3.24).

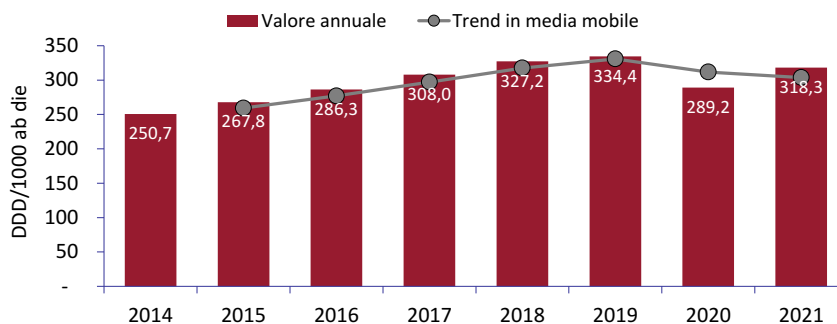
L'insulina glargine, con un consumo di 4,7 DDD/1000 abitanti *die*, si conferma anche per il 2021 al sesto posto tra primi 30 principi attivi per consumo tra quelli acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 3.25), seguita dal colecalciferolo che sale all'undicesimo con un consumo di 2,9 DDD/1000 abitanti *die* (rispetto al dodicesimo posto occupato nel 2020). Si evidenzia un aumento dei consumi per il pantoprazolo che passa dal 30esimo posto del 2020 al 21esimo posto del 2021 con un consumo di 1,5 DDD/1000 abitanti *die* e la dulaglutide che passa dal 21esimo posto del 2020 al 16esimo posto del 2021 con un consumo di 2,3 DDD/1000 abitanti *die*.

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 il trattamento del diabete mellito, i farmaci per l'ulcera peptica e MRGE e i farmaci per le malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare (Tabella 3.3.1a e seguenti).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE**Apparato gastrointestinale e metabolismo**

Spesa pubblica* in milioni di euro (% sul totale)	3.064,2	(13,0)
Δ % 2021-2020		7,2
Range regionale spesa lorda <i>pro capite</i> :	31,5	70,6
DDD/1000 ab die* (% sul totale)	318,3	(24,4)
Δ % 2021-2020		10,1
Range regionale DDD/1000 ab die:	249,8	434,7

* 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 2021 (Figura e Tabella)



Distribuzione per età della spesa e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2017

Fascia d'età	Spesa lorda <i>pro capite</i>			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	1,4	1,3	1,4	63,8	62,2	63,0
5-14	1,8	1,9	1,8	19,5	20,9	20,2
15-24	4,9	4,9	4,9	23,9	35,8	29,6
25-34	7,3	7,7	7,5	34,1	57,1	45,4
35-44	12,2	12,1	12,1	57,6	98,7	78,1
45-54	25,0	24,1	24,6	118,0	226,7	172,9
55-64	58,3	52,6	55,4	271,0	492,2	384,8
65-74	108,2	97,4	102,5	532,6	849,1	699,8

3.3.1 Antidiabetici

Inquadramento epidemiologico

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. 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 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. 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). 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.

Dati nazionali di consumo e spesa

Il consumo dei farmaci per il diabete è lievemente aumentato nel corso del periodo 2014-2021, passando da 61,8 a 65,1 DDD ogni mille abitanti *die*, con una variazione media annuale (CAGR) dello 0,7% (Figura e Tabella 3.3.1a). Al contrario, il costo per giornata di terapia è aumentato mediamente di circa il 5,1% 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 glifozine. Nel 2021 la spesa *pro capite* è stata pari a 19,89 euro, in aumento dell'8,4% rispetto all'anno precedente, mentre per il costo medio per DDD si è osservato un valore di 0,84 euro, in aumento del 7,8% rispetto all'anno precedente.

I farmaci più utilizzati nel trattamento del diabete sono la metformina (circa 30 DDD ogni 1000 abitanti *die* quando usata da sola o in associazione ad altri farmaci, il 46% del totale) e l'insulina (circa 15 DDD/1000 abitanti *die*, 23% del totale). I farmaci ad azione secretagoga (sulfaniluree, da sole o in associazione, e glinidi), con un consumo pari a 9,6 DDD, rappresentano ancora la terza categoria a maggior utilizzo sebbene in forte diminuzione rispetto agli anni precedenti, come evidenziato dal CAGR.

Tra le tre categorie di farmaci di più recente introduzione, le gliptine sono le più utilizzate (circa 6 DDD, considerando anche le associazioni con metformina o glitazone) anche se con un notevole rallentamento di crescita e a differenza delle glifozine e degli analoghi del GLP1 che mostrano un forte incremento rispetto all'anno precedente (+30% ciascuno). Le

associazioni gliflozina/gliptina e analogo del GLP1/insulina basale coprono quote di consumo al momento marginali (0,5 DDD ciascuno).

L'insulina nel complesso costituisce la spesa più importante per il trattamento del diabete. Tuttavia, sebbene gli analoghi rapidi e lenti dell'insulina rappresentino la seconda e la terza classe di farmaci a maggior spesa *pro capite* nel 2021, essi fanno rilevare una lieve contrazione dei consumi a fronte di una maggiore contrazione della spesa rispetto all'anno precedente, verosimilmente per effetto della riduzione dei costi di alcune insuline (soprattutto basali, vedi insulina glargine e degludec).

I più importanti aumenti di spesa sono invece determinati dagli analoghi del GLP1 (+45,3%) e dalle gliflozine (+35,3%) e, in secondo ordine, dalle associazioni analogo del GLP1/insulina basale (+19%) e gliflozina/metformina (+17,7%). L'aumento di spesa va parimenti con l'aumento dei consumi della categoria; nel caso degli analoghi del GLP1, il maggior aumento di spesa rispetto ai consumi potrebbe essere motivato dalla preferenza all'interno della categoria per gli analoghi *long-acting* a maggior costo, come anche evidenziato dall'elenco dei primi dieci principi attivi per spesa.

Il principio attivo con spesa *pro capite* più elevata è la dulaglutide, un analogo del GLP-1 *long-acting*, con 2,74 euro e un +43,3% rispetto al 2020 per effetto di un aumento dei consumi del 41% e un costo medio DDD di 2,69 euro. Al secondo posto per spesa tra i principi attivi c'è la metformina con 1,64 euro e una sostanziale stabilità dei consumi e della spesa e un costo medio DDD di 0,19 euro, il più basso di tutti. Il principio attivo che registra il maggior aumento di spesa e consumi (>100%) è la semaglutide, a cui si associa anche il costo per giornata di terapia più elevato (16,06 euro), sebbene questo valore sia in riduzione del 10,6% rispetto al 2020. L'associazione insulina degludec/liraglutide continua a registrare consistenti aumenti di spesa e di consumo (>20%) nel corso del 2021. Questo farmaco è anche quello con il costo per giornata di terapia più elevato (4,97 euro). L'insulina degludec è il principio attivo che registra la maggiore contrazione della spesa *pro capite* rispetto all'anno precedente (-20,2%), determinata dalla riduzione del costo medio per DDD della molecola (-17,8%) osservato nel 2021. Tra i primi 10 principi attivi per spesa non risulta nessun inibitore del SGLT2.

In accordo con la prevalenza del diabete, anche nel 2021 le Regioni del Sud hanno registrato un consumo del 36% superiore a quello del Nord (78,2 vs 57,5 DDD) e del +13% rispetto alla media nazionale (65,1 DDD) (Tabella 3.3.1b). Il Sud presenta i maggiori incrementi di spesa (+9,0%) e consumo (1,9%) rispetto all'anno precedente. Una variabilità ancora più marcata si osserva tra le diverse Regioni, infatti nella PA di Bolzano si utilizzano meno della metà delle dosi (39,1 DDD) della Calabria (87,4 DDD) e della Sicilia (85,0 DDD). La PA di Trento (+6,8%) e la Sicilia (+5,1%) sono le Regioni con l'incremento più elevato rispetto all'anno precedente; la Valle d'Aosta è invece quella in cui il consumo si è ridotto in misura marcata (-13,9%). Coerentemente con i consumi, le Regioni del Sud presentano la spesa *pro capite* più elevata (22,84 euro) per questa categoria di farmaci rispetto alle altre aree geografiche, in aumento del 9% rispetto all'anno precedente, sebbene sia il costo medio per DDD (0,80 euro) che la sua variazione media annuale (CAGR) nel periodo 2014-2021 (3,3%) risultino più bassi della media nazionale.

Figura 3.3.1a Antidiabetici, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

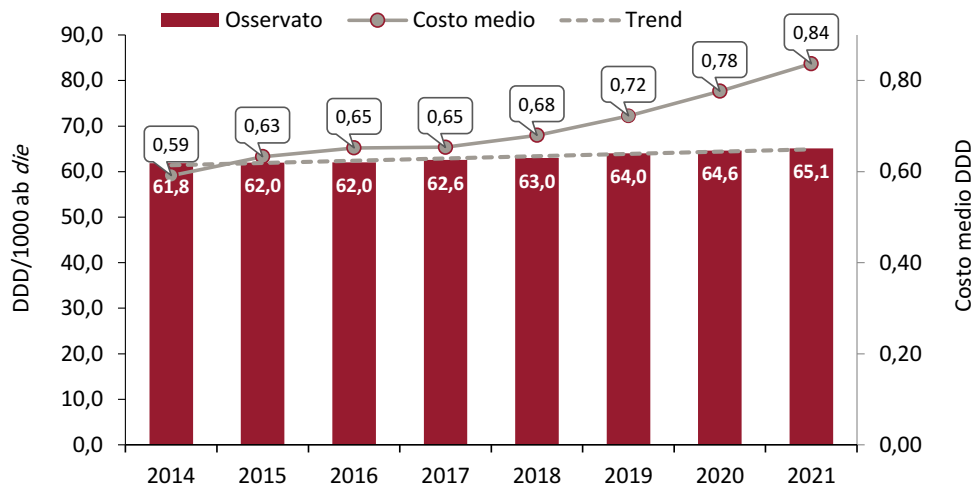


Tabella 3.3.1a Antidiabetici, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Analoghi del GLP-1 (<i>glucagon-like peptide-1</i>)	4,84	45,3	30,3	3,8	30,1	30,8	3,46	12,0
Insuline <i>fast acting</i>	3,60	-5,7	-1,2	8,1	-4,6	-0,3	1,22	-0,8
Insuline <i>long acting</i>	2,43	-14,3	-0,2	6,4	-2,7	3,1	1,04	-11,6
Metformina	1,64	3,8	2,8	23,4	2,3	2,0	0,19	1,8
Gliptine (inibitori della DPP-4) da sole	1,53	1,1	9,4	3,3	2,3	13,3	1,25	-0,9
Glifozine (inibitori SGLT2) da sole	1,09	35,3	-	2,1	30,2	-	1,40	4,2
Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione a metformina	1,06	-8,1	-0,4	2,6	-8,1	4,0	1,11	0,3
Glifozine (inibitori SGLT2) in associazione a metformina	0,99	17,7	-	2,0	17,7	-	1,34	0,3
Insuline associate ad analoghi del GLP-1 (<i>glucagon-like peptide-1</i>)	0,98	19,0	-	0,5	19,3	-	4,86	0,1
Sulfaniluree da sole	0,49	-4,8	-2,1	7,1	-8,7	-6,2	0,19	4,4
Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione a glifozine (inibitori SGLT2)	0,32	>100	-	0,5	>100	-	1,91	-4,9
Repaglinide	0,23	-14,1	-11,1	1,6	-15,8	-11,9	0,39	2,3
Glitazoni in associazione	0,19	-8,4	-13,8	0,8	-9,3	-6,5	0,64	1,2
Acarbosio	0,13	-8,0	-4,7	0,5	-8,0	-3,6	0,72	0,3
Glitazoni da soli	0,13	9,4	-3,5	0,9	7,6	-0,2	0,41	1,9
Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione a pioglitazone	0,09	12,6	74,0	0,2	8,6	80,8	1,18	3,9
Insuline combinate (<i>long/intermediate con fast</i>)	0,09	-23,2	-21,1	0,2	-23,0	-20,3	1,22	0,0
Sulfaniluree in associazione a metformina	0,07	-21,1	-20,5	0,9	-21,0	-20,6	0,21	0,2
Insuline <i>intermediate acting</i>	<0,005	-24,0	-43,8	0,0	-26,5	-36,2	0,49	3,6
Antidiabetici	19,89	8,4	5,9	65,1	0,8	0,7	0,84	7,8
dulaglutide	2,74	43,3	-	2,8	41,0	-	2,69	1,9
metformina	1,64	3,8	2,8	23,4	2,3	2,0	0,19	1,8
insulina glargine	1,61	-10,8	-2,6	4,7	-1,7	2,3	0,93	-9,0
insulina lispro	1,58	-6,2	-3,1	3,8	-5,3	-0,9	1,15	-0,6
insulina aspart	1,54	-6,0	-2,5	3,2	-4,1	-2,1	1,33	-1,7
semaglutide	1,28	>100	-	0,2	>100	-	16,06	-10,6
insulina degludec/liraglutide	0,87	20,9	-	0,5	21,2	-	4,97	0,0
insulina degludec	0,73	-20,2	91,1	1,4	-2,7	107,8	1,39	-17,8
linagliptin	0,73	4,9	34,2	1,5	5,2	38,0	1,31	0,0
sitagliptin	0,61	0,1	2,7	1,4	4,0	6,8	1,23	-3,5

Tabella 3.3.1b Antidiabetici, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	15,74	60,7	0,71	17,00	60,1	0,77	8,0	-0,9	9,2	4,6	0,2	4,5	4,6	0,2	4,5	
Valle d'Aosta	10,97	59,9	0,50	10,63	51,6	0,56	-3,1	-13,9	12,8	0,8	-2,2	3,0	0,8	-2,2	3,0	
Lombardia	23,07	58,1	1,08	24,66	57,6	1,17	6,9	-0,8	8,1	10,8	0,5	10,2	10,8	0,5	10,2	
PA Bolzano	11,75	40,8	0,79	11,72	39,1	0,82	-0,2	-4,3	4,6	2,6	-1,4	4,1	2,6	-1,4	4,1	
PA Trento	14,33	49,5	0,79	16,41	52,9	0,85	14,5	6,8	7,5	7,0	1,2	5,7	7,0	1,2	5,7	
Veneto	14,97	54,2	0,75	16,52	55,4	0,82	10,3	2,3	8,1	5,6	0,9	4,7	5,6	0,9	4,7	
Friuli VG	15,74	60,1	0,72	17,68	61,0	0,79	12,3	1,4	11,1	6,2	0,9	5,3	6,2	0,9	5,3	
Liguria	12,78	49,9	0,70	13,92	49,7	0,77	8,9	-0,5	9,7	4,4	-0,5	4,9	4,4	-0,5	4,9	
Emilia R.	12,50	62,1	0,55	13,51	61,4	0,60	8,1	-1,1	9,6	5,2	0,8	4,4	5,2	0,8	4,4	
Toscana	14,07	55,9	0,69	14,96	56,5	0,73	6,3	1,0	5,5	3,5	-0,4	3,9	3,5	-0,4	3,9	
Umbria	18,91	61,0	0,85	20,47	61,6	0,91	8,2	1,0	7,4	5,6	1,0	4,5	5,6	1,0	4,5	
Marche	15,97	59,4	0,73	17,22	60,4	0,78	7,8	1,7	6,3	8,1	2,6	5,3	8,1	2,6	5,3	
Lazio	17,75	65,4	0,74	19,23	65,5	0,80	8,3	0,2	8,4	5,5	0,5	4,9	5,5	0,5	4,9	
Abruzzo	19,96	67,8	0,80	19,47	64,5	0,83	-2,5	-4,9	2,8	2,7	0,2	2,5	2,7	0,2	2,5	
Molise	19,64	68,2	0,79	20,13	68,3	0,81	2,5	0,1	2,7	4,8	0,8	3,9	4,8	0,8	3,9	
Campania	21,02	74,4	0,77	22,68	75,7	0,82	7,9	1,6	6,4	4,4	1,5	2,8	4,4	1,5	2,8	
Puglia	20,92	76,8	0,74	23,47	77,8	0,83	12,2	1,3	11,1	6,6	0,8	5,7	6,6	0,8	5,7	
Basilicata	21,04	77,1	0,75	22,96	79,3	0,79	9,2	2,8	6,5	6,1	1,8	4,2	6,1	1,8	4,2	
Calabria	22,85	85,7	0,73	24,51	87,4	0,77	7,2	2,0	5,4	4,8	1,5	3,2	4,8	1,5	3,2	
Sicilia	20,41	80,9	0,69	23,38	85,0	0,75	14,6	5,1	9,3	3,8	1,1	2,7	3,8	1,1	2,7	
Sardegna	21,20	70,5	0,82	21,66	69,8	0,85	2,2	-0,9	3,4	2,6	0,6	1,9	2,6	0,6	1,9	
Italia	18,36	64,6	0,78	19,89	65,1	0,84	8,4	0,8	7,8	5,9	0,7	5,1	5,9	0,7	5,1	
Nord	17,39	57,6	0,82	18,78	57,5	0,90	8,0	-0,2	8,6	7,5	0,5	6,9	7,5	0,5	6,9	
Centro	16,43	61,2	0,73	17,69	61,6	0,79	7,7	0,7	7,3	5,2	0,5	4,7	5,2	0,5	4,7	
Sud e Isole	20,95	76,7	0,75	22,84	78,2	0,80	9,0	1,9	7,3	4,5	1,1	3,3	4,5	1,1	3,3	

Esposizione e aderenza nella popolazione

Attraverso i dati di Tessera Sanitaria, è stato possibile descrivere l'andamento della prevalenza e del consumo dei farmaci per il diabete 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 questa categoria di farmaci.

Dall'approfondimento nella popolazione emerge un crescente uso dei farmaci per il diabete all'aumentare dell'età, con valori di prevalenza (24,5%) e di consumo (243,3 DDD) più elevati negli uomini con età compresa tra 75 e 84 anni, in accordo con l'epidemiologia della condizione (Figura 3.3.1b). 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 leggermente. In media il dato di prevalenza è pari al 6,1%, passando da un minimo del 5,2% al Nord a un massimo del 7,4% nelle Regioni del Sud (Tabella 3.3.1c). La Calabria con un valore dell'8,6% è la Regione dove si registra il maggior ricorso a farmaci per il diabete, mentre nella PA di Bolzano si registra la prevalenza d'uso più bassa, pari al 3,5%. Come già sottolineato, gli uomini hanno una prevalenza maggiore delle donne (6,7% vs 5,6%); l'età mediana degli utilizzatori si attesta a 71 anni, senza particolari differenze a livello regionale. Il costo per utilizzatore è stato pari a 303,9 euro; la Lombardia presenta valori quattro volte superiori (468,2 euro) a quelli dell'Emilia Romagna (121,7 euro), che si colloca ben al di sotto della media nazionale (303,9 euro).

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: 364,3) 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 3,5% con un valore che passa da un minimo dell'1,5% in Valle d'Aosta a un massimo del 5,2% in Toscana. 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 per effetti collaterali, ospedalizzazione o decesso).

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 69.489 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 rispettivamente del 29,5% e del 27,9% (Tabella 3.3.1d). In particolare, le percentuali di alta aderenza più elevate sono state osservate nei soggetti di età compresa tra i 45 e i 54 anni (37,1% nel totale: 45,0% per il Nord, 32,0% per il Centro e 33,7% 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 (40,5%). In generale, gli uomini hanno una percentuale superiore di soggetti con alta aderenza rispetto alle donne (32,8% vs 25,7%). Rispetto al 2021, a livello nazionale si osserva una

riduzione dei soggetti con bassa aderenza (-4%) e un aumento della quota di soggetti con alta aderenza (+2%). Al Nord vi è la riduzione maggiore dei soggetti con bassa aderenza (-6%), mentre l'alta aderenza aumenta al Nord e al Sud (+5%) ma si riduce al Centro (-6%). Nel 2021 la percentuale dei soggetti persistenti al trattamento a 12 mesi è risultata superiore nelle Regioni del Nord (45,0%) rispetto a quelle del Centro (41,8%) e del Sud (41,8%). Le donne hanno una percentuale minore di soggetti persistenti al trattamento a 12 mesi rispetto agli uomini, osservando rispettivamente valori di 39,2% e di 46,1% (Tabella 3.3.1e).

La probabilità di essere persistente diminuisce all'aumentare dell'età: nel 2021 i soggetti persistenti a 12 mesi variano dal 48,8% a 29,1% 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 211 giorni, con valori che oscillano tra i 238 giorni delle regioni del Nord ai 193 giorni delle regioni del Sud (Figura 3.3.1c).

In base all'andamento nel triennio 2019-2021 è possibile osservare nel complesso un lieve miglioramento degli indicatori di aderenza e persistenza; si evidenzia, tuttavia, come nelle regioni del Centro, sebbene si registri il maggior aumento dei soggetti persistenti a 12 mesi (+15%), nello stesso anno la quota di soggetti con alta aderenza si riduca del 6% (Tabelle 3.3.1d e 3.3.1e).

Figura 3.3.1b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 di antidiabetici in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

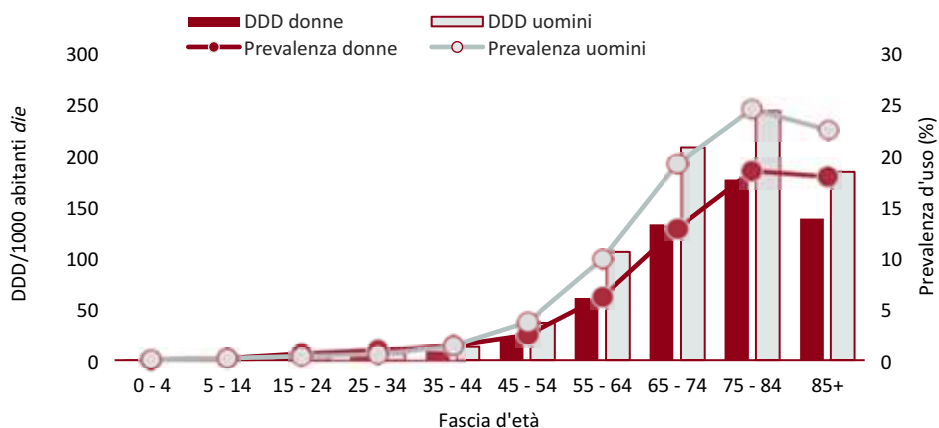


Tabella 3.3.1c Esposizione e durata di terapia di farmaci antidiabetici per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)			Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine	totale					
Piemonte	6,7	5,2	5,9	72	290,6	375,7	308,0	2,5
Valle d'Aosta	5,4	4,0	4,7	72	234,5	439,7	336,0	1,5
Lombardia	5,9	4,5	5,2	72	468,2	395,8	332,0	2,5
PA Bolzano	3,9	3,1	3,5	72	344,3	396,2	336,0	2,2
PA Trento	5,2	4,2	4,7	72	270,0	339,8	277,5	2,3
Veneto	5,6	4,1	4,9	72	311,2	387,8	330,0	2,4
Friuli VG	6,7	4,9	5,8	73	305,8	388,9	318,8	2,2
Liguria	6,0	5,0	5,5	74	260,4	346,1	293,5	3,7
Emilia R.	5,8	4,6	5,2	72	121,7	296,5	232,0	3,6
Toscana	6,7	5,8	6,2	72	222,4	320,1	254,8	5,2
Umbria	7,2	5,9	6,5	73	322,4	350,9	300,0	3,7
Marche	6,6	5,2	5,9	72	284,2	373,0	306,0	3,4
Lazio	7,2	6,5	6,8	70	269,7	335,2	270,0	4,2
Abruzzo	7,3	6,3	6,8	72	294,3	355,0	300,0	3,9
Molise	8,2	6,8	7,5	71	276,5	334,5	300,0	3,7
Campania	7,6	6,5	7,1	70	293,4	355,9	308,0	3,5
Puglia	8,0	7,4	7,7	71	333,7	353,0	294,0	3,4
Basilicata	8,2	7,5	7,9	71	290,6	365,7	309,1	3,3
Calabria	9,1	8,2	8,6	70	239,0	349,1	292,5	4,3
Sicilia	8,4	7,5	7,9	71	251,9	352,5	289,5	3,7
Sardegna	7,2	5,9	6,5	71	323,2	383,6	336,0	3,5
Italia	6,7	5,6	6,1	71	303,9	364,3	300,0	3,5
Nord	5,8	4,5	5,2	72	335,7	377,6	300,0	2,7
Centro	6,8	6,0	6,4	71	265,7	342,2	270,0	4,5
Sud e isole	7,9	6,9	7,4	71	291,9	361,7	300,0	3,7

Tabella 3.3.1d Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci antidiabetici nella popolazione di età ≥45 anni nel periodo 2019-2021 e variazione 2021-2020

	Totale N=69.489			Nord ^ N=24.462			Centro N=17.738			Sud N=27.289				
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	Δ % 21-20	Δ % 21-20
Bassa aderenza*^														
45-54 anni	21,6	22,3	21,7	16,4	17,2	16,0	25,0	25,7	25,1	23,5	24,5	24,3	-1	-1
55-64 anni	23,8	25,4	24,3	18,3	20,4	18,6	27,0	27,5	26,9	26,4	28,2	27,1	-4	-4
65-74 anni	28,6	30,0	29,5	22,3	24,6	24,1	32,8	32,0	31,3	32,0	33,6	33,3	-1	-1
75-84 anni	34,5	34,0	33,5	29,5	30,7	29,5	36,8	35,3	35,1	38,4	37,0	36,8	0	0
>85 anni	34,6	36,9	37,1	0	29,8	32,5	38,7	37,6	39,9	6	36,8	41,3	40,5	-2
Donne	31,1	32,3	31,7	-2	25,5	27,8	34,4	34,0	34,0	0	33,8	35,1	34,3	-2
Uomini	25,2	25,9	24,6	-5	20,6	22,0	20,1	28,5	28,0	26,9	27,6	28,5	27,5	-4
Totale	27,9	28,9	27,9	-4	22,8	24,6	23,0	31,4	30,9	30,3	30,6	31,6	30,7	-3
Alta aderenza*^														
45-54 anni	37,8	36,8	37,1	1	45,5	42,8	45,0	32,7	33,4	32,0	35,0	33,9	33,7	-1
55-64 anni	32,6	32,4	33,5	3	40,0	38,9	41,3	27,7	28,7	28,7	29,3	29,3	30,4	4
65-74 anni	27,1	26,3	26,5	1	31,7	31,0	32,4	22,9	24,3	21,9	25,3	23,2	24,3	5
75-84 anni	23,5	24,1	23,8	-1	27,2	27,2	27,0	20,2	22,4	20,3	21,3	21,5	22,8	6
>85 anni	23,6	23,9	21,5	-10	27,5	26,7	25,2	19,7	27,1	20,5	22,1	18,8	18,3	-2
Donne	26,3	25,9	25,7	-1	31,7	30,3	31,1	22,2	24,2	21,8	24,0	23,0	23,7	3
Uomini	31,7	31,6	32,8	4	36,3	35,8	38,3	27,4	29,2	28,0	29,8	28,9	30,6	6
Totale	29,2	28,9	29,5	2	34,3	33,4	35,15	24,9	26,7	25,1	27,1	26,1	27,4	5

*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: 327 (280-348).

^ Esclusa Emilia Romagna.

Tabella 3.3.1e Persistenza a un anno al trattamento con antidiabetici nella popolazione di età ≥ 45 anni nel periodo 2019-2021 e variazione 2021-2020

	Totale N=69.489			Nord ^ N=24.462			Centro N=17.738			Sud N=27.289		
	2019	2020	2021	Δ % 21-20	2019	2020	2021	Δ % 21-20	2019	2020	2021	Δ % 21-20
45-54 anni	46,8	44,6	48,8	9	49,7	48,8	52,7	8	43,9	39,7	46,0	16
55-64 anni	45,4	44,4	47,3	7	49,2	46,7	51,2	10	41,4	42,0	44,7	7
65-74 anni	41,2	39,5	42,5	8	42,4	41,4	43,8	6	38,5	37,6	43,1	15
75-84 anni	34,0	32,5	35,5	9	35,2	34,1	36,6	7	32,2	29,7	35,8	21
≥ 85 anni	28,8	26,9	29,1	8	31,5	29,4	32,9	12	25,5	24,7	28,8	17
Donne	37,7	36,1	39,2	9	39,4	38,4	41,5	8	34,8	32,9	37,8	15
Uomini	43,4	42,0	46,1	10	45,1	43,3	47,7	10	40,5	39,7	45,4	14
Totale	40,8	39,2	42,9	9	42,6	41,1	45,0	9	37,7	36,4	41,8	15

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

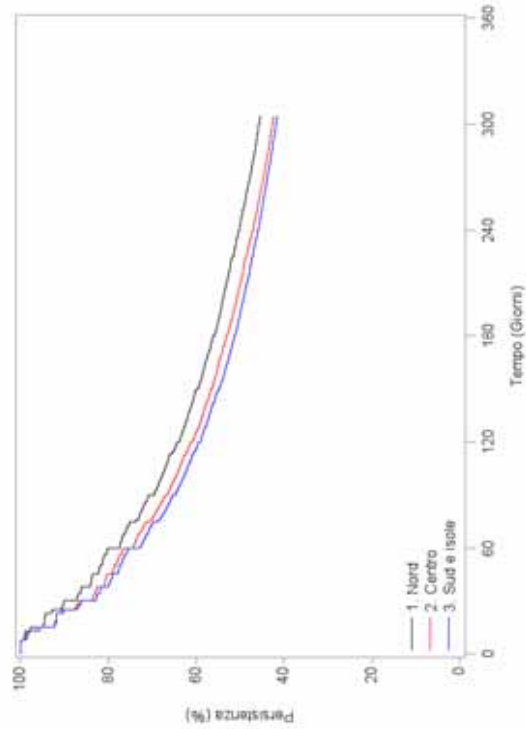


Figura 3.3.1c Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con antidiabetici nella popolazione di età ≥ 45 anni stratificato per area geografica, le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza). L'area geografica del nord non comprende l'Emilia Romagna

Key message

- Il consumo dei farmaci per il trattamento del diabete mellito appare stabile negli ultimi otto anni, attestandosi nel 2021 a 65,1 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 nuovi meccanismi d'azione, ancora coperte da brevetto. Tali aumenti si osservano in particolare per gli analoghi del GLP-1, gli inibitori del SGLT2 e le associazioni analogo del GLP-1/insulina basale. Il progressivo spostamento delle scelte terapeutiche dai farmaci "tradizionali" ai farmaci di più recente introduzione è motivato dall'incapacità di indurre ipoglicemia, caratteristica comune a tutte le categorie più nuove. Il dato dell'ultimo anno di maggiore predilezione per due specifiche categorie terapeutiche (GLP1-RA e SGLT2i) è coerente con le evidenze crescenti del loro beneficio anche su alcune importanti complicanze croniche (cardiovascolare e renale) e con le attuali linee guida nazionali e internazionali che ne sottolineano la centralità nel trattamento della persona con diabete di tipo 2. Sarà ulteriormente interessante valutare l'effetto dell'introduzione nel gennaio 2022 della Nota AIFA 100 che ha allargato la prescrizione delle tre categorie di farmaci più recenti ai MMG e ha fornito delle indicazioni preferenziali di utilizzo nelle diverse condizioni cliniche.
- La metformina, da sola o in associazione con altri farmaci, si conferma il farmaco più utilizzato per il trattamento del diabete. Al secondo posto, in lieve diminuzione, è l'insulina. Da evidenziare al terzo posto la presenza ancora dei farmaci ad azione secretagoga (sulfaniluree e glinidi), per i quali viene ormai raccomandata la deprescrizione e il cui utilizzo, seppur in forte riduzione rispetto all'anno precedente, ancora non si può considerare marginale.
- In termini di spesa, l'insulina nel complesso costituisce la voce più importante. Si rileva, tuttavia, una maggiore contrazione della spesa a fronte di una lieve riduzione dei consumi, verosimilmente per effetto della riduzione dei costi di alcune insuline, soprattutto basali.
- I maggiori aumenti di spesa per alcune categorie (analoghi del GLP1 e gliflozine) vanno di pari passo con l'aumento dei consumi e, solo per gli analoghi del GLP1, con la preferenza all'interno della categoria per gli analoghi *long-acting* a somministrazione settimanale a maggior costo.
- La semaglutide rappresenta l'opzione di trattamento con il costo più elevato (per giornata di terapia) e registra consistenti aumenti di spesa e di consumo. Analogamente anche l'associazione analogo del GLP1/insulina basale riporta variazioni elevate per tutti gli indicatori.
- Come per la maggior parte delle principali categorie terapeutiche, si conferma nel 2021 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 ed è anche coerente con la distribuzione geografica dei principali fattori di rischio quali l'obesità e la ridotta 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 una gestione domiciliare più praticabile e per un obiettivo di cura meno intensivo. In questo contesto, infatti, la semplificazione mira principalmente a ridurre il rischio di ipoglicemia, più frequente in questa fascia di età e che può determinare gravi conseguenze (deficit cognitivi, traumi, fratture), mentre diventa secondaria la riduzione delle complicanze a lungo termine.
- 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

- Ministero della Salute. *Relazione al Parlamento 2021 sul diabete mellito* https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3229_allegato.pdf
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. *9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl. 1): S125–S143 <https://doi.org/10.2337/dc22-S009>
- Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). *La terapia del diabete mellito di tipo 2*. <https://snlg.iss.it/?cat=6>
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Istituzione della Nota AIFA 100 relativa alla prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2 <https://www.aifa.gov.it/nota-100>
- 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.
- Gnani 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.
- Gnani 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.
- Gnani R, Petrelli A, Demaria M, et al. 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.

- 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

Inquadramento epidemiologico

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, tra cui l'aumento delle patologie acido-correlate. A conferma di ciò 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.

Dati nazionali di consumo e spesa

Nel 2021 in media il consumo dei farmaci per l'ulcera peptica e MRGE è stato pari a 86,3 DDD/1000 abitanti *die*, in diminuzione del 2,7% dal 2014 e con un tasso di variazione media annua nel periodo 2014-2020 dell'0,4% (Figura 3.3.2a). Negli ultimi 8 anni il costo medio DDD è diminuito ed è passato da 0,54 a 0,42 euro. Il valore di spesa *pro capite* per questi farmaci è stato pari a 13,08 euro, in riduzione dello 0,6% rispetto all'anno precedente e con una riduzione media annua, nel periodo 2014-2020, del 4% (Tabella 3.3.2a). Gli inibitori della pompa protonica, con 79,8 DDD, rappresentano oltre il 90% del consumo dei farmaci per l'ulcera peptica e MRGE, in aumento del 4,5% rispetto al 2020, e si confermano la categoria a maggior consumo e spesa. Registrano, infatti, una spesa *pro capite* di 11,71 euro, sebbene il costo medio DDD sia il più basso (0,40 euro). La seconda categoria a maggiore spesa (0,90 euro) è rappresentata da altri farmaci per l'ulcera peptica, dove si trova il gruppo degli alginati e del sucralfato, seguiti dagli antiacidi (0,42 euro), costituiti dai sali di magnesio e alluminio. Il pantoprazolo è la molecola che registra la maggiore spesa *pro capite* (4,52 euro) e il maggiore consumo (29,0 DDD/1000 abitanti *die*), seguito da omeprazolo, esomeprazolo e lansoprazolo, con valori di consumo rispettivamente di 18,6, 15,4 e 14,9 DDD. Segue l'associazione di sodio alginato e potassio bicarbonato (4,1 DDD). Tutti gli inibitori di pompa, ad eccezione di lansoprazolo (-2,0%) e rabeprazolo (-1,1%), sono in crescita nei consumi. Ad eccezione del sucralfato, magaldrato e dell'associazione sodio alginato/potassio carbonato, 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 -3,3% rispetto al 2020. 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 (104,2 DDD/1000 abitanti *die*) consumano dosi maggiori di farmaci, rispetto a quelle del Centro (79,2 DDD) e del Nord (76,8 DDD). I livelli d'uso della Campania (127,2 DDD/1000 abitanti *die*) sono più del doppio di quelli della PA di Bolzano (48,7 DDD). Rispetto all'anno precedente tutte le regioni registrano un aumento dei consumi nel 2021, con il Friuli VG che evidenzia l'incremento più marcato (+10,4%), e una riduzione del costo medio per DDD, che risulta in generale abbastanza allineato tra le diverse regioni. Coerentemente con i consumi osservati, le regioni del Sud presentano valori di spesa *pro capite* più elevati (16,27 euro) rispetto alle regioni del Centro (12,20 euro) e del Nord (11,24 euro).

Figura 3.3.2a Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

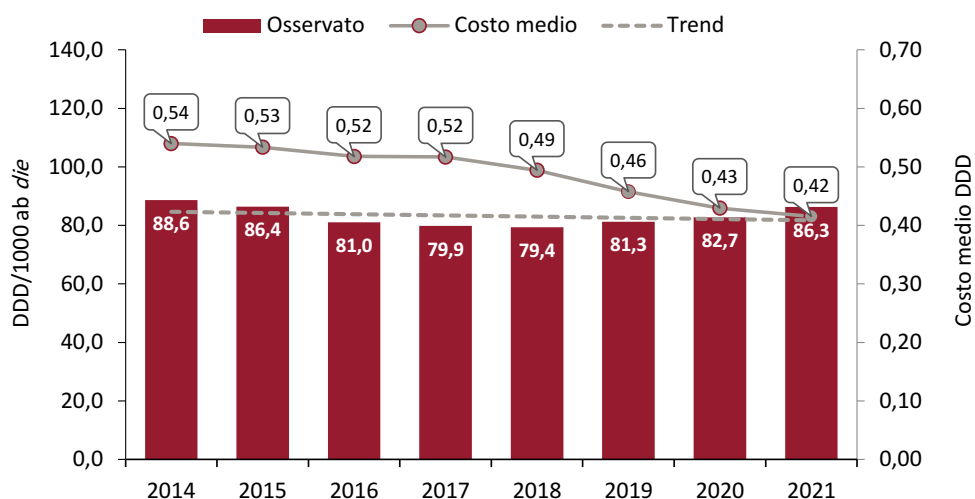


Tabella 3.3.2a Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Inibitori della pompa protonica	11,71	0,5	-4,2	79,8	4,5	-0,1	0,40	-3,5
Altri farmaci per l'ulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)	0,90	-0,5	1,4	4,3	-0,4	1,1	0,58	0,2
Antiacidi	0,42	1,0	0,8	2,0	2,4	0,6	0,57	-1,1
Antagonisti del recettore H2	0,04	>100	-28,9	0,1	>100	-33,5	0,70	-5,7
Prostaglandine	0,01	-14,4	-11,9	0,0	-13,3	-11,0	1,00	-1,0
Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE	13,08	0,6	-4,0	86,3	4,3	-0,4	0,42	-3,3
pantoprazolo	4,52	3,9	-1,3	29,0	9,0	4,2	0,43	-4,5
omeprazolo	2,31	-1,7	-5,5	18,6	1,3	-1,4	0,34	-2,7
lansoprazolo	2,30	-4,3	-8,2	14,9	-2,0	-5,3	0,42	-2,1
esomeprazolo	2,24	1,9	-2,7	15,4	7,7	2,1	0,40	-5,2
sodio alginato/potassio bicarbonato	0,87	-0,3	1,6	4,1	-0,2	1,4	0,59	0,1
magaldrato	0,41	0,9	0,8	1,9	0,9	0,5	0,61	0,3
rabeprazolo	0,33	-2,5	-5,5	1,9	-1,1	-4,7	0,48	-1,2
famotidina	0,04	>100	38,4	0,1	>100	40,2	0,71	-2,7
sucralfato	0,03	-4,4	-4,1	0,2	-4,8	-4,8	0,48	0,7
misoprostolo	0,01	-14,4	-11,9	0,0	-13,3	-11,0	1,00	-1,0

Tabella 3.3.2b Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD
Piemonte	10,26	69,4	0,40	0,40	10,53	72,4	0,40	0,40	2,6	4,4	-1,5	-1,5	-6,2	-2,0	-4,3	-4,3
Valle d'Aosta	10,89	71,5	0,42	0,40	10,88	74,4	0,40	0,40	-0,1	4,0	-3,7	-3,7	-4,4	-0,7	-3,7	-3,7
Lombardia	11,93	79,5	0,41	0,40	12,18	83,2	0,40	0,40	2,1	4,6	-2,1	-2,1	-1,7	2,3	-4,0	-4,0
PA Bolzano	7,19	46,4	0,42	0,41	7,25	48,7	0,41	0,41	0,8	4,9	-3,7	-3,7	-1,2	1,7	-2,9	-2,9
PA Trento	12,80	83,9	0,42	0,40	12,93	87,6	0,40	0,40	1,0	4,5	-3,1	-3,1	-1,0	3,0	-3,9	-3,9
Veneto	9,75	66,8	0,40	0,39	9,82	68,8	0,39	0,39	0,7	2,9	-1,9	-1,9	-5,9	-2,3	-3,7	-3,7
Friuli VG	10,20	64,1	0,43	0,42	10,76	70,7	0,42	0,42	5,5	10,4	-4,1	-4,1	-4,6	-0,8	-3,8	-3,8
Liguria	14,80	95,7	0,42	0,41	14,66	98,8	0,41	0,41	-0,9	3,2	-3,8	-3,8	-3,0	0,5	-3,4	-3,4
Emilia R.	10,07	67,2	0,41	0,40	10,53	71,3	0,40	0,40	4,6	6,1	-1,2	-1,2	-3,8	-1,2	-2,7	-2,7
Toscana	9,27	60,8	0,42	0,40	9,35	63,3	0,40	0,40	0,9	4,1	-2,7	-2,7	-5,4	-1,6	-3,9	-3,9
Umbria	13,43	84,1	0,44	0,42	13,07	85,3	0,42	0,42	-2,7	1,4	-3,7	-3,7	-4,0	-0,4	-3,6	-3,6
Marche	10,39	63,9	0,44	0,43	10,43	66,6	0,43	0,43	0,4	4,2	-3,3	-3,3	-6,7	-2,9	-3,9	-3,9
Lazio	14,73	90,1	0,45	0,43	14,47	92,4	0,43	0,43	-1,7	2,6	-3,9	-3,9	-5,2	-1,6	-3,7	-3,7
Abruzzo	14,11	84,6	0,46	0,44	14,23	89,4	0,44	0,44	0,9	5,7	-4,3	-4,3	-2,1	1,0	-3,1	-3,1
Molise	13,97	85,5	0,45	0,43	14,22	91,3	0,43	0,43	1,8	6,9	-4,5	-4,5	-3,5	0,1	-3,6	-3,6
Campania	20,13	121,9	0,45	0,43	20,03	127,2	0,43	0,43	-0,5	4,4	-4,4	-4,4	-0,4	3,5	-3,8	-3,8
Puglia	14,48	87,3	0,45	0,43	14,48	91,2	0,43	0,43	0,0	4,4	-4,0	-4,0	-6,3	-2,6	-3,8	-3,8
Basilicata	15,86	91,0	0,48	0,44	16,19	98,6	0,45	0,45	2,1	8,4	-5,6	-5,6	-0,8	2,4	-3,1	-3,1
Calabria	16,70	97,7	0,47	0,44	16,23	101,0	0,44	0,44	-2,8	3,4	-5,7	-5,7	-5,1	-2,2	-3,0	-3,0
Sicilia	15,07	96,2	0,43	0,41	15,09	100,1	0,41	0,41	0,1	4,0	-3,5	-3,5	-5,1	-1,4	-3,8	-3,8
Sardegna	14,02	89,4	0,43	0,41	14,12	93,7	0,41	0,41	0,7	4,8	-3,6	-3,6	-5,3	-2,1	-3,3	-3,3
Italia	13,00	82,7	0,43	0,42	13,08	86,3	0,42	0,42	0,6	4,3	-3,3	-3,3	-4,0	-0,4	-3,7	-3,7
Nord	11,00	73,4	0,41	0,40	11,24	76,8	0,40	0,40	2,2	4,7	-2,1	-2,1	-3,7	0,0	-3,7	-3,7
Centro	12,31	76,8	0,44	0,42	12,20	79,2	0,42	0,42	-0,9	3,0	-3,6	-3,6	-5,3	-1,6	-3,7	-3,7
Sud e Isole	16,32	99,8	0,45	0,43	16,27	104,2	0,43	0,43	-0,3	4,4	-4,2	-4,2	-3,7	-0,1	-3,6	-3,6

Esposizione nella popolazione

È stata condotta, attraverso i dati di 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 3.3.2b). La prevalenza raggiunge oltre il 50% nella fascia d'età ≥ 75 anni e un valore pari al 19,8% nella popolazione generale (Tabella 3.3.2c). L'utilizzo tende ad essere maggiore nelle donne rispetto agli uomini (21,7% vs 17,8%) e l'età mediana degli utilizzatori è di 68 anni. Analizzando la variabilità regionale si evidenzia come la prevalenza d'uso sia maggiore nelle Regioni del Sud (24,4%), rispetto a quelle del Centro (19,6%) e del Nord (16,6%). Nel corso dell'anno ogni utilizzatore ha consumato 150,8 dosi di farmaco, equivalenti a 5 mesi di trattamento, e il 16,6% degli utilizzatori ha ricevuto una sola prescrizione. Complessivamente il costo medio per utilizzatore per questa categoria di farmaci è stato pari a 64,3 euro.

Figura 3.3.2b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 di farmaci per l'ulcera peptica e MRGE in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

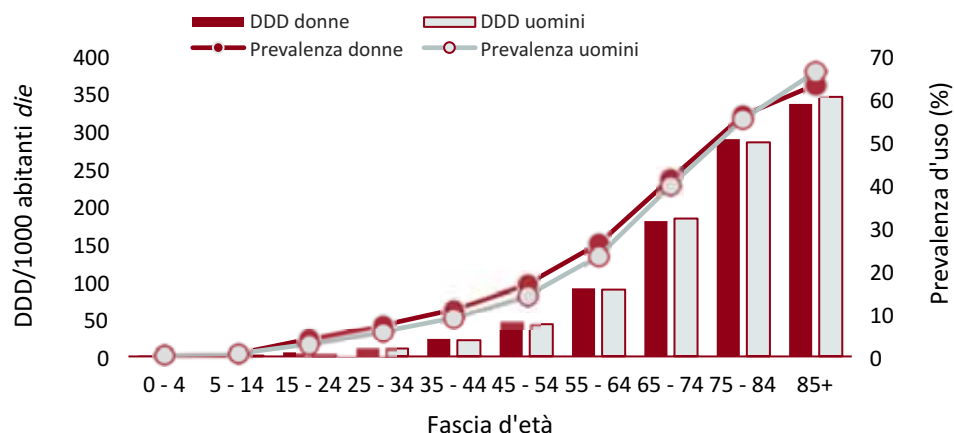


Tabella 3.3.2c Esposizione e durata di terapia di farmaci per l'ulcera peptica e MRGE per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)			Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine	totale					
Piemonte	16,4	20,3	18,4	69	58,4	138,9	112,0	15,8
Valle d'Aosta	15,1	18,5	16,8	69	64,2	150,3	112,0	15,3
Lombardia	15,4	18,8	17,1	69	68,4	167,4	136,0	14,2
PA Bolzano	9,2	10,9	10,0	70	64,6	138,9	93,3	18,2
PA Trento	15,2	18,3	16,8	68	72,9	170,5	130,7	16,0
Veneto	12,6	15,2	13,9	70	68,8	163,3	112,0	16,7
Friuli VG	15,0	18,7	16,9	70	66,2	150,4	112,0	14,2
Liguria	19,8	24,8	22,4	72	70,2	163,8	140,0	12,8
Emilia R.	14,5	18,3	16,4	69	60,7	137,3	90,0	17,0
Toscana	14,9	18,1	16,5	71	57,0	134,5	88,7	21,8
Umbria	19,7	23,8	21,8	70	61,5	141,4	112,0	18,3
Marche	16,6	19,2	17,9	71	58,4	132,5	98,0	18,3
Lazio	19,7	24,6	22,3	67	62,9	145,2	108,0	16,3
Abruzzo	20,8	25,3	23,1	68	60,7	138,1	98,0	18,1
Molise	21,2	25,4	23,4	69	63,0	146,6	112,0	16,2
Campania	25,6	30,8	28,3	64	64,3	148,6	112,0	15,9
Puglia	20,4	23,9	22,2	68	62,7	143,6	112,0	16,1
Basilicata	23,6	28,5	26,1	67	61,0	134,6	103,3	17,8
Calabria	22,9	26,9	24,9	68	61,9	141,7	112,0	15,9
Sicilia	20,9	25,9	23,5	69	61,5	147,4	112,0	17,8
Sardegna	19,7	25,0	22,4	67	63,7	153,3	112,0	18,2
Italia	17,8	21,7	19,8	68	64,3	150,8	112,0	16,6
Nord	14,8	18,3	16,6	69	66,4	157,8	112,0	15,5
Centro	17,6	21,6	19,6	69	61,5	142,4	100,0	18,3
Sud e isole	22,0	26,6	24,4	67	63,5	147,9	112,0	16,9

Profili prescrittivi nella Medicina Generale

Le analisi delle prescrizioni complessive di tutti i farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori e delle relative indicazioni riportate dai MMG del network HS per il 2021 (Tabella 3.3.2d) evidenziano come in oltre il 40% dei casi sia presente una diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). Percentuali inferiori riguardano la diagnosi di gastrite (11,8%) e di altri disturbi gastrointestinali (11,5%). Le prescrizioni effettuate nell'anno 2021 con indicazione al trattamento dell'ulcera peptica gastroduodenale e all'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* sono state inferiori alle precedenti, con valori rispettivamente pari al 3,3% e l'1,3%.

Per quanto concerne le prescrizioni dei suddetti farmaci con indicazione per MRGE, si nota come il 55,0% di tutte le prescrizioni relative alla categoria altri farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori, vedi sucralfato e misoprostolo, riportano tale indicazione, rispetto al 52,2% per gli antagonisti dei recettori istaminici H2 o anti-H2 (ad esempio ranitidina), al 47,3% per i farmaci antiacidi e infine al 38,7% per gli IPP. La gastrite trova indicazione nel 19,6% delle prescrizioni di antiacidi e nell'11,1% di quelle di IPP. Diversamente, l'8,3% ed il 10,2% delle prescrizioni di anti-H2 riportano indicazione rispettivamente per il trattamento dell'ulcera peptica gastroduodenale e per altri disturbi gastrointestinali. Infine, 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 (1,4%).

Nel 2021, circa il 19% delle prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori (principalmente IPP) è riconducibile ad una terapia gastroprotettiva nei pazienti in trattamento per disturbi cardio-metabolici con farmaci potenzialmente gastrolesivi (ad esempio antiaggreganti e anticoagulanti). Inoltre, il 9,3% delle prescrizioni (IPP e antiacidi le classi più utilizzate) si riscontrano nei pazienti trattati con farmaci per il dolore (ad esempio FANS e Coxib), mentre il 2,2% 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 3.3.2e mostra le stime di 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.

Dall'analisi si evince che i farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori risultano prescritti nel 65,9% degli utilizzatori cronici di corticosteroidi, nel 66,5% di quelli che assumono antiaggreganti (ad esempio acido acetilsalicilico a basse dosi, ticlopidina, prasugrel, ecc.), nel 62,7% degli utilizzatori continuativi di FANS/ Coxib e nel 55,1% degli utilizzatori di anticoagulanti (ad esempio inibitori della vitamina Ke nuovi anticoagulanti orali). L'impiego dei farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori risulta nettamente più elevato al Sud e Isole e nelle donne, oltre a registrare un andamento crescente all'aumentare dell'età dei pazienti.

Infine, analizzando la prevalenza d'uso (2019-2021) dei farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori prescritti in pazienti in terapia cronica con farmaci gastrolesivi, emerge un trend sostanzialmente stabile per tutte e quattro le categorie terapeutiche considerate (Figura 3.3.2c).

Tabella 3.3.2d Distribuzione percentuale delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori (anno 2021)

Indicazione riportata*	Distribuzione (%)				
	Farmaci antiacidi/ antisecretori/ gastroprotettori	IPP	Antiacidi	Anti H2	Altri
MRGE	40,8	38,7	47,3	52,2	55,0
Gastrite	11,8	11,1	19,6	15,9	14,0
Ulcera peptica gastro-duodenale	3,3	3,5	2,5	8,3	2,3
Eradicazione HP	1,3	1,3	1,3	1,1	1,4
Altri disturbi gastrointestinali	11,5	11,3	13,4	10,2	12,4
Terapia protettiva in caso di trattamenti assunti per					
Disturbi cardiometabolici	18,6	21,2	4,5	2,6	4,2
Dolore	9,3	9,6	9,8	9,2	7,1
Disturbi respiratori	2,2	2,1	2,6	2,4	2,9
Altro	14,4	14,6	15,2	15,8	12,5

*Non sono mutualmente esclusive Indicatore utilizzato:

Distribuzione percentuale delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastro-protettori: numero di prescrizioni di antiacidi/antisecretori/gastroprotettori per ogni indicazione riportata dal medico [numeratori], sul totale delle prescrizioni dei farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori [denominatori]

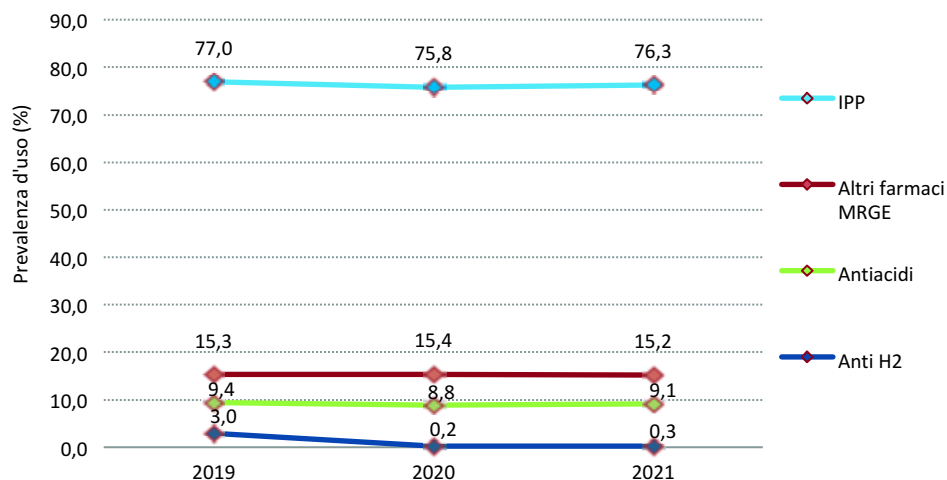
Tabella 3.3.2e Prevalenza d'uso di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori in pazienti in terapia cronica con farmaci gastrolesivi* (anno 2021)

	Prevalenza d'uso (%)			
	FANS/Coxib	Antiaggreganti (ASA a basse dosi, ticlopidine, prasugrel, ecc.)	Corticosteroidi	Anticoagulanti (AVK, NAO, ecc.)
Analisi geografica				
Nord	56,2	60,0	64,1	50,3
Centro	57,5	63,9	60,3	51,9
Sud e Isole	67,5	72,8	70,2	63,0
Analisi per genere				
Uomini	57,4	63,6	62,0	51,4
Donne	65,5	70,0	68,4	59,0
Analisi per età				
≤45	42,8	48,2	42,6	27,0
46-65	54,5	54,7	59,9	43,2
66-74	66,8	65,4	66,7	51,8
75-84	71,5	70,6	74,7	59,2
≥85	71,6	72,5	74,2	59,0
Totale	62,7	66,5	65,9	55,1

*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]

Figura 3.3.2c Prevalenza d'uso di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori in pazienti in terapia cronica con farmaci gastrolesivi*: analisi per categoria terapeutica (anni 2019-2021)



*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 una specifica categoria di 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 [denominatore]

Key message

- Il **trend di consumo appare in lieve decrescita** e si attesta nel 2021 a 86,3 DDD/1000 abitanti *die*. A tale andamento dei consumi, si accompagna parallelamente una costante riduzione della spesa (CAGR 2014-2020: -4,0%) 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 2021 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: 127,2 DDD/1000 abitanti *die*; prevalenza d'uso: 28,3%) è più del doppio di quanto osservato nella PA di Bolzano (consumo: 48,7 DDD/1000 abitanti *die*; prevalenza d'uso: 10,0%). 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 di 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 150,8 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 a 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. *Gas- troenterology* 2017; 152(4):706-15.
- Gyawal CP. Proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: friend or foe. *Curr Gastro- enterol 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.
- Malfertheiner 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, ceroidolipofuscinosi neuronali giovanili, amiloidosi ereditaria da transtiretina, ipofosfatasia, lipodistrofia, porfiria epatica acuta, 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 carente 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);
- ceroidolipofuscinosi neuronali giovanili (JNCL), un gruppo di ceroidolipofuscinosi eterogenee dal punto di vista genetico, caratterizzate dall'esordio nell'età scolare precoce con perdita della vista a seguito di retinopatia, epilessia e declino delle capacità intellettive e motorie;
- 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;
- porfiria epatica acuta, una famiglia di malattie genetiche rare caratterizzate dalla comparsa di attacchi acuti neuroviscerali (con o senza segni cutanei), con il rischio di sviluppare neuropatia progressiva irreversibile, e da sintomi cronici debilitanti che hanno un impatto negativo sulla qualità della vita;
- 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 2021 la spesa di questi farmaci raggiunge un totale di 7,2 euro *pro capite*, in aumento del 14% rispetto all'anno precedente, e con un costo medio per DDD di 450,9 euro, aumentato del 9,2% nell'ultimo anno (Tabella e Figura 3.3.a).

Complessivamente i farmaci indicati nel trattamento delle malattie da accumulo lisosomiale registrano la spesa *pro capite* più elevata (5,94 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, con 1,65 euro per la terapia enzimatica sostitutiva (costo medio per DDD di 782,19) e 0,37 euro per la terapia chaperonica (costo medio per DDD di 465,68).

Al secondo posto in ordine decrescente di spesa si trova la malattia di Pompe, per la quale è disponibile solo una terapia enzimatica rappresentata dall'αglucosidasi acida umana ricombinante, che ha registrato nel 2021 una spesa pari a 1,29 euro *pro capite* (+6,9% rispetto al 2020) e un costo medio per DDD di 1062,23, che rimane stabile rispetto all'anno precedente. Questo principio attivo risulta essere anche il primo tra quelli a maggior spesa all'interno della categoria, seguito dall'αgalosidasi alfa (0,88 euro *pro capite*, +6,2% rispetto al 2020) e dall'αgalosidasi beta (0,77 euro, +28,1% rispetto al 2020), entrambi utilizzati nel trattamento della malattia di Fabry.

Il terzo gruppo di farmaci a maggior spesa all'interno della categoria è rappresentato dalla terapia enzimatica sostitutiva della malattia di Gaucher di tipo 1, con una spesa pari a 1,05 euro e costo medio per DDD di 1096,62 euro. Infine, il gruppo dei farmaci per il trattamento dell'amiloidosi ereditaria da transtiretina registra la maggior variazione di spesa rispetto all'anno precedente (+70,9%), attribuibile prevalentemente al principio attivo patisiran.

A livello regionale si osserva un'elevata variabilità della spesa, che oscilla da un valore minimo della Regione Valle d'Aosta (2,82 euro *pro capite*) a un valore massimo della Campania (10,79 euro *pro capite*) (Tabella 3.3.3b). Il costo medio per DDD più basso, pari a 298,84 euro, è stato osservato in Valle d'Aosta, mentre il valore più elevato è circa tre volte superiore (896,98 euro) ed è stato osservato nella PA di Bolzano; questa Regione registra rispetto all'anno precedente anche l'aumento maggiore sia dei consumi (+54,7%) che del costo medio per giornata di terapia (+28,4%).

Figura 3.3.3a Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare, andamento temporale 2014-2021 della spesa *pro capite* e del costo medio per giornata di terapia

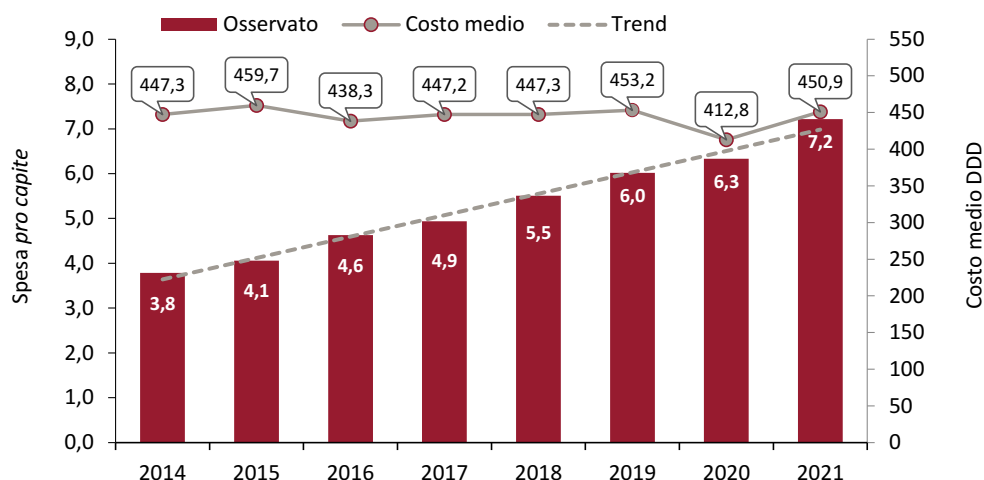


Tabella 3.3.3a Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Malattie da accumulo lisosomiale- malattia di Fabry - terapia enzimatica sostitutiva	1,65	15,4	8,1	<0,05	20,1	11,7	782,19	-3,6
Malattie da accumulo lisosomiale- malattia di Pompe - terapia enzimatica sostitutiva	1,29	6,9	6,4	<0,05	7,2	7,1	1062,23	0,0
Malattie da accumulo lisosomiale- malattia di Gaucher di tipo 1 - terapia enzimatica sostitutiva	1,05	0,3	2,5	<0,05	-1,1	2,2	1096,62	1,7
Amiloidosi ereditaria da transtiretina	0,68	70,9	24,9	<0,05	55,2	27,3	376,06	10,4
Malattie da accumulo lisosomiale- mucopolisaccaridosi II - terapia enzimatica sostitutiva	0,53	6,4	2,3	<0,05	0,6	2,1	2877,24	6,0
Malattie da accumulo lisosomiale- malattia di Fabry - terapia chaperonica	0,37	11,9	-	<0,05	12,2	-	465,68	0,0
Malattie da accumulo lisosomiale- malattia di Gaucher di tipo 1 - terapia chaperonica	0,36	2,3	18,0	<0,05	14,5	13,4	317,86	-10,4
Malattie da accumulo lisosomiale- mucopolisaccaridosi IV-A (sindrome di Morquio) - terapia enzimatica sostitutiva	0,27	6,2	-	<0,05	6,5	-	2992,00	0,0
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi- fenilchetonuria	0,19	8,0	8,4	<0,05	10,0	9,5	155,66	-1,6
Malattie da accumulo lisosomiale- mucopolisaccaridosi I - terapia enzimatica sostitutiva	0,18	5,0	6,5	<0,05	5,3	6,5	1433,74	0,0
Malattie da accumulo lisosomiale- mucopolisaccaridosi VI - terapia enzimatica sostitutiva	0,15	24,8	9,4	<0,05	25,2	7,9	2869,64	0,0
Malattie da accumulo lisosomiale- deficit lipasi acida lisosomiale - terapia enzimatica sostitutiva	0,09	19,1	-	<0,05	13,3	-	1281,40	5,4
Morbo di Wilson	0,09	53,8	43,1	<0,05	-13,6	3,0	40,86	78,6
Disturbi del ciclo dell'urea	0,08	-2,4	11,1	<0,05	-0,6	15,7	60,77	-1,5
Porfiria epatica acuta	0,08	-	-	<0,05	-	-	854,52	-
Ceroidolipofuscinosi neuronali giovani	0,07	-	-	<0,05	-	-	1110,13	-
Lipodistrofia	0,03	>100	-	<0,05	>100	-	762,76	-30,3
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi- omocistinuria	0,03	-21,6	2,2	<0,05	-21,3	3,8	13,33	-0,1
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi- tirosinemia ereditaria di tipo 1	0,02	-11,3	-3,0	<0,05	0,3	5,1	63,72	-11,3

segue

Tabella 3.3.3a - *continua*

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Malattie da accumulo lisosomiale- alfa-mannosidosi - terapia enzimatica sostitutiva	0,01	64,1	-	<0,05	>100	-	665,54	-18,4
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi- cistinosi nefropatica manifesta	0,01	-9,3	4,8	<0,05	-13,1	1,4	25,85	4,7
Farmaci per malattia da alterata funzionalità del metabolismo cellulare	7,22	14,0	9,7	<0,05	4,7	9,5	450,89	9,2
aglucosidasi acida umana ricombinante	1,29	6,9	6,4	<0,05	7,2	7,1	1062,23	0,0
agalsidasi alfa	0,88	6,2	3,6	<0,05	-0,2	3,5	1692,37	6,8
agalsidasi beta	0,77	28,1	16,1	<0,05	28,7	16,1	483,60	-0,2
imiglucerasi	0,77	-2,0	1,2	<0,05	-1,7	1,2	1096,50	0,1
idursulfasi	0,53	6,4	2,3	<0,05	0,6	2,1	2877,24	6,0
patisiran	0,45	>100	-	<0,05	>100	-	516,03	0,0
migalastat	0,37	11,9	-	<0,05	12,2	-	465,68	0,0
eliglustat	0,31	10,1	-	<0,05	10,4	-	622,68	0,0
velaglucerasi alfa	0,28	6,9	6,8	<0,05	0,5	5,8	1096,94	6,6
elosulfase alfa	0,27	6,2	-	<0,05	6,5	-	2992,00	0,0

Tabella 3.3.3b Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD
Piemonte	5,05	<0,05	470,44	503,34	5,66	<0,05	503,34	7,0	12,2	5,1	7,0	7,3	7,3	9,2	-1,8	
Valle d'Aosta	2,93	<0,05	312,21	298,84	2,82	<0,05	298,84	-4,3	-4,0	0,6	-4,3	107,7	107,7	22,5	69,6	
Lombardia	5,55	<0,05	402,48	432,84	6,03	<0,05	432,84	7,5	8,5	1,2	7,5	8,2	8,2	11,4	-2,8	
PA Bolzano	2,44	<0,05	698,36	896,98	4,83	<0,05	896,98	28,4	98,2	54,7	28,4	11,6	11,6	10,2	1,3	
PA Trento	7,72	0,1	400,95	351,77	8,16	0,1	351,77	-12,3	5,6	20,7	-12,3	8,5	8,5	12,4	-3,4	
Veneto	5,54	<0,05	327,40	378,68	6,34	<0,05	378,68	15,7	14,4	-0,8	15,7	9,0	9,0	9,7	-0,7	
Friuli VG	5,16	<0,05	545,26	520,83	6,13	<0,05	520,83	-4,5	18,8	24,7	-4,5	13,0	13,0	11,4	1,4	
Liguria	3,92	<0,05	331,24	374,91	4,57	<0,05	374,91	13,2	16,7	3,4	13,2	8,0	8,0	12,1	-3,6	
Emilia R.	7,18	<0,05	525,36	523,53	8,53	<0,05	523,53	-0,3	18,8	19,6	-0,3	9,9	9,9	11,5	-1,5	
Toscana	6,57	0,1	355,57	377,40	6,45	<0,05	377,40	6,1	-1,8	-7,2	6,1	10,7	10,7	10,1	0,5	
Umbria	6,81	<0,05	401,32	444,79	6,63	<0,05	444,79	10,8	-2,6	-11,9	10,8	7,0	7,0	5,8	1,1	
Marche	5,48	<0,05	472,83	516,34	5,90	<0,05	516,34	9,2	7,7	-1,1	9,2	2,9	2,9	2,8	0,1	
Lazio	6,25	<0,05	406,85	465,66	7,61	<0,05	465,66	14,5	21,8	6,7	14,5	15,0	15,0	14,5	0,4	
Abruzzo	6,17	<0,05	412,33	443,81	6,60	<0,05	443,81	7,6	6,9	-0,4	7,6	6,6	6,6	7,2	-0,5	
Molise	3,77	<0,05	271,26	301,86	4,69	<0,05	301,86	11,3	24,6	12,3	11,3	11,1	11,1	13,7	-2,2	
Campania	9,06	<0,05	496,67	534,09	10,79	0,1	534,09	7,5	19,1	11,0	7,5	9,7	9,7	9,5	0,2	
Puglia	6,45	<0,05	388,93	421,53	7,31	<0,05	421,53	8,4	13,3	4,8	8,4	13,0	13,0	7,6	5,0	
Basilicata	6,32	<0,05	461,82	441,04	7,29	<0,05	441,04	-4,5	15,3	21,1	-4,5	11,4	11,4	11,2	0,1	
Calabria	8,67	<0,05	539,57	604,09	10,02	<0,05	604,09	12,0	15,5	3,4	12,0	9,1	9,1	4,5	4,4	
Sicilia	7,29	0,1	386,94	428,87	8,77	0,1	428,87	10,8	20,4	8,9	10,8	8,7	8,7	7,6	1,1	
Sardegna	5,44	0,1	255,69	300,75	5,84	0,1	300,75	17,6	7,5	-8,4	17,6	12,7	12,7	5,4	6,9	
Italia	6,33	<0,05	412,79	450,89	7,22	<0,05	450,89	9,2	14,0	4,7	9,2	9,7	9,7	9,5	0,1	
Nord	5,59	<0,05	416,83	448,01	6,35	<0,05	448,01	7,5	13,6	6,0	7,5	8,8	8,8	10,9	-1,8	
Centro	6,30	<0,05	393,57	438,27	6,94	<0,05	438,27	11,4	10,3	-0,7	11,4	11,1	11,1	10,7	0,4	
Sud e Isole	7,41	<0,05	419,09	460,58	8,64	0,1	460,58	9,9	16,5	6,3	9,9	9,9	9,9	7,7	2,0	

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'82% 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 per spesa *pro capite*.
- A livello regionale si osserva un'**elevata variabilità della spesa**, con la Campania che registra valori quasi quattro volte più elevati di quelli della Valle d'Aosta. La PA di Bolzano presenta il costo medio per giornata di terapia più alto, registrando nel 2021 anche gli aumenti maggiori sia per i consumi (+54,7%) che per il costo medio (+28,4%).

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, Iglseder 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, Tiffet 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 2021, pari a 2.504,0 milioni di euro e all'10,6% della spesa totale (Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa *pro capite* per questi farmaci è stata pari a 42,23 euro, prevalentemente giustificata dalla spesa derivante dall'acquisto di questi medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche (32,77 euro *pro capite*); al contrario, il contributo dato dall'assistenza farmaceutica convenzionata risulta di minore entità (9,46 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 continuano a registrare una riduzione rispetto al 2020, rispettivamente del -4,9% e del -5,7% (Tabella 3.1).

I consumi per questa categoria di farmaci sono stati pari a 18,2 DDD/1000 abitanti *die*, in calo del -5,6% rispetto al 2020 (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 (23,5 DDD abitanti *die*) rispetto alle donne (20,5 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 20,8 euro e 18,3 euro *pro capite* rispettivamente negli uomini e nelle donne.

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la variazione del -4,9% rispetto al 2020 è dovuta a una diminuzione dei consumi (-5,0%); mentre i prezzi e l'effetto mix rimangono sostanzialmente stabili (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 (2,19 euro), registrando una riduzione della spesa e dei consumi (rispettivamente del -3,9% e del -4,7%), seguono le cefalosporine di III generazione che fanno osservare una spesa di 1,97 euro *pro capite* con una riduzione del 9,5% (Tabella 3.9). Tutte le categorie hanno registrato una riduzione sia della spesa che dei consumi, ad eccezione degli "altri antibatterici" che mostrano consumi e spesa stabili (entrambi +0,3% rispetto all'anno precedente).

L'amoxicillina in associazione ad acido clavulanico risulta essere il primo principio attivo della categoria per spesa *pro capite* (2,07 euro) e consumo (4,2 DDD) e presenta una riduzione sia nella spesa (-3,6%) sia nei consumi (-3,8%) (Tabella 3.10); è anche l'unico principio attivo di questa categoria a rientrare tra le prime 30 molecole a maggiore impatto sulla spesa convenzionata (Tabella 3.11). Il ceftriaxone (11,99 euro), il fluconazolo (5,55 euro) la fosfomicina (4,63 euro), la cefixima (2,33 euro) e l'azitromicina (1,48 euro) rientrano tra i primi trenta principi attivi a maggior costo medio per giornata di terapia in assistenza convenzionata (Tabella 3.13). L'amoxicillina in associazione ad acido clavulanico (-3,6%), il ceftriaxone (-11,7%) e il fluconazolo (-1,8%) sono inclusi tra i primi trenta a

maggior riduzione della spesa convenzionata rispetto all'anno 2020 (Tabella 3.15). Per tutti e tre i principi attivi la riduzione nella spesa è associata ad una riduzione nei consumi, mentre il costo medio DDD rimane pressoché stabile, con un lieve incremento solo per il ceftriaxone (+1,0%). Nessun principio attivo appartenente alla categoria degli antimicrobici risulta presente nella lista dei primi trenta per consumo in regime di assistenza convenzionata (Tabella 3.16).

Sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, è stata registrata una riduzione significativa della spesa (-6,4%) rispetto al 2020, a fronte di un'importante riduzione dei consumi (-9,5%) e dei prezzi (-12,0%) e con un effetto mix positivo (+17,6%) (Tabella 3.18).

Relativamente agli acquisti diretti, gli antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV in associazione (ATC IV livello) sono la sottocategoria a maggiore spesa (8,29 euro *pro capite*), seguiti dai vaccini influenzali (3,07 euro *pro capite*); quest'ultima categoria ha fatto osservare un forte incremento nella spesa (+97,3%) dovuto principalmente ad uno spostamento della prescrizione verso medicinali più costosi (effetto mix: +70,8%) e meno marcatamente a un aumento dei consumi (+13,7%). La prima categoria per incremento della spesa e dei consumi è rappresentata dagli antivirali per uso sistemico nucleosidi e nucleotidi, esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa, categoria in cui è incluso il remdesivir; all'opposto quella che registra la più importante riduzione nella spesa è costituita dagli antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV (rispettivamente -72,1%); tale andamento è dovuto dalla riduzione dei consumi (-13,0%) e dalla riduzione dei prezzi (-68,6%); si osserva anche un notevole decremento del costo medio DDD (-67,9%) rispetto all'anno 2020.

Nell'ambito degli antimicrobici, i primi principi attivi per spesa sono rappresentati dal remdesivir (2,25 euro *pro capite*), indicato nel trattamento della malattia da COVID-19, dall'associazione emtricitabina/tenofovir alafenamide/bictegravir (1,81 euro *pro capite*) indicata nel trattamento di adulti con infezione da HIV-1 e dal vaccino pneumococcico 13valente (1,74 euro *pro capite*; Tabella 3.19). Mentre i primi due registrano un incremento sia nella spesa che nei consumi, il vaccino pneumococcico 13valente registra una riduzione nella spesa del 16,9% e analogamente nei consumi del 17,2%. I tre principi attivi sono inclusi anche tra i primi trenta per spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 3.20).

Inoltre, remdesivir e l'associazione emtricitabina/tenofovir alafenamide/bictegravir, insieme all'associazione dolutegravir/lamivudina, al vaccino antiinfluenzale da virus inattivato e al vaccino papilloma virus umano, sono presenti nell'ambito della graduatoria dei primi 30 principi attivi a maggiore variazione di spesa rispetto all'anno precedente: dolutegravir/lamivudina (>100%), vaccino antiinfluenzale da virus inattivato (>100%), remdesivir (>100%), emtricitabina/tenofovir alafenamide/bictegravir (+35,5%) e vaccino papilloma virus umano (+22,5%) (Tabella 3.22). Sette principi attivi appartenenti agli antimicrobici sono compresi tra quelli che hanno registrato le maggiori riduzioni di spesa e i primi tre sono: dolutegravir (-37,7%), dolutegravir/abacavir/lamivudina (-23,1%) e il vaccino pneumococcico 13valente (-16,9) (Tabella 3.23). Invece tra i primi trenta principi attivi per costo medio per giornata di terapia per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche rientrano remdesivir (374,7 euro) e l'immunoglobulina umana normale per somministrazione intravascolare (319,7 euro) (Tabella 3.24). Nessun farmaco

appartenente alla categoria degli antimicrobici rientra tra i primi trenta principi attivi per consumo per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 3.25).

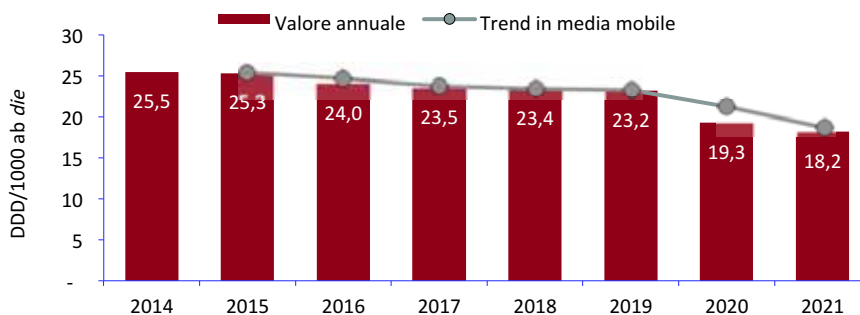
Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzazione di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi e della spesa per principio attivo e per Regione. Tali analisi hanno avuto ad oggetto i farmaci antibiotici, antimicotici, antivirali anti-HIV, anti-HCV e i vaccini (Tabella 3.4.1 e seguenti).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

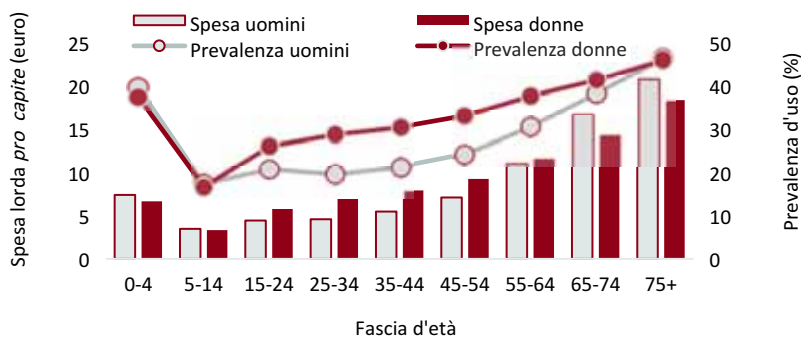
Antimicrobici per uso sistemico

Spesa pubblica* in milioni di euro (% sul totale)	2.504,0	(10,6)
Δ % 2021-2020		-5,9
Range regionale spesa lorda <i>pro capite</i> :	28,9	47,4
DDD/1000 ab die* (% sul totale)	18,2	(1,4)
Δ % 2021-2020		-5,7
Range regionale DDD/1000 ab die:	10,8	23,7

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



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2021 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda <i>pro capite</i>			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	7,4	6,7	7,0	10,8	9,7	10,2
5-14	3,4	3,3	3,4	5,2	4,9	5,0
15-24	4,5	5,8	5,1	7,6	9,0	8,3
25-34	4,6	6,9	5,7	7,0	10,0	8,5
35-44	5,5	7,9	6,7	8,2	11,3	9,7
45-54	7,1	9,2	8,2	10,0	12,9	11,5
55-64	11,0	11,7	11,4	13,9	15,7	14,9
65-74	16,7	14,4	15,4	19,3	18,3	18,8
75+	20,8	18,3	19,3	23,5	20,5	21,7

3.4.1 Antibiotici

Inquadramento epidemiologico

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. In ogni regione del mondo si stanno sperimentando nella pratica clinica gli effetti della resistenza, ovvero l'incapacità di un antibiotico, somministrato alle dosi terapeutiche, di ridurre la sopravvivenza o inibire la replicazione di un batterio patogeno. Negli ultimi anni il fenomeno è notevolmente aumentato a causa di un aumentato uso di questi farmaci (incluso l'utilizzo non appropriato). La perdita di efficacia degli antibiotici attualmente disponibili rischia di mettere in crisi i sistemi sanitari, causando sia l'aumento della mortalità per infezioni che maggiori costi sanitari e sociali. Secondo il *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*, ultimo rapporto pubblicato su *The Lancet* nel 2022, le morti nel mondo correlate all'antibiotico-resistenza sono stimabili per il 2019 in circa 4,95 milioni, e di cui circa 1,27 milioni sono attribuibili direttamente a ceppi batterici resistenti. Queste stime indicano che le resistenze agli antibiotici sono un problema prioritario di salute pubblica a livello globale, la cui portata è paragonabile a quella di malattie come HIV e malaria ma con la peculiarità di mostrare un trend peggiorativo laddove non vi sia un corretto uso dell'antibiotico mediante strategie di *antimicrobial stewardship* e *infection control*. Dai dati emerge che i sei patogeni principalmente correlati ad *exitus* associato alla resistenza batterica sono *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, e *Pseudomonas aeruginosa*; i farmaci che causano più frequentemente l'insorgenza di resistenze sono cefalosporine di terza generazione e fluorochinoloni e carbapenemi. Negli ultimi anni in Italia, al fine di migliorare l'assistenza ai pazienti attraverso un uso appropriato degli antimicrobici, è stato approvato il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR 2017-2020) e istituito un Gruppo Tecnico di Coordinamento con il compito di vigilare sull'attuazione degli obiettivi previsti dal piano. Tra gli ambiti di intervento il PNCAR prevede la sorveglianza dei consumi di antibiotici sia per uso umano che veterinario, con l'obiettivo comune di ridurre la frequenza delle infezioni da microrganismi resistenti agli antibiotici. In attesa dell'approvazione del nuovo Piano Nazionale, che ha subito ritardi a causa della pandemia, il PNCAR 2017-2020 è stato prorogato per il 2021.

Dati nazionali di consumo e spesa

Negli ultimi otto anni si è assistito a una costante diminuzione del consumo di antibiotici (CAGR -5,8%), con valori che sono passati da 19,7 DDD nel 2014 a 13,0 DDD nel 2021; la più importante riduzione è stata registrata nel 2020 rispetto al 2019 (-21,7%), mentre la riduzione dei consumi nel 2021 rispetto al 2020 è stata di entità più contenuta (-6,1%; Figura 3.4.1a e Tabella 3.4.1a). Differentemente il costo medio DDD ha registrato negli ultimi due anni un trend crescente e nel 2021 il costo medio è stato pari a 2,34 euro, in aumento rispetto al 2020 del 2,0%.

Le associazioni di penicilline, quasi interamente rappresentate da amoxicillina+acido clavulanico, rimangono la categoria di antibiotici a maggior prescrizione (4,6 DDD) che nel 2021 fanno osservare una spesa di 2,79 euro *pro capite* (-4,1% e -3,5% in confronto al 2020 rispettivamente per consumi e spesa). Seguono nei consumi macrolidi e lincosamidi (2,7 DDD), mentre per la spesa, analogamente al 2020, la seconda categoria è rappresentata dalle cefalosporine di III generazione (2,56 euro *pro capite*). La maggior parte dei sottogruppi di antibiotici ha fatto registrare una riduzione dei consumi rispetto all'anno precedente; importanti variazioni, tra quelli a più alto consumo, sono state osservate per le cefalosporine di III generazione (-8,1%), per i macrolidi e lincosamidi (-12,7%) e per i fluorochinoloni (-7,8%). In particolare la riduzione rilevata per macrolidi e lincosamidi, è verosimilmente da correlare anche alla campagna di sensibilizzazione ad un uso più appropriato dei macrolidi e più in generale degli antibiotici nei soggetti COVID-19 positivi, sebbene siano ancora necessarie ulteriori campagne di sensibilizzazione.

Il sottogruppo che ha registrato il maggior incremento, sia in termini di spesa che di consumo, è quello delle penicilline resistenti alle beta-lattamasi (>100%), sebbene presenti livelli di spesa e consumo molto bassi; anche il costo per DDD di questo sottogruppo ha registrato un notevole incremento (>100%). Il secondo sotto-gruppo per variazione della spesa e dei consumi è rappresentato dai derivati nitrofurantici attribuibile alla riclassificazione della nitrofurantoina in fascia A avvenuta nei primi mesi del 2020. Si evidenzia come per i carbapenemi, nonostante sia stata registrata una stabilità dei consumi (+0,9%), vi sia un notevole incremento della spesa (+23,6%) associato ad un aumento del costo medio DDD (+22,8%). Tale andamento è attribuibile all'ingresso nel mercato di due nuove associazioni imipenem/cilastatina/relebactam e meropenem/vaborbactam, entrambi indicati nel trattamento di infezioni dovute a organismi Gram-negativi aerobi in adulti che dispongono di opzioni terapeutiche limitate. L'amoxicillina+acido clavulanico, farmaco ad ampio spettro molto utilizzato in ambito pediatrico, si conferma la molecola a maggior utilizzo con 4,5 DDD, seguita da azitromicina e da claritromicina. Tutte queste molecole hanno registrato un decremento nei consumi rispetto al 2020, rispettivamente del -4,3%, -9,4% e del -15,9%. Anche nel 2021 si rileva un importante incremento del consumo di avibactam/ceftazidima, l'associazione di una cefalosporina di III generazione con un inibitore delle beta-lattamasi (+36,6% rispetto al 2020), a fronte di un aumento più contenuto della spesa (+10,2%) per effetto della riduzione del costo medio DDD (-19,1%). Anche per piperacillina/tazobactam, un'associazione di una penicillina ad ampio spettro con un inibitore delle beta-lattamasi si evidenzia un aumento dei consumi (+1,1%), sebbene di entità inferiore rispetto a quello registrato nel 2020; per tale molecola contestualmente all'aumento dei consumi si assiste ad una riduzione della spesa *pro capite* (-2,4%) per effetto della riduzione del costo medio DDD (-3,2%). Si rileva per la fosfomicina un lieve incremento dei consumi (+1,8%), associato ad un aumento della spesa più sostenuto (+7,0%), attribuibile all'incremento del costo medio DDD (+5,3%). Nonostante il trend in riduzione dei consumi in tutte le Regioni, si osserva ancora un'ampia variabilità, con valori che oscillano dalle 7,6 DDD della PA di Bolzano alle 19,1 DDD della Campania (Tabella 3.4.1b). La variabilità regionale dei consumi si riflette anche nella spesa *pro capite*, con il valore massimo di 16,72 registrato in Campania e il valore minimo della PA di Bolzano di 6,10 euro. I consumi diminuiscono in

tutte le Regioni, con le maggiori variazioni rispetto al 2020, osservate in Veneto (-11,1%), in Lombardia (-10,8%) e in Piemonte (-10,5%). Relativamente alla spesa *pro capite*, si evidenzia una riduzione, rispetto al 2020, in tutte le Regioni, ad eccezione dell'Emilia Romagna (+1,8%) e della Puglia (+0,3%), con i maggiori decrementi in Liguria (-16,5%), in Molise (-12,2%) e in Piemonte (-8,7%). Il costo medio DDD, pari a livello nazionale a 2,34 euro, oscilla tra il valore massimo della Liguria (-2,82 euro) e quello minimo della PA di Trento (2,09 euro). Il costo medio DDD ha presentato un lieve incremento rispetto al 2020 (+2,0%), con variazioni molto eterogenee a livello regionale, oscillando tra il -8,0% della Liguria e il +9,1% dell'Emilia Romagna. 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 (Tabella 3.4.1.b).

Figura 3.4.1a Antibiotici, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

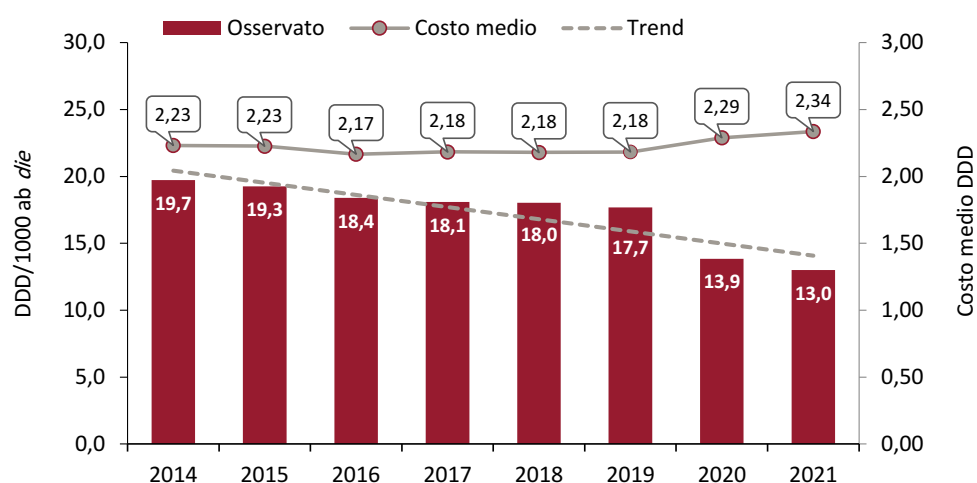


Tabella 3.4.1a Antibiotici, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi)	2,79	-3,5	-3,3	4,6	-4,1	-4,8	1,66	0,9
Cefalosporine di III generazione	2,56	-6,9	-4,1	1,5	-8,1	-4,1	4,54	1,7
Macrolidi e lincosamidi	1,23	-8,8	-6,1	2,7	-12,7	-6,1	1,23	4,8
Fluorochinoloni	1,20	-4,7	-10,4	1,5	-7,8	-11,0	2,12	3,6
Altri antibatterici	1,16	7,2	-4,0	0,5	6,0	2,8	6,74	1,4
Glicopeptidi	0,33	-10,1	-12,2	0,0	-11,3	-5,3	19,99	1,6
Carbapenemi	0,31	23,6	-6,5	0,1	0,9	-2,6	14,31	22,8
Altre cefalosporine e penemi	0,24	-42,5	101,0	0,0	-56,9	78,3	228,39	33,6
Penicilline ad ampio spettro	0,22	-5,0	-6,1	0,7	-11,7	-10,5	0,84	7,9
Polimixina	0,20	-9,2	0,0	0,0	-3,8	1,0	34,08	-5,4
Tetracicline	0,17	-2,9	-13,2	0,4	6,5	0,9	1,23	-8,5
Aminoglicosidi	0,14	-3,1	-6,1	0,0	-5,2	-6,9	8,40	2,5
Cefalosporine di I generazione	0,11	2,1	-1,2	0,1	5,3	-1,7	2,95	-2,7
Sulfonamidi da sole e in ass.	0,07	-1,3	1,4	0,4	-1,0	1,4	0,53	0,0
Cefalosporine di IV generazione	0,07	-0,3	-0,8	0,0	1,5	2,1	21,81	-1,5
Cefalosporine di II generazione	0,07	-12,8	-14,2	0,1	-13,3	-13,4	1,79	0,8
Penicilline resistenti alle beta- lattamasi	0,07	>100	22,8	0,0	>100	7,4	6,79	>100
Derivati nitrofuranici	0,05	100,7	88,6	0,1	99,5	59,6	0,92	0,9
Altre associazioni	0,05	12,3	-	0,0	12,8	-	6,70	-0,2
Monobattami	0,04	-7,0	-1,5	0,0	-6,7	-1,5	88,12	0,0
Derivati imidazolici	0,01	-0,9	-1,0	0,0	-3,5	0,0	1,04	2,9
Penicilline sensibili alle beta lattamasi	<0,005	-88,2	-30,8	0,0	-86,1	-29,5	46,15	-15,0
Amfenicoli	<0,005	-27,3	-5,7	0,0	-28,3	-7,6	6,52	1,8
Antibiotici	11,09	-4,5	-5,2	13,0	-6,1	-5,8	2,34	2,0
amoxicillina/acido clavulanico	2,15	-3,9	-5,0	4,5	-4,3	-5,0	1,32	0,7
ceftriaxone	0,89	-12,8	-8,0	0,4	-17,2	-4,8	6,39	5,6
fosfomicina	0,81	7,0	4,6	0,4	1,8	1,3	5,66	5,3
azitromicina	0,74	-2,5	0,4	1,4	-9,4	0,3	1,45	7,9
cefixima	0,70	0,5	-3,1	0,8	0,0	-2,9	2,28	0,8
piperacillina/tazobactam	0,62	-2,4	7,9	0,1	1,1	7,0	11,87	-3,2
ciprofloxacina	0,60	1,6	-8,4	0,7	0,0	-7,8	2,41	1,8
ceftazidima/avibactam	0,47	10,2	-	0,0	36,6	-	194,45	-19,1
levofloxacina	0,45	-9,3	-10,4	0,7	-13,4	-12,6	1,68	5,1
claritromicina	0,41	-18,5	-11,9	1,3	-15,9	-10,2	0,89	-2,8

Tabella 3.4.1b Antibiotici, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Costo medio DDD
Piemonte	9,49	11,7	2,21	2,26	8,67	10,5	2,26	2,3	-8,7	-10,5	2,3	2,3	-5,7	-6,2	0,4	0,4
Valle d'Aosta	8,41	11,6	1,97	2,15	8,26	10,5	2,15	9,0	-1,7	-9,5	9,0	9,0	-6,8	-6,6	-0,3	-0,3
Lombardia	8,74	11,5	2,07	2,17	8,16	10,3	2,17	4,9	-6,7	-10,8	4,9	4,9	-4,7	-6,2	1,6	1,6
PA Bolzano	6,47	8,0	2,20	2,21	6,10	7,6	2,21	0,4	-5,7	-5,9	0,4	0,4	-6,6	-6,7	0,1	0,1
PA Trento	8,89	11,9	2,03	2,09	8,49	11,1	2,09	2,8	-4,5	-6,9	2,8	2,8	-5,5	-5,4	-0,1	-0,1
Veneto	9,70	11,1	2,38	2,50	9,04	9,9	2,50	5,2	-6,7	-11,1	5,2	5,2	-4,4	-6,5	2,2	2,2
Friuli VG	8,49	10,7	2,17	2,24	8,34	10,2	2,24	3,0	-1,7	-4,4	3,0	3,0	-3,7	-5,2	1,7	1,7
Liguria	12,02	10,7	3,06	2,82	10,04	9,8	2,82	-8,0	-16,5	-8,9	-8,0	-8,0	-3,2	-5,4	2,3	2,3
Emilia R.	8,85	12,3	1,97	2,15	9,01	11,5	2,15	9,1	1,8	-6,4	9,1	9,1	-4,8	-6,0	1,3	1,3
Toscana	10,38	12,5	2,27	2,32	9,98	11,8	2,32	1,9	-3,8	-5,4	1,9	1,9	-5,7	-6,5	0,8	0,8
Umbria	15,47	15,9	2,65	2,71	14,56	14,7	2,71	2,1	-5,9	-7,5	2,1	2,1	-3,4	-5,7	2,4	2,4
Marche	13,57	14,7	2,52	2,58	13,11	14,0	2,58	2,4	-3,3	-5,3	2,4	2,4	-4,8	-5,9	1,1	1,1
Lazio	13,56	15,1	2,45	2,40	12,46	14,2	2,40	-2,1	-8,1	-5,9	-2,1	-2,1	-5,1	-5,6	0,6	0,6
Abruzzo	15,23	16,9	2,46	2,44	14,12	15,8	2,44	-0,6	-7,3	-6,5	-0,6	-0,6	-3,7	-5,1	1,5	1,5
Molise	12,79	14,9	2,34	2,18	11,23	14,1	2,18	-7,1	-12,2	-5,3	-7,1	-7,1	-7,2	-6,2	-1,0	-1,0
Campania	16,90	19,4	2,39	2,40	16,72	19,1	2,40	0,5	-1,0	-1,3	0,5	0,5	-5,1	-4,9	-0,2	-0,2
Puglia	14,35	17,0	2,30	2,37	14,39	16,7	2,37	2,8	0,3	-2,1	2,8	2,8	-6,5	-6,2	-0,4	-0,4
Basilicata	14,66	16,0	2,51	2,37	13,57	15,7	2,37	-5,6	-7,5	-1,8	-5,6	-5,6	-4,3	-5,3	1,0	1,0
Calabria	15,14	16,9	2,45	2,48	14,85	16,4	2,48	1,3	-1,9	-2,9	1,3	1,3	-5,2	-5,4	0,2	0,2
Sicilia	13,04	16,4	2,17	2,22	12,82	15,8	2,22	2,5	-1,7	-3,9	2,5	2,5	-5,5	-5,0	-0,5	-0,5
Sardegna	9,29	12,3	2,06	2,12	8,83	11,4	2,12	2,8	-5,0	-7,4	2,8	2,8	-6,7	-6,4	-0,3	-0,3
Italia	11,60	13,9	2,29	2,34	11,09	13,0	2,34	2,0	-4,5	-6,1	2,0	2,0	-5,2	-5,8	0,7	0,7
Nord	9,19	11,5	2,19	2,28	8,62	10,4	2,28	4,0	-6,2	-9,5	4,0	4,0	-4,8	-6,1	1,4	1,4
Centro	12,68	14,3	2,43	2,43	11,91	13,4	2,43	-0,1	-6,1	-5,8	-0,1	-0,1	-5,1	-5,9	0,9	0,9
Sud e Isole	14,41	17,0	2,31	2,34	14,11	16,5	2,34	1,3	-2,0	-3,0	1,3	1,3	-5,5	-5,4	-0,1	-0,1

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 2021. 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 e nelle persone con più di 75 anni; si riscontra una maggiore prevalenza d'uso nelle donne rispetto agli uomini (32,7% vs 26,7%) con le maggiori differenze nella popolazione con età compresa tra i 35 e i 54 anni probabilmente dovuto all'utilizzo degli antibiotici nel trattamento della cistite nelle donne.

Oltre il 42% degli utilizzatori riceve una sola prescrizione nell'anno. Gli utilizzatori ricevono in media 14,1 dosi all'anno con un costo per utilizzatore di 25,7 euro.

In analogia ai consumi, si osserva una maggior prevalenza d'uso nelle Regioni del Sud (37,3%) e del Centro Italia (31,1%) rispetto a quelle del Nord (23,3%); al Sud si rileva anche un maggior numero di DDD per utilizzatore (Sud: 14,5 DDD vs Centro: 14,1 e Nord: 13,7 DDD) e un costo per utilizzatore più elevato rispetto al Centro e al Nord (28,5 euro al Sud e 26,2 euro al Centro rispetto al 22,1% del Nord; Tabella 3.4.1c).

Figura 3.4.2b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 di antibiotici per uso sistemico in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

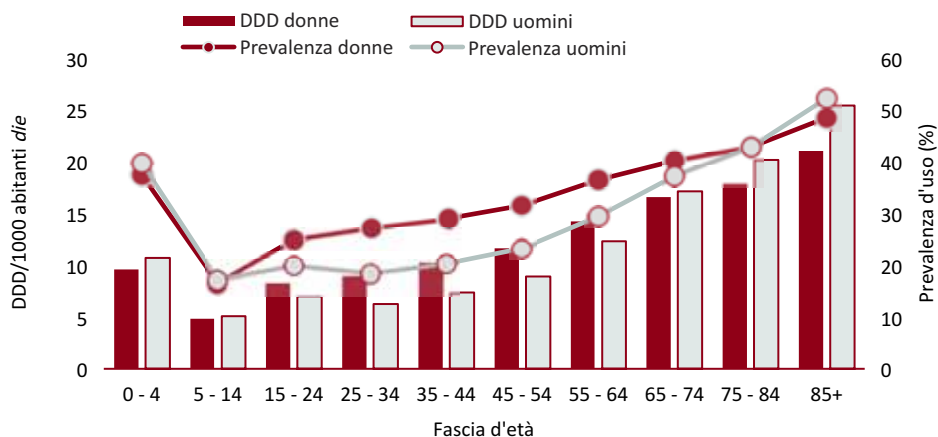


Tabella 3.4.2c Esposizione e durata di terapia di antibiotici per uso sistemico per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)			Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine	totale					
Piemonte	22,7	28,4	25,6	55	21,8	13,2	10,0	42,9
Valle d'Aosta	19,0	24,6	21,9	55	21,7	13,7	10,0	40,2
Lombardia	20,9	25,8	23,4	52	22,7	14,0	10,0	40,1
PA Bolzano	13,8	17,8	15,8	49	18,6	11,8	8,0	52,1
PA Trento	21,4	27,1	24,3	51	21,4	13,7	10,0	41,1
Veneto	19,1	24,2	21,7	53	21,7	13,5	10,0	43,3
Friuli VG	18,1	23,9	21,1	55	22,3	15,1	12,0	34,0
Liguria	21,7	26,7	24,3	58	23,7	13,1	10,0	41,8
Emilia R.	21,7	27,4	24,6	53	20,3	13,0	9,0	44,8
Toscana	24,9	30,6	27,8	56	22,3	13,2	8,0	50,4
Umbria	30,1	36,8	33,6	56	25,2	14,4	10,0	40,1
Marche	30,9	37,1	34,1	54	25,5	13,6	10,0	42,7
Lazio	28,7	35,9	32,5	55	28,4	14,5	10,0	38,9
Abruzzo	34,1	41,1	37,7	54	25,5	13,8	10,0	44,2
Molise	33,9	40,7	37,4	56	26,9	13,7	10,0	42,3
Campania	36,2	43,3	39,8	53	32,6	15,3	10,0	36,0
Puglia	35,7	42,7	39,3	54	27,2	14,1	10,0	42,2
Basilicata	34,0	41,3	37,7	55	25,7	14,0	10,0	41,8
Calabria	33,6	39,0	36,3	57	31,2	15,0	10,0	39,0
Sicilia	33,7	40,0	36,9	55	25,2	13,8	10,0	44,4
Sardegna	25,0	31,7	28,4	54	23,4	13,4	10,0	46,3
Italia	26,5	32,4	29,5	54	25,7	14,1	10,0	42,0
Nord	20,6	25,8	23,3	53	22,1	13,7	10,0	42,3
Centro	27,7	34,2	31,1	55	26,2	14,1	10,0	43,0
Sud e Isole	33,9	40,5	37,3	54	28,5	14,5	10,0	41,2

Key message

- In tutte le Regioni si osserva un **trend in riduzione dei consumi**, con variazioni più importanti in Veneto (-11,1%), in Lombardia (-10,8%) e in Piemonte (-10,5%). A livello nazionale i consumi hanno registrato una riduzione del -6,1%. 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. Sarà necessario continuare a monitorare l'appropriatezza prescrittiva applicando indicatori di qualità della prescrizione. Nel 2020 è stato riscontrato un peggioramento dell'indicatore che valuta il ricorso di antibiotici ad ampio spettro rispetto al consumo di antibiotici a spettro ristretto (Rapporto OsMed. L'Uso degli antibiotici in Italia. Anno 2020). 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.
- Sebbene considerando i consumi complessivi SSN (assistenza convenzionata e acquisti diretti) si osservi una riduzione nell'uso dell'azitromicina, valutando la sola assistenza convenzionata si evidenzia un incremento dei consumi (+1,7%; cfr Tabella 3.10). Si ricorda che la scheda informativa pubblicata da AIFA il 9 aprile 2020 in ambito Covid-19 aveva stabilito l'uso di azitromicina al di fuori delle indicazioni registrate esclusivamente nell'ambito di studi clinici randomizzati o in caso di sovraesposizioni batteriche.
- Si continua a registrare **l'incremento nell'utilizzo dell'associazione di una cefalosporina di III generazione con un inibitore delle beta-lattamasi, ceftadima/avibactam**, indicata per la terapia delle infezioni causate da microrganismi MDR e appartenente al gruppo Reserve, secondo la classificazione AWaRe dell'OMS, pertanto dovrebbero essere utilizzati in ultima istanza e solo nei casi più gravi. Questo elemento rappresenta ancora una volta la necessità di un monitoraggio di appropriatezza clinica degli antibiotici, in particolare quelli di ultima generazione.
- 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. A tale riguardo, in considerazione della ormai avviata funzione del Fascicolo Sanitario Elettronico, appare utile e necessario un più attento monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva sul territorio con la creazione di reti locali e nazionali per la valutazione dei parametri che indichino l'evidenza di un processo infettivo necessitante terapia.

Bibliografia di riferimento

- European Centre for Disease Prevention and Control. Giornata europea degli antibiotici. Un'iniziativa europea per la salute. Scheda informativa per esperti.

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

Inquadramento epidemiologico

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. 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 le stime dell'OMS alla fine del 2020 37,7 milioni persone hanno un'infezione da HIV, e oltre due terzi delle quali (25,4 milioni) vive nelle regioni africane. L'HIV continua ad essere uno dei principali problemi di salute pubblica a livello globale, responsabile finora di circa 36,3 milioni di morti. Non esiste una cura per l'infezione da HIV. Tuttavia, con l'aumento dell'accesso all'efficace prevenzione, diagnosi, trattamento e cura dell'HIV, anche per le infezioni opportunistiche, l'infezione da HIV è diventata una condizione di salute cronica gestibile. In Italia, secondo l'analisi dei dati che originano dalla sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, nel 2020, sono state segnalate 1303 nuove diagnosi di infezione da HIV, pari ad un'incidenza di 2,2 nuovi casi per 100.000 residenti e più di 1/3 delle persone con nuova diagnosi HIV scopre di essere HIV positivo a causa della presenza di sintomi o patologie correlate all'HIV. L'incidenza di nuove diagnosi di HIV è in continua diminuzione dal 2012 mentre il numero di decessi in persone con AIDS rimane stabile. Nel 2020, le incidenze più alte sono state registrate in Valle d'Aosta, Liguria, Provincia Autonoma di Trento e Lazio. Nel 79,9% dei casi le persone che hanno scoperto di essere HIV positive nel 2020 sono maschi. L'età mediana è di 40 anni per entrambi i sessi e l'incidenza più alta si riscontra nelle fasce d'età 25-29 anni (5,5 nuovi casi ogni 100.000 residenti) e 30-39 anni (5,2 nuovi casi ogni 100.000 residenti). I dati indicano inoltre che l'incidenza dei nuovi casi osservata in Italia è inferiore rispetto all'incidenza media osservata tra le nazioni dell'Unione Europea (3,3 nuovi casi per 100.000) e che, dal 2018, si sta osservando una diminuzione dei casi per tutte le modalità di trasmissione.

Dati nazionali di consumo e spesa

Nel 2021 la spesa *pro capite* dei farmaci antivirali anti-HIV è stata pari a 10,4 euro, registrando una riduzione rispetto all'anno precedente del 6,5%: tale andamento è stato determinato da un decremento dei consumi (-10,4%) a fronte di un incremento del costo medio per DDD (+4,7%) (Tabella e Figura 3.4.2a). In generale, rispetto al 2014 la spesa di questa categoria di farmaci ha fatto registrare una riduzione del 14% e un tasso di decrescita medio annuo (CAGR) del 2,1%. Il costo medio per DDD ha mostrato dal 2018 un trend decrescente ed è stato pari nel 2021 a 10,9 euro.

Il consumo complessivo di questa categoria di farmaci è stato pari a 2,6 DDD per 1000 abitanti *die*, in riduzione del 10,4% rispetto all'anno precedente, e con un tasso di crescita medio annuo (CAGR) dello 0,3% nel periodo 2014-2021.

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, con una riduzione del 4,3% rispetto al 2020 e un tasso di crescita medio annuo (CAGR) rispetto al 2014 dell'82,5%; sia i consumi sia il costo medio DDD questi farmaci osservano una riduzione rispetto al 2020, rispettivamente dell'1,2% e del 2,9%.

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 1,0 DDD per 1000 abitanti *die*, nonostante in riduzione (-14,4%) rispetto all'anno precedente, a cui corrisponde una spesa *pro capite* di 0,86 euro, in diminuzione rispetto al 2020 del 24,6%. Tutti i sotto-gruppi registrano riduzioni sia nella spesa che nei consumi ad eccezione dei regimi coformulati 1 inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico (NNRTI) 1 inibitore delle integrasi (INSTI) e dei regimi coformulati 1 inibitore della trascrittasi inversa nucleosidico/ nucleotidico (NRTI) e 1 inibitore delle integrasi (INSTI).

La combinazione bictegravir/emtricitabina/ tenofovir alafenamide, con 1,81 euro *pro capite*, si colloca al primo posto tra i principi attivi della categoria a maggior spesa (Tabella 3.4.2a). Tale combinazione (+35,5%) è l'unica, insieme all'associazione dolutegravir/rilpivirina (+68,6%), a registrare un incremento della spesa, rispetto all'anno precedente. Segue in ordine di spesa la combinazione emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide con 1,52 euro *pro capite* e in riduzione del 12,8%.

La spesa *pro capite* regionale (Tabella 3.4.2.b) registra un'ampia variabilità nel 2021, oscillando da un valore minimo di 2,81 euro del Molise (-14,7% rispetto al 2020), a un massimo di 17,07 euro della Lombardia (-3,5% rispetto al 2020); quest'ultima, insieme al Lazio, sono le Regioni con un numero di dosi e un costo superiori alla media nazionale. Al contrario, tutte le Regioni del sud, ad eccezione di Abruzzo, presentano consumi e costo medio per DDD inferiori alla media nazionale. Tutte le Regioni, ad eccezione della Valle d'Aosta e Emilia Romagna, fanno osservare una riduzione della spesa, con i maggiori decrementi nella PA di Bolzano (-29,7%), in Basilicata (-28,4%) e in Molise (-14,7%). Anche i consumi sono in riduzione in tutte le Regioni, ad eccezione del Molise, e le maggiori variazioni si osservano nella PA di Bolzano (-32,3%), in Toscana (-25,3%) e in Calabria (-23,9%).

Figura 3.4.2a Antivirali anti-HIV, andamento temporale 2014-2021 della spesa *pro capite* e del costo medio per giornata di terapia

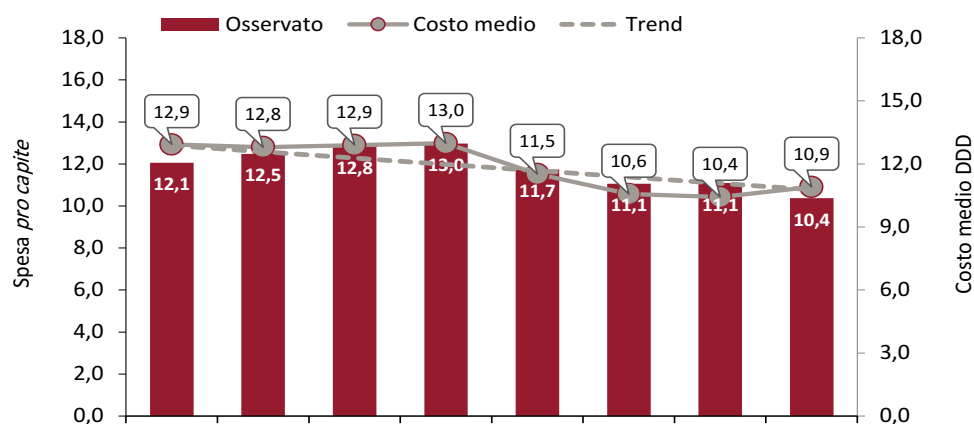


Tabella 3.4.2a Antivirali anti-HIV, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Regimi coformulati (2 NRTI + 1 INSTI)	3,15	-4,3	82,5	0,4	-1,2	88,9	20,93	-2,9
Regimi coformulati (2 NRTI + 1NNRTI)	1,75	-12,4	-1,9	0,3	-10,0	0,5	18,09	-2,5
INSTI	1,43	-32,6	6,4	0,3	-30,0	9,0	13,20	-3,4
Regimi coformulati (1 NNRTI + 1 INSTI)	1,08	>100	-	0,2	>100	-	16,60	0,0
NRTI	0,86	-24,6	-23,0	1,0	-14,4	-3,4	2,36	-11,7
Regimi coformulati (2NRTI + 1 IP)	0,82	-2,5	-	0,1	-2,2	-	21,85	0,0
IPS	0,56	-36,4	-20,8	0,2	-39,6	-16,1	8,81	5,5
Regimi coformulati (1 NRTI + 1 INSTI)	0,44	68,6	-	0,1	69,1	-	18,31	0,0
NNRTI	0,18	-20,9	-15,2	0,1	-20,4	-11,2	4,82	-0,3
Altri antivirali anti-HIV	0,09	-19,9	-14,5	0,0	-20,2	-11,7	34,17	0,6
Antivirali anti-HIV	10,37	-6,5	-2,1	2,6	-10,4	0,3	10,91	4,7
bictegravir/emtricitabina/ tenofovir alafenamide	1,81	35,5	-	0,2	35,9	-	19,96	0,0
emtricitabina/rilpivirina/ tenofovir alafenamide	1,52	-12,8	-	0,2	-12,6	-	19,96	0,0
dolutegravir/lamivudina	1,08	>100	-	0,2	>100	-	16,60	0,0
dolutegravir/abacavir/ lamivudina	1,05	-23,1	-	0,1	-22,9	-	21,48	0,0
dolutegravir	0,95	-37,7	95,0	0,2	-37,5	95,2	16,42	0,0
cobicistat/darunavir/ emtricitabina/tenofovir alafenamide	0,82	-2,5	-	0,1	-2,2	-	21,85	0,0
emtricitabina/tenofovir alafenamide	0,51	-25,7	-	0,1	-25,5	-	11,29	0,0
raltegravir	0,48	-19,5	-8,8	0,1	-18,9	-2,1	9,51	-0,5
dolutegravir/rilpivirina	0,44	68,6	-	0,1	69,1	-	18,31	0,0
darunavir/cobicistat	0,41	-22,1	-	0,1	-21,9	-	12,25	0,0

Tabella 3.4.2b Antivirali anti-HIV, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	11,61	2,7	11,74		10,08	2,3	12,09		-13,2	-15,5	3,0		-1,4	0,2	-1,5	
Valle d'Aosta	6,34	1,8	9,38		7,41	1,8	11,07		16,9	-0,7	18,1		4,3	6,4	-2,0	
Lombardia	17,69	4,1	11,84		17,07	3,8	12,31		-3,5	-7,0	4,0		-2,1	-1,1	-1,0	
PA Bolzano	8,42	1,9	12,36		5,92	1,3	12,86		-29,7	-32,3	4,1		-3,4	-4,2	0,8	
PA Trento	8,67	2,0	11,74		8,02	1,8	12,31		-7,5	-11,5	4,8		0,1	1,2	-1,2	
Veneto	9,39	2,9	8,98		8,89	2,5	9,65		-5,4	-11,7	7,5		-2,3	0,1	-2,5	
Friuli VG	7,62	2,3	9,25		7,35	2,1	9,59		-3,6	-6,9	3,7		0,0	3,4	-3,3	
Liguria	10,96	2,4	12,45		10,63	2,2	13,48		-3,0	-10,2	8,3		-1,5	-1,0	-0,4	
Emilia R.	12,50	4,4	7,81		12,67	4,2	8,30		1,3	-4,5	6,3		-3,5	1,2	-4,7	
Toscana	13,49	3,4	10,86		12,08	2,5	13,05		-10,4	-25,3	20,2		-0,6	0,3	-0,9	
Umbria	10,47	2,1	13,67		10,20	2,0	13,72		-2,6	-2,7	0,4		-0,1	-0,3	0,2	
Marche	10,85	2,6	11,49		9,69	2,3	11,42		-10,7	-9,9	-0,6		-1,6	0,7	-2,3	
Lazio	14,04	3,4	11,41		12,55	2,9	11,92		-10,6	-14,2	4,5		-2,7	-1,0	-1,7	
Abruzzo	8,03	1,9	11,39		7,23	1,8	11,04		-10,0	-6,9	-3,1		0,5	3,4	-2,8	
Molise	3,29	0,9	9,51		2,81	1,0	8,02		-14,7	1,5	-15,7		-2,2	4,1	-6,1	
Campania	6,51	2,0	8,82		6,08	1,9	8,56		-6,6	-3,6	-2,9		-2,7	2,8	-5,4	
Puglia	7,18	2,2	8,75		7,10	2,2	8,88		-1,2	-2,3	1,5		-3,5	1,7	-5,1	
Basilicata	4,91	1,2	11,52		3,52	1,1	8,79		-28,4	-5,9	-23,7		-2,5	2,7	-5,0	
Calabria	3,80	1,2	8,31		3,53	1,0	10,17		-7,2	-23,9	22,3		-3,1	0,3	-3,5	
Sicilia	7,05	1,8	10,67		6,32	1,6	10,61		-10,4	-9,6	-0,5		-0,9	2,0	-2,9	
Sardegna	10,06	3,4	8,14		9,33	2,7	9,40		-7,3	-19,5	15,5		-5,3	-0,2	-5,0	
Italia	11,09	2,9	10,42		10,37	2,6	10,91		-6,5	-10,4	4,7		-2,1	0,3	-2,4	
Nord	13,17	3,4	10,52		12,55	3,1	11,01		-4,7	-8,7	4,7		-2,1	-0,1	-2,0	
Centro	13,18	3,2	11,34		11,85	2,6	12,32		-10,1	-17,0	8,6		-1,7	-0,4	-1,4	
Sud e Isole	6,83	2,0	9,29		6,33	1,8	9,42		-7,2	-8,3	1,4		-2,6	1,9	-4,4	

Key message

- L'utilizzo di **regimi antiretrovirali co-formulati** rappresenta la principale voce di spesa e consumo all'interno della classe degli antiretrovirali. Tale dato conferma la necessità per queste terapie di combinare l'efficacia e la tollerabilità alle esigenze di semplificazione del
- La **spesa pro capite regionale registra un'ampia variabilità nel 2021**, oscillando da un valore minimo di 2,81 euro del Molise a un massimo di 17,07 euro della Lombardia; quest'ultima, insieme al Lazio, 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. Tuttavia, appare utile che si avviino processi di informatizzazione in anonimato dei pazienti sottoposti a terapie antiretrovirali non solo per una migliore definizione e valutazione dell'andamento dell'infezione, ma anche per un più accurato sistema di controllo degli esiti terapeutici.

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

Inquadramento epidemiologico

In Italia la strategia vaccinale viene regolata dal Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV), e dal relativo calendario vaccinale, con lo scopo di armonizzare le strategie vaccinali in atto nel Paese, al fine di garantire all'intera popolazione i pieni benefici derivanti dalla vaccinazione, intesa sia come strumento di protezione individuale che di prevenzione collettiva. Le coperture vaccinali (CV) rappresentano l'indicatore per eccellenza delle strategie vaccinali, poiché forniscono informazioni in merito alla loro reale implementazione sul territorio e sull'efficienza del sistema vaccinale. In Italia le coperture vengono monitorate annualmente e da un'indagine condotta alla fine del primo semestre 2020 si rileva una diminuzione delle attività di vaccinazione in quasi tutte le aziende sanitarie locali. Nel ciclo primario, si osserva un calo non trascurabile con valori ben al di sotto della soglia che garantisce l'immunità di gregge. Al 31 dicembre 2020 indicano, ad esempio, che la copertura nazionale a 24 mesi (relativa ai bambini nati nel 2018) nei confronti della polio (usata come proxy per le vaccinazioni contenute nell'esavalente) scende al 94,02% diminuendo di quasi un punto percentuale rispetto al 2019. Ad eccezione delle CV per rotavirus (introdotta in tutti i nuovi nati a partire dalla coorte 2018) che registrano un miglioramento nel 2020 (+36,65%), si rileva un peggioramento degli indicatori per le vaccinazioni di morbillo, varicella, meningococco B e vaccinazione anti-pneumococcica. Un *trend* generale negativo è confermato anche dalle coperture vaccinali nazionali a 36 mesi. Questo dato è utile soprattutto per monitorare la quota di bambini vaccinati in ritardo, cioè che erano inadempienti alla rilevazione vaccinale dell'anno precedente e che sono stati recuperati, se pur, appunto, in ritardo. Si ritiene opportuno sottolineare che l'effettuazione delle vaccinazioni in ritardo, rispetto ai tempi previsti dal calendario vaccinale, espone questi bambini ad un inutile rischio di malattie infettive, più frequenti e gravi nei primissimi anni di vita. Le coperture a 36 mesi mostrano valori più alti rispetto a quelle rilevate nell'anno precedente per la medesima coorte di nascita. Per quanto riguarda le coperture vaccinali effettuate nell'adolescenza, la rilevazione è stata fatta sia su una coorte di sedicenni che di diciottenni e soprattutto in quest'ultima fascia d'età si conferma un notevole peggioramento delle coperture vaccinali, in contrasto con la tendenza al miglioramento che si era riscontrata negli ultimi anni per quanto riguarda l'anti-difterica (quinta dose) che nei sedicenni diminuisce dello 8,38% rispetto al 2019.

Dati nazionali di consumo e spesa

La spesa per vaccini è più che raddoppiata dal 2014 al 2021, passando da 4,8 a 10,5 euro *pro capite*. Differentemente dal 2020, nel 2021 si assiste ad un incremento della spesa per vaccini, con una variazione, rispetto al 2020, dell'11,8%. Analogamente, il costo medio DDD, dopo la riduzione del 2020, ha registrato un nuovo incremento nel 2021, del 6,6% rispetto al 2020 (Figura 3.4.3a e Tabella 3.4.3a).

Il vaccino antinfluenzale rappresenta la prima voce di spesa di questa categoria costituendo quasi il 30% del totale, attestandosi nel 2021 a 3,10 euro *pro capite* in aumento del 100,9% rispetto all'anno precedente, con incremento medio annuale (CAGR)

del 25,2% nel periodo 2014-2021. Segue nella spesa il vaccino per lo pneumococco polisaccaridico coniugato che nel 2021 ha registrato un decremento rispetto all'anno precedente del 24,1% (l'anno scorso era la prima voce di spesa) portando la spesa ad un valore *pro capite* di 1,79 euro.

La quasi totalità della spesa per il vaccino per lo pneumococco polisaccaridico coniugato (1,75 euro *pro capite*) è rappresentata dal vaccino coniugato 13valente (PCV13), che registra una riduzione della spesa del 24,5% e dei consumi del 20,8%. Tale vaccino è 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.

Sebbene con livelli di spesa e consumo molto più bassi rispetto al vaccino per lo pneumococco polisaccaridico coniugato, si osserva, invece, un incremento sia nella spesa (+11,6%) sia nei consumi (16,9%) del vaccino per lo pneumococco 23, somministrabile dai 2 anni di età.

Dopo il vaccino per lo pneumococco polisaccaridico coniugato, seguono, con 1,50 euro *pro capite* il vaccino per il meningococco B e con 1,19 euro *pro capite* il vaccino per il papilloma virus (Tabella 3.4.3a). Mentre i primi continuano ad osservare una contrazione del 7,7% della spesa, il vaccino per il papilloma virus è in aumento del 22,4%. 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. Il vaccino MPRV, quarto in ordine di spesa con 0,57 euro *pro capite*, registra un incremento del 18,1% nella spesa e del 15,7% nei consumi, mentre si continua ad osservare un decremento della spesa e dei consumi del vaccino MPR (rispettivamente del -24,5% e del -21,3%).

Tra le categorie a maggior spesa si rileva una contrazione del vaccino esavalente (difterite/tetano/pertosse/haemophilus influenzae B/poliomielite/epatite B; -18,5%) del vaccino attenuato per il rotavirus (-3,0%) e del vaccino DTP (difterite/tetano/pertosse; -3,7%). È, inoltre, da evidenziare la riduzione della spesa per il vaccino per il virus varicella zoster vivo attenuato (-15,1%), probabilmente dovuto all'ingresso nel mercato nel 2021 del vaccino per il virus varicella zoster ricombinante adiuvato.

Le Regioni del Sud con 11,08 euro *pro capite* e un aumento del 18,2% rispetto all'anno precedente sono l'area geografica a maggior spesa, mentre le Regioni del Nord e del Centro hanno valori abbastanza simili (10,41 e 9,96 euro *pro capite* rispettivamente) (Tabella 3.4.3b). Si nota come per le Regioni del Nord e del Sud si registri un forte incremento rispetto all'anno precedente (rispettivamente del +13,4% e +18,2%) mentre

nelle Regioni del Centro si osservi un decremento dell'1,5%. L'Emilia Romagna è la Regione con la spesa più elevata (12,38 euro *pro capite*), seguita dalla Sicilia con 12,07 euro e dalla Puglia con 12,05 euro. L'Emilia Romagna (30,5%) è anche una delle Regioni con il maggior incremento rispetto all'anno precedente, insieme a Molise (+41,7%), Friuli Venezia Giulia (39,9%) e Valle d'Aosta (38,9%). La Lombardia, PA di Bolzano, PA di Trento, Veneto, Emilia Romagna, Lazio, Campania e Sicilia hanno il consumo e il costo medio per DDD superiori alla media nazionale, mentre Piemonte, Liguria, Valle d'Aosta, Toscana, Basilicata e Sardegna e Calabria mostrano per entrambi gli indicatori valori inferiori alla media nazionale (Tabella 3.4.3b).

Figura 3.4.3a Vaccini, andamento temporale 2014-2021 della spesa *pro capite* e del costo medio per giornata di terapia

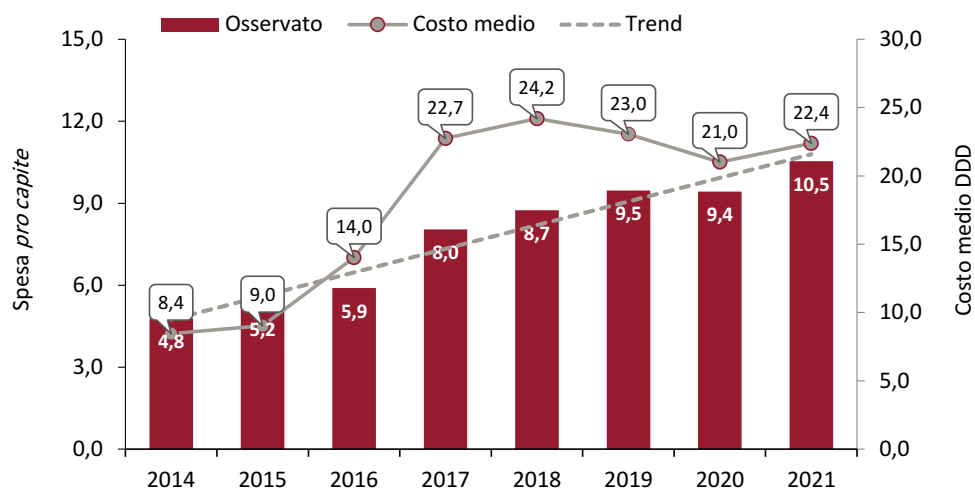


Tabella 3.4.3a Vaccini, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 *ab die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 <i>ab die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Vaccino antinfluenzale	3,10	100,9	25,2	0,8	10,9	-6,0	11,07	81,7
Vaccino per lo pneumococco polisaccaridico coniugato	1,79	-24,1	3,9	0,1	-20,2	3,4	48,21	-4,7
Vaccino per il meningococco B	1,50	-7,7	54,6	0,1	-6,8	54,7	62,29	-0,7
Vaccino per il papilloma virus	1,19	22,4	17,7	0,0	23,1	9,8	69,26	-0,2
Vaccino MPRV (morbillo/parotite/rosolia/varicella)	0,57	18,1	17,9	0,0	15,7	20,1	46,80	2,4
Vaccino esavalente (difterite/tetano/pertosse/Haemophilus Influenzae B/poliomielite/epatite B)	0,56	-18,5	-10,8	0,1	-9,5	-2,8	29,43	-9,6
Vaccino per il meningococco tetraivalente coniugato	0,40	2,9	33,0	0,0	6,7	37,2	29,78	-3,3
Vaccino tetraivalente (difterite/tetano/pertosse/poliomielite)	0,33	20,5	11,7	0,0	24,5	11,3	18,71	-2,9
Vaccino attenuato per il rotavirus	0,29	-3,0	27,0	0,0	11,3	35,9	22,91	-12,6
Vaccino per il virus varicella Zoster vivo attenuato	0,18	-15,1	164,4	0,0	-15,8	160,6	96,67	1,0
Vaccino per lo pneumococco 23	0,15	11,6	37,7	0,0	16,9	32,2	21,36	-4,3
Vaccino DTP (difterite/tetano/pertosse)	0,11	-3,7	1,5	0,0	1,5	2,5	13,04	-4,9
Vaccino per il virus varicella vivo attenuato	0,09	2,5	-3,4	0,0	4,1	-1,9	32,36	-1,2
Vaccino per il virus varicella Zoster ricombinante adiuvato	0,08	-	-	0,0	-	-	288,15	-
Vaccino per l'epatite B	0,04	-4,1	-2,4	0,0	6,1	-2,6	16,55	-9,4
Vaccino MPR (morbillo/parotite/rosolia)	0,03	-24,5	-17,8	0,0	-21,3	-16,7	9,07	-3,8
Vaccino per il meningococco c coniugato	0,03	-4,1	-15,2	0,0	-16,4	-16,8	11,45	15,0
Vaccino per l'epatite A	0,03	-32,8	-8,8	0,0	-28,9	-6,1	16,64	-5,2
Vaccino per l'encefalite	0,03	-40,3	19,2	0,0	-38,8	20,1	36,78	-2,2
Vaccino dt (difterite/tetano)	0,01	-3,0	-7,8	0,0	-11,7	-15,8	4,69	10,2
Vaccino per il tetano	0,01	3,3	-9,8	0,0	-4,7	-17,5	4,33	8,6
Vaccino per l'Haemophilus Influenzae B	<0,005	-18,4	12,4	0,0	-20,4	8,8	14,72	2,8
Vaccino per la febbre gialla	<0,005	4,7	-11,8	0,0	-2,2	-16,1	18,34	7,3
Vaccino per il tifo	<0,005	-10,1	-15,3	0,0	15,4	-10,9	2,58	-21,9
Vaccino per l'epatite A e B	<0,005	-47,2	-12,8	0,0	-46,3	3,6	30,81	-1,4
Vaccino poliomieltico inattivato	<0,005	-30,6	-9,5	0,0	-31,4	-12,4	7,71	1,5
Vaccino rabbico	<0,005	-50,4	-6,5	0,0	-49,5	-15,0	49,50	-1,5

segue

Sottogruppi e sostanze		Spesa pro capite	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Vaccino per il colera		<0,005	584,7	-19,7	0,0	580,6	-22,4	25,50	0,9
Vaccino trivalente (difterite/tetano/poliomielite)		<0,005	-64,2	-29,9	0,0	-64,1	-32,2	12,85	0,0
Vaccini		10,54	11,8	11,9	1,3	5,1	-2,6	22,39	6,6
vaccino pneumococco predicalente		1,75	-24,5	3,6	0,1	-20,8	2,9	48,93	-4,5
vaccino antinfluenzale da virus inattivato, antigene di superficie, adiuvato		1,52	>100	26,9	0,3	29,7	11,1	14,99	>100
vaccino meningococco gruppo B		1,50	-7,7	54,6	0,1	-6,8	54,7	62,29	-0,7
vaccino papillomavirus umano (tipi umani 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)		1,19	22,5	-	0,0	23,0	-	69,31	-0,2
vaccino antinfluenzale tetravalente da virus inattivato, splitato		0,99	11,5	>100	0,4	-5,4	>100	7,35	18,2
vaccino del morbillo della parotite della rosolia e della varicella		0,57	18,1	17,9	0,0	15,7	20,1	46,80	2,4
vaccino difterico/epatitico B ricombinante/ Haemofilus influenzae B coniugato e adiuvato/ pertossico acellulare/poliomielitico inattivato/ tetanico		0,56	-18,5	-10,8	0,1	-9,5	-2,8	29,43	-9,6
vaccino difterico/pertossico/poliomielitico/ tetanico		0,33	20,5	11,7	0,0	24,5	11,3	18,71	-2,9
vaccino meningococco ACWY coniugato al tossioide tetanico		0,30	5,3	38,8	0,0	9,1	43,2	29,44	-3,3
vaccino antinfluenzale tetravalente da virus inattivato, antigene di superficie		0,21	90,8	-	0,1	86,7	-	7,59	2,5

Tabella 3.4.3b Vaccini, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD
Piemonte	6,87	1,0	19,24	20,38	7,19	1,0	20,38	20,38	4,8	-0,8	5,9	5,9	9,8	4,1	5,5	5,5
Valle d'Aosta	6,12	1,0	16,74	21,64	8,50	1,1	21,64	21,64	38,9	7,7	29,3	29,3	10,7	5,4	5,0	5,0
Lombardia	9,89	1,1	24,51	23,14	10,68	1,3	23,14	23,14	7,9	14,6	-5,6	-5,6	14,7	-11,2	29,2	29,2
PA Bolzano	9,52	1,0	26,93	25,20	10,81	1,2	25,20	25,20	13,6	21,7	-6,4	-6,4	10,7	-11,0	24,4	24,4
PA Trento	11,21	1,4	22,49	23,91	11,89	1,4	23,91	23,91	6,0	0,0	6,3	6,3	12,5	6,9	5,2	5,2
Veneto	10,19	1,3	21,29	23,47	11,03	1,3	23,47	23,47	8,2	-1,6	10,3	10,3	11,3	-1,0	12,4	12,4
Friuli VG	8,41	1,1	20,33	20,38	11,77	1,6	20,38	20,38	39,9	39,9	0,3	0,3	11,6	0,2	11,4	11,4
Liguria	7,45	1,1	18,25	19,63	8,84	1,2	19,63	19,63	18,7	10,7	7,6	7,6	11,6	5,3	5,9	5,9
Emilia R.	9,49	1,3	19,28	22,81	12,38	1,5	22,81	22,81	30,5	10,6	18,3	18,3	15,3	-1,9	17,5	17,5
Toscana	9,68	1,4	18,44	19,84	8,84	1,2	19,84	19,84	-8,6	-14,8	7,6	7,6	15,5	-7,6	25,0	25,0
Umbria	7,99	1,2	17,66	22,96	10,20	1,2	22,96	22,96	27,7	-1,5	30,0	30,0	12,2	4,1	7,8	7,8
Marche	8,16	1,2	18,42	20,78	9,18	1,2	20,78	20,78	12,5	0,0	12,8	12,8	12,3	5,9	6,1	6,1
Lazio	11,27	1,5	21,02	22,72	10,89	1,3	22,72	22,72	-3,4	-10,4	8,1	8,1	13,7	3,7	9,6	9,6
Abruzzo	7,77	1,0	21,68	22,90	9,66	1,2	22,90	22,90	24,3	18,0	5,6	5,6	12,4	3,8	8,2	8,2
Molise	7,58	1,0	21,62	21,06	10,75	1,4	21,06	21,06	41,7	45,9	-2,6	-2,6	11,3	5,3	5,7	5,7
Campania	9,60	1,3	20,49	23,27	11,32	1,3	23,27	23,27	17,9	4,1	13,6	13,6	13,3	2,0	11,0	11,0
Puglia	10,93	1,4	21,13	20,79	12,05	1,6	20,79	20,79	10,3	12,4	-1,6	-1,6	6,6	2,1	4,5	4,5
Basilicata	7,55	0,9	22,67	21,04	9,12	1,2	21,04	21,04	20,7	30,5	-7,2	-7,2	6,7	-0,3	7,1	7,1
Calabria	8,44	1,1	20,34	23,30	10,43	1,2	23,30	23,30	23,5	8,2	14,5	14,5	12,0	-0,1	12,1	12,1
Sicilia	10,04	1,2	22,41	24,79	12,07	1,3	24,79	24,79	20,2	9,0	10,6	10,6	8,4	-2,2	10,8	10,8
Sardegna	6,47	0,9	19,68	20,21	7,86	1,1	20,21	20,21	21,5	18,6	2,7	2,7	9,1	0,9	8,1	8,1
Italia	9,43	1,2	21,01	22,39	10,54	1,3	22,39	22,39	11,8	5,1	6,6	6,6	11,9	-2,6	14,9	14,9
Nord	9,18	1,2	21,59	22,48	10,41	1,3	22,48	22,48	13,4	9,2	4,1	4,1	13,0	-5,2	19,2	19,2
Centro	10,10	1,4	19,66	21,60	9,96	1,3	21,60	21,60	-1,5	-10,1	9,9	9,9	13,9	-0,8	14,8	14,8
Sud e Isole	9,38	1,2	21,17	22,73	11,08	1,3	22,73	22,73	18,2	10,4	7,4	7,4	9,7	0,7	8,9	8,9

Key message

- Il **vaccino antinfluenzale rappresenta la prima voce di spesa** di questa categoria rappresentando il 30% del totale, in aumento del 100,9% rispetto all'anno precedente 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.
- **Differentemente dal 2020, aumenta la spesa per i vaccini a livello nazionale, sebbene si registri ancora una riduzione nella spesa per diversi sotto-gruppi:** vaccino pneumococco polisaccaridico coniugato (-24,1%), vaccino meningococcico B (-7,7%), vaccino esavalente (difterite/tetano/pertosse/haemophilus influenzae B/poliomielite/epatite B; -18,5%), vaccino attenuato per il rotavirus (-3,0%), vaccino per il virus varicella zoster vivo attenuato (-15,1%) e vaccino DTP (difterite/tetano/pertosse; -3,7%)

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

Inquadramento epidemiologico

Il virus dell'epatite C (*Hepatitis C virus*, HCV) viene trasmesso per via parenterale o, meno comunemente, per via sessuale anche da una madre infetta al suo bambino (trasmissione verticale) causando 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. 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. 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 per l'anno 2021 mostrano che sono stati notificati 24 nuovi casi di epatite C acuta, con un'incidenza di 0,05 casi per 100.000 abitanti, confermando in generale, il trend in diminuzione degli ultimi 13 anni. Oltre l'80% dei casi ha una età superiore ai 35 anni e, come negli anni passati, si osserva una maggiore prevalenza di casi tra gli uomini (2/3 nel 2021). Secondo tale rapporto l'esposizione nosocomiale si dimostra sempre il principale fattore di rischio (45,5% dei casi), mentre si osserva un netto calo dei casi (dal 42,1% nel 2020 al 13,6% nel 2021) che riferiscono il ricorso a trattamenti estetici (come manicure, piercing e tatuaggi), fattore di rischio molto rilevante negli anni precedenti. Viceversa, nel 2021 è aumentata nuovamente la percentuale di casi che riporta un'esposizione sessuale, ma per la prima volta negli ultimi 30 anni, non si sono registrati casi in soggetti conviventi con pazienti positivi al virus dell'epatite C. Per quanto riguarda l'aspetto clinico, non si registrano decessi, casi di epatite fulminante o encefalopatie.

Dati nazionali di consumo e spesa

Anche nel 2021 il ricorso ai farmaci antivirali anti-HCV si è notevolmente ridotto: la spesa *pro capite* per questa categoria di farmaci si è attestata a 1,4 euro (-71,9% rispetto al 2020). La riduzione della spesa è associata ad un forte decremento del costo medio per DDD (-67,9%) e ad una riduzione dei consumi più contenuta (-12,1%) (Figura e Tabella 3.4.4a). In generale, nel periodo compreso tra il 2014 e il 2021 questa categoria di farmaci ha fatto registrare un tasso di crescita medio annuo (CAGR) della spesa del 5,5% e un tasso di decrescita dei consumi del 12,1%.

L'associazione glecaprevir/pibrentasvir è il farmaco con la spesa *pro capite* più alta (0,71 euro), sebbene sia in riduzione (-15,7%) rispetto all'anno precedente; anche il costo medio

DDD registra analogia riduzione (-5,0%). Segue nella spesa l'associazione sofosbuvir/velpatasvir con 0,63 euro e una riduzione dell'84,0%, dovuta ad una forte contrazione del costo medio DDD (-83,5%). Tale andamento della spesa e del costo medio si osserva anche per tutti gli altri farmaci della categoria.

La Sardegna con 2,18 euro *pro capite* è la Regione a maggior spesa, seguita dalla Campania (2,02 euro *pro capite*) e dall'Emilia Romagna (1,74 euro *pro capite*); PA di Bolzano e Molise sono invece le Regioni con la spesa più bassa, pari rispettivamente a 0,60 e 0,70 euro (Tabella 3.4.4b). Per tutte le Regioni si osserva una forte riduzione della spesa rispetto all'anno precedente, con variazione massima in Molise (-82,3%) e quella minima in Emilia Romagna (-56,0%).

Figura 3.4.4a Antivirali anti-HCV, andamento temporale 2014-2021 della spesa *pro capite* e del costo medio per giornata di terapia

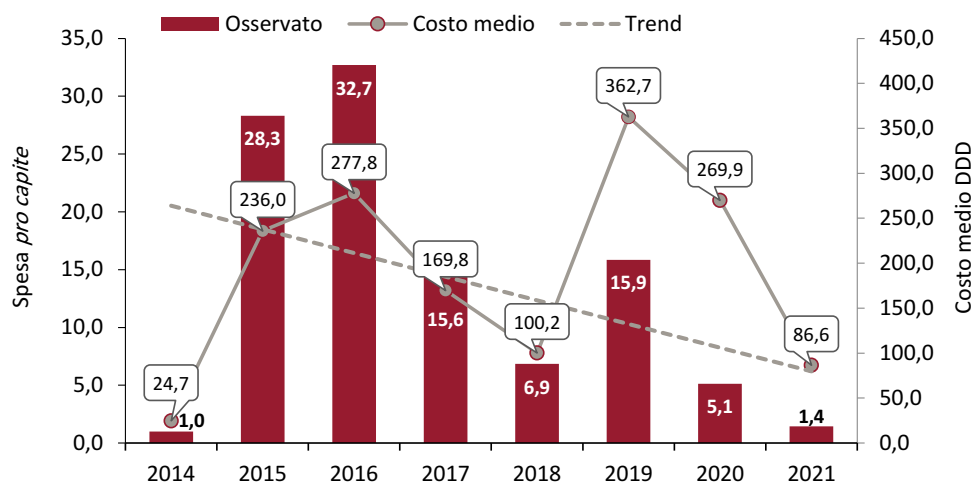


Tabella 3.4.4a Antivirali anti-HCV, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Antivirali anti-HCV in combinazione	1,44	-71,9	-	0,0	-9,7	-	87,34	-68,8
Altri antivirali HCV	<0,005	-58,7	-51,0	0,0	-43,4	-23,6	21,07	-26,8
Antivirali anti-HCV	1,44	-71,9	5,5	0,0	-12,1	-11,8	86,58	-67,9
glecaprevir/pibrentasvir	0,71	-15,7	-	0,0	-11,0	-	107,91	-5,0
sofosbuvir/velpatasvir	0,63	-84,0	-	0,0	-3,0	-	71,64	-83,5
elbasvir/grazoprevir	0,05	-44,8	-	0,0	-44,6	-	77,25	-0,1
sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	0,05	-80,8	-	0,0	-20,0	-	107,92	-75,9
sofosbuvir	<0,005	-64,9	-51,0	0,0	-53,6	-23,6	21,07	-24,1
ledipasvir/sofosbuvir	<0,005	-39,6	-	0,0	-39,4	-	0,04	0,0

Tabella 3.4.4b Antivirali anti-HCV, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	6,40	0,1	293,90		1,61	0,1	87,27		-74,9	-15,2	-70,3		12,0	-8,2	22,1	
Valle d'Aosta	4,82	0,1	235,07		1,25	0,0	94,28		-74,1	-35,4	-59,9		5,8	-13,1	21,6	
Lombardia	5,99	0,1	266,34		1,50	0,0	87,76		-73,2	-18,4	-67,1		10,7	-8,3	20,7	
PA Bolzano	1,99	0,0	202,52		0,60	0,0	80,97		-69,8	-24,2	-60,0		11,9	-9,3	23,3	
PA Trento	7,14	0,1	286,79		1,51	0,0	84,32		-78,8	-27,8	-70,6		33,0	5,6	26,0	
Veneto	4,59	0,0	278,33		1,38	0,0	86,16		-70,0	-2,7	-69,0		6,9	-9,7	18,4	
Friuli VG	6,70	0,1	294,35		1,52	0,0	83,96		-77,3	-20,2	-71,5		14,7	-1,8	16,8	
Liguria	4,40	0,0	264,82		1,18	0,0	87,38		-73,1	-18,2	-67,0		8,0	-9,3	19,1	
Emilia R.	3,95	0,1	192,46		1,74	0,1	90,81		-56,0	-6,6	-52,8		2,6	-12,9	17,8	
Toscana	6,84	0,1	267,95		1,52	0,0	85,27		-77,8	-29,9	-68,2		7,8	-10,2	20,1	
Umbria	4,91	0,0	275,72		1,43	0,0	81,24		-70,8	-0,8	-70,5		12,8	-5,2	19,0	
Marche	4,59	0,0	259,17		1,37	0,0	83,62		-70,1	-7,1	-67,7		8,2	-11,2	21,9	
Lazio	3,85	0,0	277,31		1,08	0,0	88,89		-71,9	-12,2	-67,9		8,0	-13,8	25,3	
Abruzzo	2,79	0,0	214,21		1,05	0,0	88,76		-62,5	-9,3	-58,6		4,3	-14,0	21,2	
Molise	3,98	0,0	287,36		0,70	0,0	92,75		-82,3	-45,1	-67,7		7,2	-18,6	31,7	
Campania	7,52	0,1	304,46		2,02	0,1	86,12		-73,2	-4,9	-71,7		1,0	-16,2	20,6	
Puglia	4,54	0,1	246,94		1,38	0,0	84,42		-69,6	-10,9	-65,8		1,2	-14,7	18,7	
Basilicata	3,84	0,0	263,06		1,18	0,0	91,29		-69,4	-11,6	-65,3		2,5	-14,6	20,0	
Calabria	3,26	0,0	333,03		0,84	0,0	78,14		-74,3	9,7	-76,5		-2,7	-14,0	13,2	
Sicilia	4,15	0,0	284,72		1,08	0,0	82,22		-74,0	-9,0	-71,1		-3,7	-15,9	14,5	
Sardegna	5,79	0,1	279,20		2,18	0,1	89,59		-62,4	17,4	-67,9		15,4	-6,2	23,1	
Italia	5,13	0,1	269,92		1,44	0,0	86,58		-71,9	-12,1	-67,9		5,5	-11,8	19,7	
Nord	5,22	0,1	261,77		1,50	0,0	87,66		-71,3	-14,1	-66,5		8,5	-9,2	19,5	
Centro	4,99	0,1	270,76		1,29	0,0	86,07		-74,2	-18,6	-68,2		8,3	-11,5	22,5	
Sud e Isole	5,09	0,0	282,38		1,46	0,0	85,30		-71,4	-5,0	-69,8		1,1	-14,8	18,6	

Key message

- **Nel 2021 il ricorso ai farmaci antivirali anti-HCV si è notevolmente ridotto**, con una flessione della spesa *pro capite* di oltre il 70% rispetto al 2020, 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 Sardegna e la Campania la spesa è superiore alla media nazionale di oltre il 40%, mentre per la PA di Bolzano e Molise si osservano livelli di spesa inferiori alla media nazionale di oltre il 50%. La variabilità che si registra nell'ambito dei trattamenti rispecchia anche le diverse strategie nell'ambito dello screening.

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

Inquadramento epidemiologico

Le infezioni fungine invasive, con oltre 150 milioni di casi gravi di infezioni fungine e circa 1,7 milioni di decessi all'anno, rappresentano un problema di salute globale associato a gravi conseguenze socioeconomiche. 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; tuttavia anche l'uso eccessivo di antibiotici e il crescente utilizzo di dispositivi medici, come cateteri o valvole cardiache, costituiscono importanti fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni fungine invasive, incluso il ceppo estremamente virulento della *Candida auris*.

Sebbene esistano opzioni farmacologiche per il trattamento antimicotico, tra cui gli azoli, con un'efficacia relativamente elevata e bassa tossicità, negli ultimi anni il loro uso a lungo termine, anche a scopi profilattici, hanno favorito l'acquisizione di resistenza antimicotica con un 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 otto anni si è assistito a una diminuzione media annuale (CAGR -4,3%) della spesa di antimicotici, che sono passati da 3,4 nel 2014 a 2,5 euro *pro capite* nel 2021; rispetto al 2020, è stata registrata una riduzione dell'1,4% (Figura 3.4.5a e Tabella 3.4.5a). I consumi hanno registrato rispetto al 2020 una riduzione dell'1,4% mentre nel periodo 2014-2021 la variazione media annua è stata pari al -4,4%. 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 2021 un valore di 1,39 euro *pro capite*. Tale categoria ha osservato sia una contrazione nei consumi (-2,3%) sia nella spesa (-7,6%) rispetto al 2020. Seguono nella spesa i polieni (0,71 euro *pro capite*), rappresentati esclusivamente dall'amfotericina B, con un forte incremento del 30,2% in confronto all'anno precedente.

Il sottogruppo che registra il maggior decremento dei consumi è quello degli analoghi pirimidinici (-23,2%), che rappresenta anche quello con il maggior costo medio DDD.

Il fluconazolo rappresenta la molecola a maggior consumo (0,4 DDD), seguita dall'itraconazolo (0,2 DDD); invece, la molecola a maggior spesa è rappresentata

dall'amfotericina B (0,71 euro *pro capite*), con una variazione rispetto al 2020 del +30,2%; segue il fluconazolo (0,69 euro *pro capite*) e l'isavuconazolo; mentre la prima registra un decremento rispetto all'anno precedente (-1,9%), la seconda osserva un notevole incremento sia nella spesa che nei consumi (rispettivamente +25,9% e +21,7%).

In quasi tutte le Regioni si registra, rispetto al 2020, una riduzione nella spesa, ad eccezione della Lombardia, Abruzzo, PA di Trento, Campania, Puglia e Veneto. (Tabella 3.4.5b). Le variazioni oscillano tra il -25,6% del Friuli Venezia Giulia e +11,0% della Lombardia.

Nessuna Regione presenta contemporaneamente un consumo e un costo medio per DDD superiore alla media nazionale, mentre Calabria, Sardegna, Puglia, Campania e Sicilia presentano livelli di consumo più elevati e costo per DDD inferiore rispetto alla media nazionale.

Figura 3.4.5a Antimicotici per uso sistemico, andamento temporale 2014-2021 della spesa *pro capite* e del costo medio per giornata di terapia

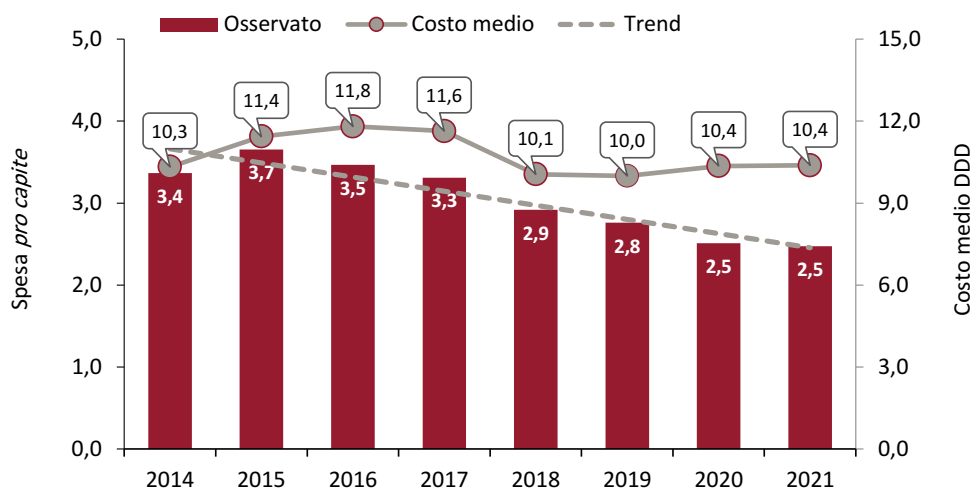


Tabella 3.4.5a Antimicotici per uso sistemico, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Derivati triazolici	1,39	-7,6	-4,0	0,6	-2,3	-4,9	6,19	-5,2
Polieni	0,71	30,2	6,4	0,0	28,5	4,8	100,39	1,6
Echinocandine	0,36	-19,1	-14,3	0,0	10,8	9,9	67,01	-26,8
Derivati imidazolici	0,02	1,2	82,2	0,0	1,3	59,0	9,47	0,1
Analoghi pirimidinici	<0,005	-25,0	-12,1	0,0	-23,2	-11,7	141,46	-2,0
Antimicotici	2,48	-1,4	-4,3	0,7	-1,4	-4,4	10,38	0,2
amfotericina B	0,71	30,2	6,4	0,0	28,5	4,8	100,39	1,6
fluconazolo	0,69	-1,9	-4,6	0,4	-3,1	-4,0	4,84	1,5
isavuconazolo	0,29	25,9	-	0,0	21,7	-	111,34	3,7
posaconazolo	0,19	-44,4	-0,2	0,0	2,1	2,5	32,77	-45,4
itraconazolo	0,18	-4,8	-7,7	0,2	-2,6	-7,6	2,55	-2,0
caspofungin	0,16	-25,6	-18,6	0,0	13,6	13,4	39,27	-34,3
micafungin	0,14	-1,6	0,2	0,0	18,0	1,5	327,89	-16,4
anidulafungina	0,05	-33,8	-19,1	0,0	-5,8	2,2	68,89	-29,5
voriconazolo	0,04	7,9	-28,1	0,0	13,6	3,7	8,93	-4,7
ketoconazolo	0,02	1,2	-	0,0	1,3	-	9,47	0,1

Tabella 3.4.5b Antimicrobici per uso sistemico, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD
Piemonte	2,18	0,6	9,98	9,81	2,10	0,6	9,81	9,81	-3,3	-1,3	-1,7	9,81	-5,9	-3,4	-2,6	9,81
Valle d'Aosta	0,98	0,4	6,03	5,96	0,97	0,4	5,96	5,96	-0,5	1,0	-1,2	5,96	-2,2	-3,9	-1,3	5,96
Lombardia	2,03	0,5	11,63	12,45	2,25	0,5	12,45	12,45	11,0	4,0	7,0	12,45	-2,3	-3,9	1,7	12,45
PA Bolzano	2,28	0,3	19,85	16,47	1,72	0,3	16,47	16,47	-24,5	-8,8	-17,0	16,47	-6,6	-4,5	-2,1	16,47
PA Trento	1,37	0,5	6,92	7,45	1,44	0,5	7,45	7,45	4,7	-2,4	7,6	7,45	-5,7	-3,1	-2,6	7,45
Veneto	2,68	0,6	12,83	13,63	2,72	0,5	13,63	13,63	1,6	-4,1	6,2	13,63	-3,5	-5,0	1,5	13,63
Friuli VG	2,89	0,6	13,69	10,44	2,15	0,6	10,44	10,44	-25,6	-2,2	-23,7	10,44	-4,8	-4,3	-0,5	10,44
Liguria	3,68	0,6	15,65	14,70	3,59	0,7	14,70	14,70	-2,4	4,2	-6,1	14,70	-2,6	-2,9	0,3	14,70
Emilia R.	2,80	0,5	14,01	13,36	2,78	0,6	13,36	13,36	-0,8	4,3	-4,6	13,36	-0,3	-4,0	3,8	13,36
Toscana	2,01	0,5	10,32	9,35	1,83	0,5	9,35	9,35	-8,8	0,9	-9,4	9,35	-7,8	-4,5	-3,4	9,35
Umbria	3,49	0,6	14,92	14,33	3,21	0,6	14,33	14,33	-8,1	-4,1	-3,9	14,33	-7,5	-5,3	-2,4	14,33
Marche	2,30	0,7	8,69	8,69	2,24	0,7	8,69	8,69	-2,4	-2,1	0,0	8,69	-3,6	-4,6	1,0	8,69
Lazio	2,41	0,7	9,91	9,88	2,30	0,6	9,88	9,88	-4,6	-4,0	-0,3	9,88	-6,6	-6,0	-0,7	9,88
Abruzzo	2,78	0,8	10,11	11,25	2,94	0,7	11,25	11,25	5,6	-4,9	11,3	11,25	-0,1	-3,9	4,0	11,25
Molise	1,44	0,6	6,91	5,93	1,21	0,6	5,93	5,93	-16,0	-1,9	-14,2	5,93	-11,5	-6,4	-5,5	5,93
Campania	2,77	0,8	8,97	9,29	2,83	0,8	9,29	9,29	2,2	-1,1	3,6	9,29	-3,4	-3,1	-0,3	9,29
Puglia	2,56	0,8	8,79	9,35	2,60	0,8	9,35	9,35	1,7	-4,1	6,3	9,35	-6,5	-5,3	-1,2	9,35
Basilicata	2,05	0,6	8,98	6,81	1,65	0,7	6,81	6,81	-19,3	6,7	-24,2	6,81	-8,7	-3,8	-5,1	6,81
Calabria	3,80	1,1	9,17	9,35	3,77	1,1	9,35	9,35	-0,9	-2,5	2,0	9,35	-2,0	-3,0	1,0	9,35
Sicilia	2,55	0,9	7,43	7,26	2,34	0,9	7,26	7,26	-8,3	-5,9	-2,3	7,26	-5,9	-5,1	-0,9	7,26
Sardegna	2,92	0,8	9,78	8,99	2,68	0,8	8,99	8,99	-8,5	-0,1	-8,1	8,99	-4,3	-4,7	0,5	8,99
Italia	2,51	0,7	10,36	10,38	2,48	0,7	10,38	10,38	-1,4	-1,4	0,2	10,38	-4,3	-4,4	0,1	10,38
Nord	2,41	0,5	12,31	12,34	2,44	0,5	12,34	12,34	1,0	1,0	0,2	12,34	-3,1	-4,0	1,0	12,34
Centro	2,35	0,6	10,23	9,89	2,21	0,6	9,89	9,89	-5,9	-2,4	-3,3	9,89	-6,7	-5,3	-1,5	9,89
Sud e Isole	2,74	0,9	8,67	8,79	2,69	0,8	8,79	8,79	-2,0	-3,1	1,4	8,79	-4,5	-4,3	-0,2	8,79

Key message

- Complessivamente **la spesa e i consumi di antimicotici si riducono rispetto al 2020**, entrambi dell'1,4% la spesa si è ridotta anche nel periodo 2014-2021 del -27%, con una variazione media annua del 4,3%.
- I **maggiori incrementi nei consumi si registrano per amfotericina B**, che diventa la prima molecola per spesa nella categoria e per l'isavuconazolo, indicato per il trattamento, tra le altre, di una patologia rara, l'aspergillosi invasiva.
- In quasi tutte le Regioni si registra, rispetto al 2020, una **riduzione nella spesa**. Rimane un'**ampia variabilità nella spesa pro capite** che oscilla tra 0,97 euro della Valle d'Aosta e 3,77 della Calabria.
- Sono auspicabili sull'intero territorio nazionale strategie che prevedano nell'ambito dell'*antimicrobialstewardship* l'implementazione dell'*antifungal stewardship*.

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 nel corso del 2021, pari a 2.349,4 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 39,66 euro, determinata prevalentemente dall'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche (32,05 euro *pro capite*), in aumento rispetto all'anno precedente (+4,1%). Il contributo derivante dall'acquisto da parte dell'assistenza farmaceutica convenzionata, al contrario, risulta di minore entità (7,61 euro *pro capite*) (Tabella 3.1). A conferma del trend in aumento osservato negli anni precedenti, nel 2021 il consumo complessivo a carico del SSN per questa categoria di farmaci è stato pari a 140,2 DDD per abitanti *die* (10,7% del totale), in aumento del 2,6% 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-cerebro-vascolari. 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 97,5 euro *pro capite* nella fascia di età superiore ai 75 anni (110,2 euro negli uomini e 88,9 euro nelle donne).

Per quanto riguarda l'assistenza farmaceutica convenzionata, la spesa ha fatto registrare nel 2021 una riduzione rispetto all'anno precedente (-3,9%), insieme a un aumento dei consumi (+1,2%), con uno spostamento della prescrizione verso specialità meno costose (effetto mix: -4,7%) (Tabella 3.9).

Le categorie terapeutiche che determinano il maggiore impatto sulla spesa sono gli antiaggreganti piastrinici (2,96 euro *pro capite*) e gli eparinici (2,47 euro *pro capite*). Si evidenzia come, rispetto all'anno precedente, gli inibitori del fattore della coagulazione Xa (decimo attivato), tra cui apixaban, rivaroxaban e edoxaban, registrino un marcato decremento di spesa (-60,7%) e di consumo (-57,3%), e un ricorso a specialità meno costose (effetto mix del -7,8%), sebbene il valore di spesa di questi farmaci in assistenza convenzionata sia marginale rispetto a quello rilevato per gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche (0,29 euro *pro capite*) stabilmente in crescita dall'immissione in commercio (Tabella 3.9). Anche gli antagonisti della vitamina K (AVK) registrano nel 2021 una contrazione sia dei consumi che della spesa *pro capite* (-17,5%), sebbene quest'ultima si attesti su valori molto più bassi (0,12 euro) rispetto al resto degli anticoagulanti.

L'enoxaparina, l'acido acetilsalilico e il clopidogrel rappresentano le molecole a più alta spesa *pro capite* (rispettivamente 2,21, 1,18 e 1,16 euro, rispettivamente) e costituiscono nell'insieme la principale voce di costo della spesa farmaceutica convenzionata dei farmaci per il sangue e organi emopoietici (59,8%) (Tabella 3.10).

L'enoxaparina è l'unico principio attivo appartenente alla categoria dei farmaci del sangue e degli organi emopoietici tra i primi 30 farmaci a maggiore impatto sulla spesa farmaceutica convenzionata. Essa da sola contribuisce al 29,0% dell'intera spesa per questa categoria (Tabella 3.11). Inoltre, insieme all'acido folico si colloca anche all'interno della lista dei primi 30 principi attivi a maggiore variazione di spesa convenzionata rispetto all'anno precedente, rispettivamente +16,0% e +9,7% (Tabella 3.14). Nessuno tra i principi attivi appartenente alla categoria del sangue e organi emopoietici è presente nella lista dei primi 30 principi attivi a maggior riduzione di spesa e a maggior variazione sul costo per giornata di terapia in regime di assistenza convenzionata (Tabella 3.13 e Tabella 3.15). Tra 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 3.16).

Relativamente agli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, rispetto al 2020, è stato registrato un aumento sia della spesa (+3,4%) che dei consumi (+2,2%) e uno spostamento verso specialità più costose (effetto mix +4,3%) (Tabella 3.18). La categoria terapeutica con impatto di spesa più elevato è quella rappresentata dai fattori della coagulazione del sangue, con una spesa *pro capite* di 7,82 euro, seguita dagli inibitori del fattore Xa (7,48 euro *pro capite*). Tra le categorie terapeutiche più frequentemente utilizzate troviamo gli inibitori del fattore Xa diretto (12,5 DDD) e gli antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina (9,7 DDD). Rivaroxaban è il principio attivo che si colloca al primo posto in termini di spesa *pro capite* (3,03 euro) nell'ambito dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, registrando una riduzione del -1,9% nella spesa e un aumento del 7,7% nei consumi rispetto all'anno precedente (Tabella 3.19). Questo principio attivo si colloca anche tra i primi 30 principi attivi a maggiore spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie (Tabella 3.20), seguito dagli altri due anticoagulanti orali inibitori del Xa, apixaban e edoxaban. Infine, al 26esimo e 27esimo posto della suddetta lista si collocano enoxaparina e octocog alfa, quest'ultimo fattore della coagulazione VIII ricombinante short acting per l'emofilia A.

L'anticorpo monoclonale emicizumab e l'anticoagulante orale edoxaban si collocano rispettivamente all'ottavo (+68,1%) al diciassettesimo posto (+33,8%) nella lista dei primi 30 principi attivi a maggiore variazione di spesa rispetto all'anno precedente acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 3.22), mentre octocog alfa, dabigatran, epoletina alfa e la darbopoietina beta si collocano tra i primi 30 principi attivi a maggior riduzione di spesa rispetto all'anno precedente (Tabella 3.23).

Nella lista dei primi 30 principi attivi per costo medio per giornata di terapia acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche compaiono quattro fattori della coagulazione, con valori che oscillano da un massimo di 1086,7 euro dell'albutrepenonacog alfa a un minimo di 332,5 dell'octocog alfa (Tabella 3.24). Infine, dieci dei primi 30 principi attivi a maggior consumo tra i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche appartengono a questa categoria terapeutica (Tabella 3.25).

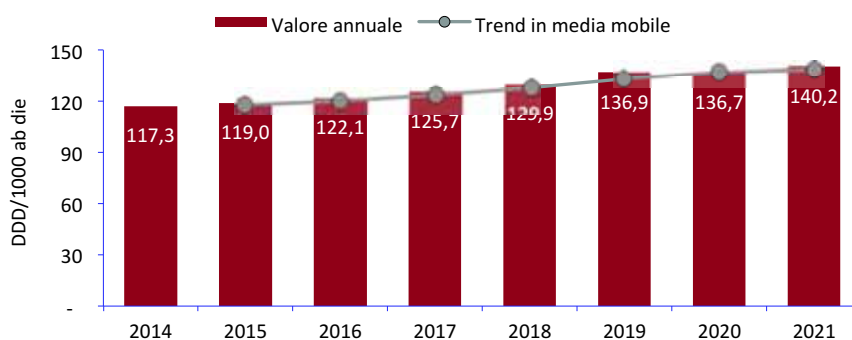
Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzazione di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione. Tali analisi hanno avuto per oggetto i farmaci anticoagulanti, i fattori della coagulazione e i farmaci antiaggreganti (Tabella 3.5.1a e successive).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

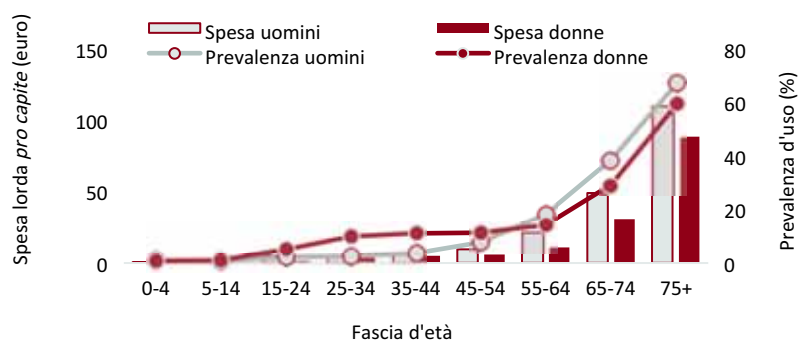
Sangue e organi emopoietici

Spesa pubblica* in milioni di euro (% sul totale)	2.349,4	(10,0)
Δ % 2021-2020		2,6
Range regionale spesa lorda <i>pro capite</i> :	25,3	48,7
DDD/1000 ab die* (% sul totale)	140,2	(10,7)
Δ % 2021-2020		2,6
Range regionale DDD/1000 ab die:	84,4	289,3

* 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 2021 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda <i>pro capite</i>			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	0,8	0,4	0,6	1,5	1,2	1,3
5-14	2,4	0,4	1,4	1,2	1,3	1,3
15-24	5,2	1,5	3,4	4,0	9,6	6,7
25-34	4,9	3,8	4,4	5,7	24,5	14,9
35-44	6,0	5,3	5,7	12,3	30,2	21,2
45-54	9,6	6,0	7,8	39,6	36,1	37,9
55-64	21,3	11,1	16,0	124,1	72,4	97,5
65-74	49,0	30,7	39,4	309,0	201,4	252,2
75+	110,2	88,9	97,5	570,1	466,0	507,9

3.5.1 Anticoagulanti

Inquadramento epidemiologico

Gli anticoagulanti vengono somministrati per via parenterale, come eparina, eparine a basso peso molecolare (EBPM) e fondaparinux, o per via orale come gli antagonisti della vitamina K (AVK; warfarin e acenocumarolo), e nuovi anticoagulanti orali (NAO/DOAC; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Gli anticoagulanti somministrati per via parenterale hanno diverse indicazioni tra cui la profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) e trattamento della trombosi venosa profonda (TVP). Quasi due terzi dei casi di TEV sono isolati in profondità; perciò, sono TVP mentre l'80% sono prossimali. Secondo la Società Europea di Cardiologia l'incidenza del tromboembolismo venoso aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età e tale andamento appare costante nel tempo. Nelle età più giovani le donne risultano più colpite rispetto ai maschi; tuttavia, questo rapporto si inverte negli anziani. Recenti studi sulla popolazione europea hanno riportato l'incidenza di TVP di 70-140 casi/100.000 persone all'anno. Anche soggetti con particolari condizioni quali patologie oncologiche sono a rischio di sviluppare TEV che dipende principalmente dal tipo di patologia pertanto il un tasso di incidenza annuale oscilla tra lo 0,5% e il 20% secondo il tipo di tumore e la zona dell'organismo interessata. La TEV è una condizione che può verificarsi anche durante la gravidanza e 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. Alcuni anticoagulanti orali, quali ad esempio warfarin o dabigatran, hanno indicazione nella prevenzione primaria di episodi tromboembolici venosi. Tuttavia, l'indicazione principale di questi farmaci è per il trattamento della fibrillazione atriale (FA) o per la fibrillazione atriale non valvolare (FANV) come anche gli AVK. 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.

Dati nazionali di consumo e spesa

Dal 2014 al 2021 il consumo degli anticoagulanti è aumentato del 33,3%, passando da 18,8 a 28,2 DDD (CAGR: +6,0%). Parallelamente, il costo medio per giornata di terapia è incrementato del 15,3%, passando da 1,22 a 1,44 euro (Figura 3.5.1a). Il valore di spesa *pro capite* per questi farmaci è stato pari a 14,82 euro, in aumento del 2,6% rispetto all'anno precedente, che conferma l'andamento in crescita evidenziato dal CAGR (8,5%) per gli anni 2014-2021 (Tabella 3.5.1a). L'ammissione in commercio dei NAO potrebbe aver contribuito all'aumento del consumo e quindi della spesa relativa agli anticoagulanti per una maggiore maneggevolezza d'utilizzo e una maggiore propensione all'utilizzo da parte dei pazienti. Comunque, nel 2021 i NAO sono stati la categoria a maggior utilizzo (15,2 DDD), con stime in aumento rispetto all'anno precedente (+9,5%), sebbene la

spesa *pro capite* si sia lievemente ridotta nel 2021 (-2,7% rispetto al 2020). L'andamento in crescita per questa classe di farmaci è confermato anche dai valori del CAGR osservati nel periodo 2014-2021 sia per i consumi (+38,0%) che per la spesa (+29,3%). Seguono le eparine a basso peso molecolare (EBPM), che registrano un consumo di 9,1 DDD (-2,5% rispetto al 2020) e una spesa *pro capite* di 4,37 euro (+10,9%).

A fronte di questi aumenti, la spesa e il consumo degli AVK si sono ridotti di circa il 17% rispetto all'anno precedente, confermando la tendenza in riduzione (CAGR 2014-2021: spesa-10%, consumi -10,4%) per gli stessi. Questi andamenti riflettono molto probabilmente la preferenza nell'utilizzo nella pratica clinica degli anticoagulanti orali diretti (NAO/DOAC), non inferiori in efficacia rispetto agli AVK (warfarin e acecumarolo) sia nella prevenzione di ictus/tromboembolia sistemica in individui con FANV che nella profilassi del TEV e nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP), ma di più pratico utilizzo per i pazienti grazie alla non necessità di monitorare lo stato emocoagulativo attraverso periodiche determinazioni dell'INR (International Normalized Ratio). Altresì, la prescrizione dei NOA consentita più di recente anche al medico di medicina generale, secondo quanto stabilito dalla Nota 97 AIFA pubblicata ad ottobre del 2020 (Determina n. DG/1034/2020, GU Serie Generale n.255 del 15-10-2020), potrebbe aver inciso in parte su tali andamenti. Ci si attende che l'imminente immissione in commercio dei rispettivi farmaci generici della classe dei NAO contribuirà a modificare l'andamento della relativa spesa sanitaria senza modificarne sostanzialmente i consumi.

Di tutta la classe degli anticoagulanti, enoxaparina è il principio attivo a maggior spesa (3,91 euro *pro capite*), in aumento del 14,3% rispetto al 2020, seguita dai nuovi quattro anticoagulanti orali, nell'ordine rivaroxaban (3,06 euro), apixaban (2,92 euro), edoxaban (1,80 euro), dabigatran (1,31 euro). Tra questi ultimi, edoxaban nel 2021 ha subito la maggiore riduzione del costo medio per giornata di terapia (-22,0%) rispetto all'anno precedente, sebbene il suo costo sia ancora superiore a quelli degli altri NAO (1,79 euro). Nonostante sia rivaroxaban (5,5 DDD) che apixaban (4,5 DDD) registrino consumi superiori a edoxaban (2,8 DDD), quest'ultimo ha comunque registrato l'aumento in percentuale più elevato dei consumi (+28,8%).

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 nel 2021 una spesa *pro capite* di 0,29 euro, in aumento di quasi il 94% rispetto all'anno precedente, indicativo dell'importante fabbisogno terapeutico insoddisfatto per questa patologia, parzialmente colmato da questo farmaco orfano.

La variabilità regionale dei consumi è ampia e oscilla da un minimo di 20,5 DDD della PA di Bolzano a 37,8 DDD della provincia autonoma di Trento (Tabella 3.5.1b). In generale, le Regioni del Centro (30,1 DDD) e del Nord (28,8 DDD) tendono a maggiori consumi rispetto a quelle del Sud (26,3 DDD/1000 abitanti *die*). La Sicilia è la Regione con l'incremento più elevato (+13,2%), mentre la Valle d'Aosta (-25,1%) e la provincia autonoma di Bolzano (-24,3%) sono le regioni che registrano le maggiori riduzioni nei consumi. La Valle d'Aosta presenta un costo medio per giornata di terapia (1,8 euro) più elevato rispetto al resto delle regioni italiane, registrandone al contempo anche l'incremento maggiore nel 2021. In generale, le regioni del Centro presentano valori di

spesa *pro capite* (15,66 euro) maggiori rispetto al Nord (14,65 euro) e al Sud (14,53 euro), questi ultimi sostanzialmente sovrapponibili tra loro. L'Umbria risulta la Regione con la spesa *pro capite* maggiore (18,62 euro), nonostante un costo medio per DDD minore (1,39 euro). Al contrario, la provincia autonoma di Bolzano registra la spesa *pro capite* più bassa (9,69 euro), attribuibile principalmente alla riduzione dei consumi osservata in questa regione nel 2021.

Figura 3.5.1a Anticoagulanti, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

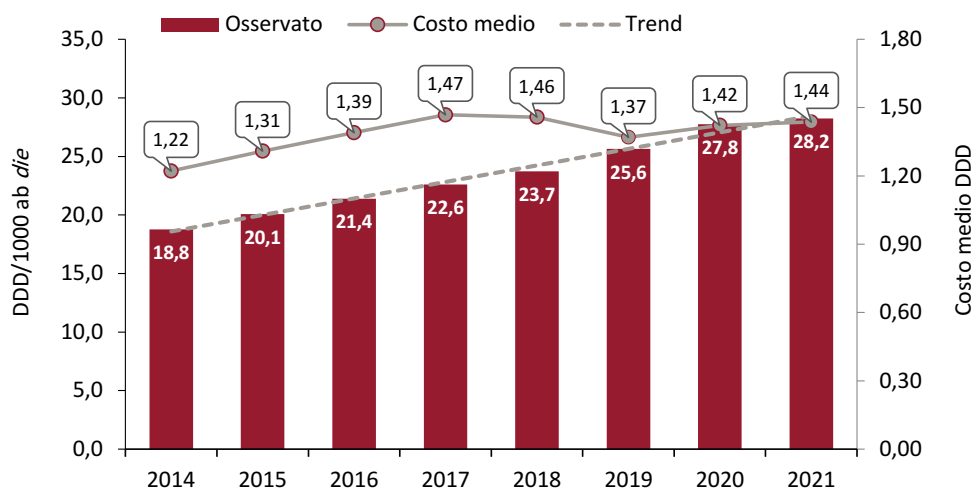


Tabella 3.5.1a Anticoagulanti, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
NAO	9,08	-2,7	29,3	15,2	9,5	38,0	1,64	-10,9
EBPM	4,37	10,9	-3,6	9,1	-2,5	-0,9	1,31	14,1
Fondaparinux	0,33	28,1	3,6	0,5	17,8	7,8	1,68	9,1
Anticorpi monoclonali	0,29	93,7	-	0,0	88,3	-	3333,90	3,1
Enzimi antitrombotici	0,25	-7,8	0,6	0,0	-6,4	2,7	784,66	-1,1
Eparina ed eparinoidi	0,22	8,0	-8,4	0,4	-12,9	-7,1	1,68	24,3
Altri antitrombotici	0,14	6,7	-	0,0	11,2	-	3893,34	-3,8
Antagonisti della vitamina K	0,12	-17,2	-10,6	3,0	-17,1	-10,4	0,11	0,2
Antitrombotici - inibitori diretti della trombina	0,02	22,1	-13,3	0,0	-51,1	-10,8	240,90	>100
Anticoagulanti	14,82	2,6	8,5	28,2	1,7	6,0	1,44	1,1
enoxaparina	3,91	14,3	-0,2	8,4	-1,4	1,7	1,27	16,2
rivaroxaban	3,06	-3,0	28,1	5,5	7,1	36,4	1,54	-9,2
apixaban	2,92	1,3	44,3	4,5	11,4	54,9	1,76	-8,8
edoxaban	1,80	0,2	-	2,8	28,8	-	1,79	-22,0
dabigatran	1,31	-13,0	8,5	2,4	-4,8	18,1	1,47	-8,4
nadroparina calcica	0,35	-10,2	-15,9	0,5	-9,2	-13,6	1,85	-0,8
fondaparinux	0,33	28,1	3,6	0,5	17,8	7,8	1,68	9,1
caplacizumab	0,29	93,7	-	0,0	88,3	-	3333,90	3,1
alteplasi	0,18	11,0	12,5	0,0	10,5	12,4	823,80	0,7
eparina	0,15	-6,1	-7,3	0,3	-13,1	-7,1	1,23	8,4

Tabella 3.5.1b Anticoagulanti, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD
Piemonte	13,24	28,6	1,26	1,29	12,54	26,7	1,29	1,29	-5,3	-6,8	2,0	2,0	9,3	6,8	2,3	2,3
Valle d'Aosta	13,36	28,3	1,29	1,80	13,90	21,2	1,80	39,3	4,0	-25,1	39,3	39,3	15,2	1,8	13,1	13,1
Lombardia	17,50	27,2	1,76	1,63	16,20	27,2	1,63	-7,2	-7,4	0,0	-7,2	10,0	10,0	7,0	2,8	2,8
PA Bolzano	11,62	27,1	1,17	1,30	9,69	20,5	1,30	-16,6	-16,6	-24,3	10,5	10,5	4,1	0,0	4,1	4,1
PA Trento	14,43	36,3	1,08	1,24	17,07	37,8	1,24	13,9	18,3	4,1	13,9	13,9	18,1	7,4	9,9	9,9
Veneto	10,86	26,7	1,11	1,19	11,95	27,5	1,19	7,0	10,1	3,1	7,0	7,0	6,1	2,2	3,8	3,8
Friuli VG	16,19	33,2	1,33	1,38	17,22	34,3	1,38	3,3	6,3	3,2	3,3	3,3	10,6	6,0	4,3	4,3
Liguria	15,08	32,8	1,26	1,49	15,22	28,0	1,49	18,5	0,9	-14,6	18,5	18,5	9,6	3,1	6,3	6,3
Emilia R.	14,34	34,1	1,15	1,23	15,61	34,8	1,23	6,9	8,9	2,1	6,9	6,9	14,2	5,4	8,4	8,4
Toscana	14,97	32,2	1,27	1,31	14,13	29,6	1,31	3,1	-5,6	-8,2	3,1	3,1	8,3	2,9	5,3	5,3
Umbria	16,79	34,4	1,33	1,39	18,62	36,8	1,39	3,8	10,9	7,1	3,8	3,8	15,1	6,6	8,0	8,0
Marche	15,55	34,2	1,24	1,23	15,90	35,5	1,23	-1,1	2,3	3,7	-1,1	-1,1	18,7	12,0	6,0	6,0
Lazio	15,12	26,0	1,59	1,59	16,17	27,8	1,59	0,2	6,9	7,0	0,2	0,2	7,3	7,2	0,1	0,1
Abruzzo	15,47	28,5	1,48	1,51	15,15	27,5	1,51	1,6	-2,1	-3,4	1,6	1,6	8,9	6,7	2,0	2,0
Molise	12,77	24,7	1,41	1,29	12,26	26,1	1,29	-9,0	-4,0	5,8	-9,0	-9,0	9,9	7,1	2,6	2,6
Campania	13,43	23,8	1,54	1,57	14,22	24,8	1,57	2,0	5,9	4,2	2,0	2,0	4,6	8,1	-3,2	-3,2
Puglia	13,57	26,0	1,43	1,46	14,76	27,6	1,46	2,6	8,7	6,3	2,6	2,6	5,7	6,4	-0,7	-0,7
Basilicata	13,59	24,9	1,49	1,41	13,81	26,8	1,41	-5,3	1,6	7,6	-5,3	-5,3	7,4	5,7	1,6	1,6
Calabria	12,89	23,1	1,53	1,54	14,29	25,5	1,54	0,7	10,9	10,4	0,7	0,7	2,5	5,2	-2,5	-2,5
Sicilia	12,72	21,1	1,65	1,59	14,41	24,8	1,59	-3,7	13,2	17,9	-3,7	-3,7	8,0	8,0	0,0	0,0
Sardegna	14,96	29,9	1,36	1,38	15,77	31,4	1,38	0,9	5,4	4,8	0,9	0,9	10,0	6,0	3,7	3,7
Italia	14,44	27,8	1,42	1,44	14,82	28,2	1,44	1,1	2,6	1,7	1,1	1,1	8,5	6,0	2,3	2,3
Nord	14,76	29,3	1,38	1,39	14,65	28,8	1,39	1,0	-0,7	-1,4	1,0	1,0	10,0	5,3	4,4	4,4
Centro	15,26	29,7	1,40	1,43	15,66	30,1	1,43	1,7	2,7	1,2	1,7	1,7	9,3	6,2	3,0	3,0
Sud e Isole	13,50	24,4	1,51	1,52	14,53	26,3	1,52	0,3	7,7	7,6	0,3	0,3	6,2	7,0	-0,8	-0,8

Esposizione e aderenza nella popolazione

Attraverso i dati del flusso di Tessera Sanitaria, è stato possibile descrivere l'andamento della prevalenza e del consumo degli anticoagulanti per classe di età, genere e Regione e calcolarne alcuni indicatori di intensità d'uso. Sono state inoltre stimate l'aderenza e la persistenza al trattamento.

Nel 2021 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 del 35,1% negli uomini con più di 85 anni, con un utilizzo maggiore negli uomini rispetto alle donne per tutte le fasce di età (Figura 3.5.1b).

La prevalenza d'uso a livello nazionale è stata pari al 6,0%, con valori più o meno sovrapponibili nelle Regioni del Centro Italia (6,7%), del Sud (5,9%) e del Nord (5,7%) (Tabella 3.5.1c). La Regione Veneto registra i valori di prevalenza più bassi (4,9%), mentre la Regione Marche quelli più alti (8,0%). L'età mediana degli utilizzatori è di 74 anni e ogni utilizzatore riceve in media circa 141,2 DDD di farmaco all'anno con un costo per utilizzatore pari a 215 euro. Metà della popolazione esposta è stata trattata con 80 DDD (equivalenti a quasi 3 mesi di terapia), mentre il 19% degli utilizzatori ha ricevuto una sola prescrizione. L'apparente differente distribuzione di DDD e quindi di prescrizioni nella popolazione di utilizzatori riflette in parte la diversa durata della terapia anticoagulante a seconda delle diverse indicazioni cliniche, nella maggior parte dei casi indefinita per la profilassi del tromboembolismo da FA, e più limitata nel tempo per la profilassi del TEV e il trattamento della TVP nei pazienti chirurgici e non chirurgici.

Le analisi di aderenza e di persistenza al trattamento con farmaci anticoagulanti sono state condotte su una coorte di nuovi utilizzatori di almeno 45 anni d'età, seguiti per un periodo di un anno.

La popolazione in studio di 55.897 individui in terapia con farmaci anticoagulanti, di età mediana di 76 anni (IQR 67-82), è costituita dal 52,5% di donne (Tabella 3.5.1d). La percentuale di individui con alta e bassa aderenza al trattamento è stata rispettivamente del 54,3% e dell'8,2%. La bassa aderenza aumenta con l'età, con un incremento percentuale maggiore tra gli individui della fascia di età compresa tra 75 e 84 anni e quelli di età uguale o superiore a 85 anni (8,6% e 14,5%, rispettivamente). Allo stesso modo, la percentuale di individui con alta aderenza e cioè con una copertura terapeutica superiore all'80% del periodo considerato aumenta fino ai 74 anni di età, raggiungendo il 68,8%, per poi decrescere nelle fasce successive di età, attestandosi al 24,2% negli individui di età uguale o superiore di 85 anni. Tali dati riflettono la ridotta compliance degli utilizzatori che tende a peggiorare con l'età, a causa del deterioramento delle funzioni cognitive, del verosimile peggioramento dello stato di salute e del cambiamento delle condizioni socio-economiche. In generale, la percentuale di soggetti con un'alta aderenza è lievemente superiore negli uomini rispetto alle donne (58,8% e 49,4%, rispettivamente), con una più marcata differenza tra i sessi nelle Regioni del Nord.

Dal confronto dei dati del 2021 e del 2020, a livello nazionale la percentuale di utilizzatori con bassa aderenza è stata sostanzialmente stabile, con una riduzione minima di circa l'1%. Diversamente, la percentuale degli utilizzatori con alta aderenza è aumentata del 5%. Gli aumenti maggiori delle percentuali di bassa aderenza si osservano nelle Regioni del

Sud e, in modo particolare, nei individui più giovani (45-54 anni) e in quelli più anziani (75-84 anni), mentre gli aumenti più rilevanti dell'alta aderenza sono stati osservati nelle Regioni del Nord e del Centro e, in particolare negli individui di età compresa tra 55 e 84 anni di età. Benchè si registri un aumento degli utilizzatori con alta aderenza, questa risulta essere nel complesso comunque subottimale. Prendendo in considerazione la persistenza al trattamento con anticoagulanti (Tabella 3.5.1e), il 66,2% 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 circa il 34% dei soggetti manifesta un'interruzione di almeno 60 giorni. Probabilità più elevate di persistenza ad un anno di trattamento si osservano per gli individui di età compresa tra 65 e 74 anni, in tutte le aree geografiche considerate. Minime e non significative differenze sono riscontrate per genere, con gli uomini lievemente più persistenti rispetto alle donne (66,7% vs 65,6%, rispettivamente). Se si prende in considerazione il tempo medio alla interruzione del trattamento, il 50% degli utilizzatori interrompe la terapia con anticoagulanti dopo 282 giorni.

In generale, dal confronto dei dati di persistenza tra il 2020 e il 2021, si osserva un aumento della percentuale di soggetti persistenti a 12 mesi in tutte le aree geografiche, con variazioni più accentuate nelle Regioni del Centro (+13%) rispetto alle Regioni del Nord e del Sud (+3%) (Tabella 3.5.1e). Anche in questo caso, benché si registri un aumento della percentuale di persistenza in terapia per tutte le Regioni, la stessa risulta essere subottimale. In particolare, pur volendo considerare l'influenza sulla persistenza al trattamento della diversa durata della terapia anticoagulante a seconda delle indicazioni approvate, alla luce della notevole differenza di prevalenza nella popolazione generale delle principali indicazioni cliniche alla terapia anticoagulante, sostanzialmente di durata indefinita per la profilassi per FA e temporanea per la TEV, le subottimali aderenza e persistenza sono attribuibili prevalentemente alla profilassi per la prima indicazione clinica, giustificabile dalla scarsa tolleranza al trattamento cronico da parte dei pazienti rispetto ad un trattamento più limitato nel tempo. Si fa presente che, in qualche misura tuttavia l'aderenza e la persistenza ridotte osservate negli ultra ottantacinquenne potrebbero essere condizionate, seppur in misura minima, da un aumento relativo nella popolazione più anziana di impiego degli anticoagulanti per indicazioni diverse dalla prevenzione tromboembolica nella fibrillazione atriale, come il trattamento e la profilassi della TEV, la cui durata di trattamento raccomandata è non superiore a sei mesi nella profilassi dei pazienti non chirurgici ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso e a 28 giorni nella profilassi post-chirurgica. Infine, nelle Regioni del Nord (63,8%) emerge una percentuale di individui persistenti a 12 mesi lievemente inferiore rispetto al Centro (67,3%) e al Sud (69,0%) (Figura 3.5.1c).

Figura 3.5.1b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di anticoagulanti in regime di assistenza convenzionata (anno 2021)

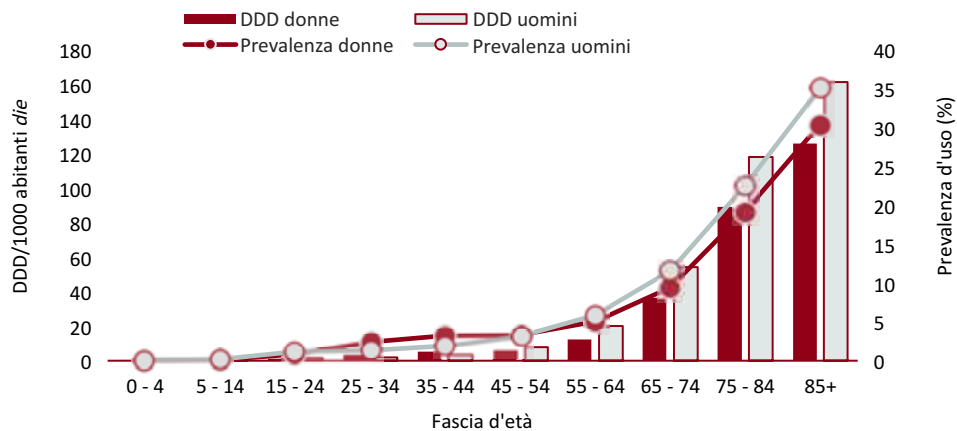


Tabella 3.5.1c Esposizione e durata di terapia di anticoagulanti per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)			Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine	totale					
Piemonte	5,5	5,6	5,6	75	193,8	149,4	112,0	17,5
Valle d'Aosta	5,7	5,5	5,6	74	204,5	147,8	100,0	11,7
Lombardia	5,9	6,2	6,1	72	250,4	139,8	80,0	18,7
PA Bolzano	5,3	5,1	5,2	74	211,5	148,0	113,0	14,7
PA Trento	6,2	6,0	6,1	72	148,2	135,2	80,0	16,7
Veneto	5,1	4,8	4,9	76	221,3	171,6	150,0	12,5
Friuli VG	5,9	5,7	5,8	77	250,0	175,9	160,0	10,5
Liguria	6,9	7,6	7,3	76	187,7	139,4	80,0	12,3
Emilia R.	5,6	5,7	5,7	75	177,4	144,6	105,0	22,9
Toscana	6,4	7,1	6,8	75	162,8	126,5	68,0	21,7
Umbria	7,2	7,8	7,5	76	215,6	157,6	108,0	10,4
Marche	7,5	8,5	8,0	74	170,0	139,9	80,0	21,4
Lazio	5,9	6,7	6,3	73	227,4	138,4	75,0	21,2
Abruzzo	6,4	7,2	6,8	73	207,5	130,8	64,0	21,6
Molise	5,9	6,8	6,4	74	233,7	131,5	80,0	17,4
Campania	5,7	7,2	6,5	69	182,3	116,4	58,0	18,9
Puglia	5,3	6,1	5,7	74	302,9	146,9	94,5	15,4
Basilicata	6,0	7,6	6,8	73	202,6	138,2	80,0	16,2
Calabria	5,5	6,6	6,1	73	168,6	124,0	60,0	21,7
Sicilia	4,8	5,6	5,2	73	210,4	125,4	60,0	23,0
Sardegna	5,6	6,2	5,9	74	205,7	159,0	110,0	20,0
Italia	5,7	6,2	6,0	74	215,0	141,2	80,0	19,0
Nord	5,6	5,8	5,7	74	220,8	150,0	100,0	17,5
Centro	6,3	7,1	6,7	74	199,8	138,0	75,0	20,8
Sud e isole	5,4	6,4	5,9	72	217,2	131,6	63,0	19,7

Tabella 3.5.1d Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci anticoagulanti nella popolazione di età ≥45 anni nel periodo 2019-2021 e variazione 2021-2020

	Totale N=55.897			Nord ^ N=25.955			Centro N=12.909			Sud N=17.033				
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	Δ % 21-20	Δ % 21-20
Bassa aderenza*														
45-54 anni	6,7	5,1	6,6	4,1	4,0	4,7	10,7	7,4	8,6	7,6	5,2	8,1	16	57
55-64 anni	6,2	5,5	5,5	5,1	4,3	4,3	8,8	6,4	6,4	6,1	6,6	6,5	0	-2
65-74 anni	6,6	5,4	5,7	6,1	4,2	4,6	7,9	6,2	6,5	6,5	6,2	6,5	5	5
75-84 anni	9,2	8,2	8,6	4,2	7,6	7,6	10,3	8,6	8,7	1	8,5	9,1	10,3	14
>85 anni	15,8	14,2	14,5	2	15,5	13,5	18,1	15,5	15,4	-1	14,5	14,3	15,2	6
Donne	10,6	9,1	9,2	1	10,3	8,3	13,3	10,5	10,3	-2	9,3	9,3	9,7	5
Uomini	8,3	7,5	7,3	-2	7,9	6,2	9,4	8,1	8,0	-1	8,2	8,3	8,6	4
Totale	9,4	8,3	8,2	-1	9,1	7,4	11,3	9,3	9,1	-2	8,8	8,8	9,2	4
Alta aderenza*														
45-54 anni	62,8	62,7	64,0	2	66,5	65,5	56,1	60,8	59,3	-2	62,1	62,6	65,0	4
55-64 anni	64,9	66,1	69,8	6	65,3	70,1	61,0	64,2	68,8	7	66,5	67,2	69,9	4
65-74 anni	64,0	67,2	68,8	2	63,5	70,5	60,0	65,4	67,0	2	66,9	66,9	67,7	1
75-84 anni	47,0	50,1	49,5	-1	47,1	51,8	45,3	48,8	48,8	0	47,8	48,1	46,3	-4
>85 anni	25,5	25,9	24,2	-7	26,2	27,9	22,9	25,4	24,3	-4	26,3	23,3	22,2	-5
Donne	46,0	47,9	49,4	3	45,3	48,4	42,3	46,1	47,0	2	48,9	48,6	50,7	4
Uomini	53,1	55,8	58,8	5	53,4	60,8	49,6	53,4	56,6	6	54,8	55,0	57,3	4
Totale	49,6	52,0	54,3	5	49,6	53,2	46,0	49,8	52,0	4	51,8	51,8	54,0	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 01/10/2020-31/12/2020, non trattati nei mesi precedenti a partire dal 01/01/2020.

Percentuali dei soggetti con bassa/alta aderenza relativamente alla categoria specificata.

^ Esclusa Emilia Romagna. Tempo mediano (IQR) di follow-up: 334 (299-350).

Tabella 3.5.1e Persistenza a un anno al trattamento con farmaci anticoagulanti nella popolazione di età ≥ 45 anni nel periodo 2019-2021 e variazione 2021-2020

Persistenza a 12 mesi	Totale N=55.897			Nord ^ N=25.955			Centro N=12.909			Sud N=17.033			
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	Δ % 21-20
45-54 anni	55,9	56,1	57,7	56,0	54,7	54,9	47,2	56,7	58,1	60,6	57,8	61,4	6
55-64 anni	61,8	62,6	65,6	58,5	60,8	62,0	57,4	59,9	66,4	67,6	66,4	69,7	5
65-74 anni	67,2	68,8	71,3	64,6	68,6	70,3	61,8	64,6	70,5	73,2	71,7	73,1	2
75-84 anni	63,5	64,9	67,5	59,4	64,0	65,7	60,3	61,2	69,3	71,2	68,9	69,2	0
≥ 85 anni	53,7	53,8	57,5	49,0	52,3	52,5	50,3	51,8	62,1	62,5	57,6	61,7	7
Donne	61,1	62,3	65,6	57,1	60,7	62,4	56,1	58,6	66,8	68,9	66,7	69,2	4
Uomini	62,8	63,8	66,7	59,5	63,2	65,0	59,1	60,7	67,9	69,5	66,9	68,7	3
Totale	62,0	63,1	66,2	58,4	62,0	63,8	57,6	59,7	67,3	69,2	66,8	69,0	3

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

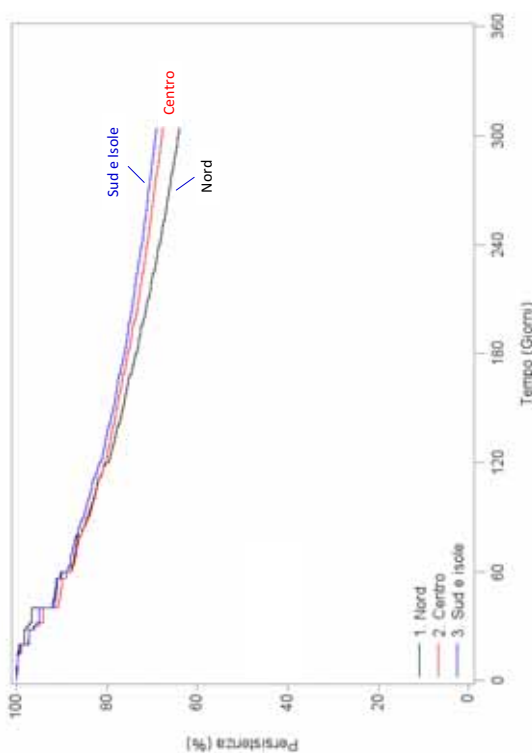


Figura 3.5.1c Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con anticoagulanti nella popolazione di età ≥ 45 anni stratificato per area geografica, le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza). L'area geografica del nord non comprende l'Emilia Romagna

Key message

- A partire dal 2014 in Italia si osserva un **significativo aumento del consumo di anticoagulanti** (CAGR: +6,0%), attestandosi nel 2021 a 28,2 DDD/1000 abitanti *die*. Parallela mente, la spesa *pro capite* aumenta del +2,6% rispetto al 2020, anche in considerazione del fatto che i farmaci a maggiore consumo e spesa, rappresentati dai NAO, risultano ancora coperti da brevetto. In particolare, nell'insieme la **classe dei NAO registra i consumi maggiori** a discapito degli AVK che, invece, mostrano consumi in riduzione. Questi andamenti sono in parte da attribuirsi alla possibilità di utilizzo dei NAO, nella prevenzione di ictus/tromboembolia sistemica negli individui con FANV e nel trattamento e profilassi della TEV, in alternativa agli AVK che, necessitando di monitoraggio periodico dello stato emo-coagulativo, sono preferiti nella prescrizione medica e, quindi, nell'impiego clinico. Inoltre, dall'ottobre 2020 la disponibilità a prescrivere i NAO nell'ambito della medicina generale e non più solo specialistica, come previsto dalla Nota 97 AIFA, potrebbe aver condizionato gli andamenti dei consumi descritti.
- Nel 2021 la **differenza tra la Regione a maggiore consumo rispetto a quella a minore consumo è aumentata** (17,3 DDD/1000 abitanti *die*), il +12,1% rispetto al 2020 (15,2 DDD/1000 abitanti *die*). Tale variabilità, insieme a quella osservata nella prevalenza d'uso, non è unicamente attribuibile a differenze geografiche nella prevalenza delle indicazioni cliniche di all'utilizzo di tali farmaci, piuttosto principalmente alla diversa attitudine prescrittiva nella profilassi tromboembolica da FA, condizione clinica prevalente rispetto alla TEV.
- 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 ottantacinquenni soltanto il 24,2% ha mostrato un'alta aderenza. Questo dato è sovrapponibile all'analisi di **persistenza** al trattamento nel quale si osserva la stessa tendenza. Se la scarsa aderenza e persistenza nella popolazione più anziana può essere spiegata prevalentemente dalle condizioni socio-economiche individuali e dal parziale deterioramento cognitivo con l'avanzare dell'età, che ne possono inficiare la compliance, la subottimale copertura terapeutica nella popolazione più giovane non può essere ascritta prevalentemente a ragioni individuali e paziente-relate, piuttosto a differenze nell'assistenza medica, nella diagnosi, nel follow-up clinico e nell'attitudine prescrittiva verso le persone più giovani, più spesso asintomatiche o con fibrillazione atriale episodica/occasionale.
- **Le analisi di aderenza e persistenza potrebbero essere in parte influenzate dalle differenti indicazioni cliniche alla terapia anticoagulante.** In particolare, alla luce della notevole differenza di prevalenza nella popolazione generale delle principali indicazioni cliniche alla terapia anticoagulante, sostanzialmente di durata indefinita per la profilassi tromboembolica per FA e temporanea per la TEV, le subottimali aderenza e persistenza sono attribuibili prevalentemente alla profilassi del tromboembolismo da FA, giustificabile dalla scarsa tolleranza e compliance al trattamento cronico da parte dei pazienti rispetto ad un trattamento più limitato nel tempo. Altresì, l'aderenza e la persistenza ridotte osservate negli ultra ottantacinquenni potrebbero essere condizionate, seppur in misura minima, da un aumento relativo in questo sottogruppo

dell'utilizzo degli anticoagulanti per il trattamento e la profilassi della TEV, la cui durata di trattamento raccomandata è generalmente temporanea.

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.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S.
- 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 con- solidato"
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_feb- braio_2018.pdf/
- Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):e545-e608.

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. 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. La prevalenza nel genere femminile era nettamente inferiore per l'emofilia A e B in quanto la trasmissione delle due forme di emofilia è legata ad una mutazione genetica sul cromosoma X. Dal monitoraggio è emerso che il 43,8% pazienti con emofilia A 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 i pazienti con emofilia B invece 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. Infine, i pazienti con malattia di von Willebrand registravano 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.

Dati nazionali di consumo e spesa

Nel 2021 la spesa per i fattori della coagulazione ha raggiunto i 9,1 euro *pro capite*, in aumento del 1,8% rispetto al 2020 e con un tasso di crescita medio annuo negli ultimi 8 anni (CAGR 2014-2021) del 3,0%; anche il costo medio per giornata di terapia ha subito un incremento nello stesso periodo, passando da 408,6 nel 2014 a 417,5 euro nel 2021, sebbene nell'ultimo anno si sia ridotto del 2,1% (Figura e Tabella 3.5.2a).

I fattori ricombinanti *short-acting* per il trattamento dell'emofilia A sono la categoria a maggior spesa, con un valore *pro capite* di 2,89 euro, in riduzione del -24,9% rispetto al 2020, e un costo medio per DDD pari a 341,82 euro, che si mantiene pressochè stabile rispetto all'anno precedente (+0,7%). Anche i farmaci ricombinanti *short-acting* per la carenza del fattore VII e il complesso protrombinico antiemofilico umano attivato hanno osservato una netta riduzione di spesa pari rispettivamente al 28,3% e -24,1%, sebbene

questi principi attivi abbiano un costo medio per DDD elevato (4.082,80 euro per i farmaci ricombinanti *short-acting* per la carenza del fattore VII e XI). Si segnala invece, l'aumento di spesa del 47,2% per i farmaci ricombinanti *long-acting* per l'emofilia A, che nel 2021 hanno registrato un valore di 2,33 euro *pro capite*, e del 68,1% per l'anticorpo monoclonale per l'emofilia A emicizumab, con una spesa di 1,27 euro *pro capite*. Questi incrementi sembrerebbero essere legati a un aumento dei consumi osservato nel 2021 per questi farmaci (rispettivamente +54,2% e +75,6%), essendosi registrata una riduzione del costo medio per DDD rispetto all'anno precedente (-4,3% e -4,0%).

Gli aumenti rilevati per i fattori ricombinanti *long-acting* per l'emofilia A sono da attribuirsi al fattore VIII pegilato, damoctocog alfa pegol, per il quale si rileva un aumento di oltre il 100% nel 2021 sia per la spesa che per i consumi.

Parallelamente alla spesa, l'anticorpo monoclonale emicizumab nel 2021 registra un aumento dei consumi di oltre il 75% rispetto all'anno precedente. 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.

Particolarmente interessante è l'aumento di spesa e di consumo registrato nel 2021 per tutti i fattori della coagulazione impiegati nel trattamento dell'emofilia B. I farmaci ricombinanti *long-acting* sono quelli che registrano la spesa *pro capite* maggiore, pari a 1,10 euro, in aumento del 7,0% rispetto al 2020, collocandosi al quarto posto per spesa all'interno della categoria dei fattori della coagulazione. Seguono i farmaci ricombinanti *short-acting*, che sebbene registrino una spesa *pro capite* inferiore (0,23 euro), evidenziano anch'essi un aumento del 10,4% rispetto all'anno precedente. Gli aumenti di spesa sono da attribuirsi principalmente all'aumento dei consumi di questi farmaci (+10,4%), in quanto il costo medio per DDD ha registrato solo un lieve aumento rispetto all'anno precedente (+0,3%).

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 (fattore *short-acting* ricombinante), con un valore di 1,67 euro, molecola a maggior spesa, sebbene in riduzione del 29,6% rispetto all'anno precedente, e l'efmorocotog alfa (il primo fattore *long-acting* ricombinante disponibile in Italia), con una spesa *pro capite* pari a 1,04 euro e in riduzione dello 0,5% rispetto al 2020.

La spesa *pro capite* regionale (Tabella 3.5.2b) registra un'ampia variabilità, oscillando da un valore minimo di 4,33 euro della PA Bolzano (-27,8% rispetto al 2020) a un massimo di 12,33 della Campania (-10,4% rispetto al 2020). Le Regioni che registrano l'incremento di spesa più elevato sono il Molise (+28,5%) e l'Emilia Romagna (+28,0%), determinato da una riduzione dei consumi in entrambe le regioni, mentre le riduzioni maggiori si registrano in Friuli Venezia Giulia (-46,2%) e nella PA di Bolzano (-27,8%) per una riduzione del costo medio per DDD nel 2021 (rispettivamente -49,3% e -32,6%) e in Basilicata (-23,6%) a causa di una riduzione dei consumi (-30,6%). Il Friuli Venezia Giulia è la regione con il tasso di decrescita della spesa più elevato nel periodo 2014-2021 (-10,2%), mentre l'Umbria registra il tasso di crescita medio annuo più alto (+9,7%) nello stesso periodo.

Sul versante dei consumi, nel 2021 si osservano aumenti nelle regioni del Nord (+11,0%) e riduzioni nelle regioni del Sud (-0,7%). Gli incrementi maggiori si osservano in Valle d'Aosta (+33,9%), Molise (31,5%) ed Emilia Romagna (+30,1%), mentre la Basilicata è la regione che fa registrare la maggior contrazione dei consumi (-30,6%).

Figura 3.5.2a Fattori della coagulazione, andamento temporale 2014-2021 della spesa *pro capite* e del costo medio per giornata di terapia

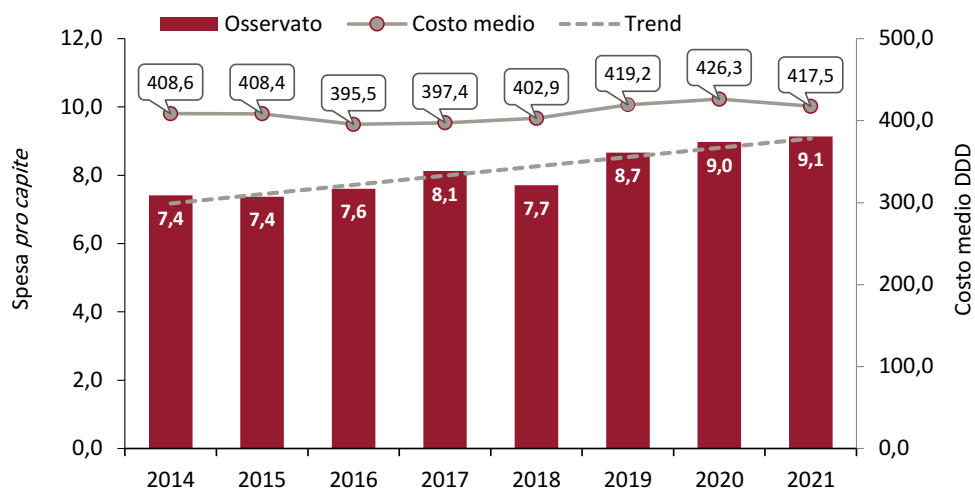


Tabella 3.5.2a Fattori della coagulazione, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Emofilia A (<i>short acting</i> -ricombinanti)	2,89	-24,9	-6,6	0,0	-25,3	-5,9	341,82	0,7
Emofilia A (<i>long acting</i> -ricombinanti)	2,33	47,2	-	0,0	54,2	-	327,58	-4,3
Emicizumab	1,27	68,1	-	0,0	75,6	-	753,71	-4,0
Emofilia B (<i>long acting</i> -ricombinanti)	1,10	7,0	-	0,0	5,3	-	901,08	1,9
Carenza fattore VII (<i>short acting</i> -ricombinanti)	0,59	-28,3	-7,0	0,0	-28,2	-5,8	4082,80	0,1
Emofilia A (plasmaderivati)	0,36	-2,9	-6,8	0,0	-1,6	-6,1	254,23	-1,1
Emofilia B (<i>short acting</i> -ricombinanti)	0,23	10,4	-12,5	0,0	10,4	-12,7	379,92	0,3
Complesso protrombinico antiemofilico umano attivato	0,13	-24,1	-15,5	0,0	-27,6	-16,1	11616,22	5,1
Combinazione di fattori della coagulazione (plasmaderivati)	0,07	51,2	13,0	0,0	52,0	12,5	106,26	-0,3
Carenza fattore VII (plasmaderivati)	0,06	-4,4	4,3	0,0	3,0	4,3	359,90	-6,9
Altre carenze di fattori coagulazione (<i>long acting</i> -ricombinanti)	0,05	25,7	40,2	0,0	26,0	36,7	15524,20	0,0
Malattia di von Willebrand (plasmaderivati)	0,02	282,0	-10,4	0,0	282,7	-10,4	71,90	0,1
Emofilia B (plasmaderivati)	0,02	54,1	-3,4	0,0	78,9	-3,9	199,55	-13,6
Altre carenze di fattori coagulazione (plasmaderivati)	0,01	-1,9	-	0,0	-1,7	-	5492,96	0,1
Fattori della coagulazione	9,14	1,8	3,0	0,1	4,2	2,7	417,52	-2,1
octocog alfa	1,67	-29,6	-10,5	0,0	-28,9	-9,5	332,74	-0,7
emicizumab	1,27	68,1	-	0,0	75,6	-	753,71	-4,0
efmorocotog alfa	1,04	-0,5	-	0,0	-0,4	-	357,44	0,2
albutrepenonacog alfa	0,80	9,8	-	0,0	10,2	-	1087,36	-0,1
morocotog alfa	0,60	-22,6	-7,6	0,0	-20,2	-6,4	334,50	-2,7
eptacog alfa attivato (fattore VII di coagulazione da DNA ricombinante)	0,59	-28,3	-7,0	0,0	-28,2	-5,8	4082,80	0,1
damocotog alfa pegol	0,44	>100	-	0,0	>100	-	329,94	1,5
lonocotog alfa	0,40	-0,7	-	0,0	0,8	-	320,34	-1,2
fattore VIII/fattore di von Willebrand	0,36	-3,4	-6,1	0,0	-2,1	-5,3	255,38	-1,0
turocotog alfa	0,33	-22,3	-	0,0	-19,3	-	322,59	-3,5

Tabella 3.5.2b Fattori della coagulazione, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	
Piemonte	7,37	0,0	417,37	8,49	0,1	450,17	15,2	7,1	7,9	1,1	-0,3	1,4	1,1	-0,3	1,4	
Valle d'Aosta	3,74	0,0	319,03	4,45	0,0	284,18	18,9	33,9	-10,9	4,6	9,9	-4,8	4,6	9,9	-4,8	
Lombardia	7,88	0,0	443,85	8,21	0,0	454,33	4,2	2,1	2,4	5,8	4,1	1,7	5,8	4,1	1,7	
PA Bolzano	6,00	0,0	430,21	4,33	0,0	289,83	-27,8	7,5	-32,6	-4,0	-2,0	-2,0	-4,0	-2,0	-2,0	
PA Trento	4,53	0,0	353,11	5,06	0,0	359,59	11,6	9,9	1,8	1,8	1,9	-0,1	1,8	1,9	-0,1	
Veneto	6,55	0,0	449,20	7,17	0,0	396,78	9,5	24,3	-11,7	6,1	4,5	1,5	6,1	4,5	1,5	
Friuli VG	7,91	0,0	1092,17	4,25	0,0	553,26	-46,2	6,4	-49,3	-10,2	-7,8	-2,6	-10,2	-7,8	-2,6	
Liguria	7,81	0,0	434,54	8,33	0,0	509,30	6,5	-8,9	17,2	7,8	3,2	4,5	7,8	3,2	4,5	
Emilia R.	7,47	0,0	410,94	9,55	0,1	405,18	28,0	30,1	-1,4	6,8	8,1	-1,2	6,8	8,1	-1,2	
Toscana	9,03	0,1	492,97	9,27	0,0	513,88	2,6	-1,3	4,2	3,7	3,5	0,2	3,7	3,5	0,2	
Umbria	6,17	0,0	378,57	6,77	0,0	400,02	9,6	4,0	5,7	9,7	9,7	0,0	9,7	9,7	0,0	
Marche	5,72	0,0	442,25	6,09	0,0	467,00	6,4	1,1	5,6	-0,9	0,4	-1,3	-0,9	0,4	-1,3	
Lazio	11,35	0,1	368,26	10,84	0,1	342,42	-4,5	2,9	-7,0	2,0	3,1	-1,0	2,0	3,1	-1,0	
Abruzzo	11,19	0,1	423,84	11,66	0,1	435,89	4,2	1,6	2,8	5,3	4,0	1,2	5,3	4,0	1,2	
Molise	5,41	0,0	365,69	6,95	0,1	358,45	28,5	31,5	-2,0	3,1	3,1	0,0	3,1	3,1	0,0	
Campania	13,76	0,1	435,02	12,33	0,1	389,89	-10,4	0,3	-10,4	1,0	2,5	-1,4	1,0	2,5	-1,4	
Puglia	11,46	0,1	415,84	12,12	0,1	457,22	5,8	-3,5	10,0	3,1	1,2	1,8	3,1	1,2	1,8	
Basilicata	7,68	0,1	374,28	5,86	0,0	413,13	-23,6	-30,6	10,4	-0,6	-3,1	2,6	-0,6	-3,1	2,6	
Calabria	11,18	0,1	462,03	12,08	0,1	461,18	8,0	8,5	-0,2	4,1	1,7	2,3	4,1	1,7	2,3	
Sicilia	9,88	0,1	418,15	9,22	0,1	400,73	-6,6	-2,3	-4,2	1,3	1,4	-0,1	1,3	1,4	-0,1	
Sardegna	5,66	0,0	329,41	5,76	0,0	334,00	1,7	0,6	1,4	0,3	-0,6	0,9	0,3	-0,6	0,9	
Italia	8,97	0,1	426,32	9,14	0,1	417,52	1,8	4,2	-2,1	3,0	2,7	0,3	3,0	2,7	0,3	
Nord	7,38	0,0	444,67	7,97	0,1	433,88	8,0	11,0	-2,4	4,3	3,4	0,8	4,3	3,4	0,8	
Centro	9,48	0,1	405,56	9,41	0,1	396,26	-0,8	1,9	-2,3	2,6	3,3	-0,7	2,6	3,3	-0,7	
Sud e Isole	10,95	0,1	420,97	10,64	0,1	412,88	-2,9	-0,7	-1,9	2,1	1,7	0,3	2,1	1,7	0,3	

Key message

- Nel 2021 i fattori della coagulazione hanno registrato un **aumento della spesa pro capite complessiva** (+1,8%), corrispondente a un aumento dei consumi (+4,2%).
- I **farmaci ricombinanti short-acting** per il trattamento dell'emofilia A evidenziano una riduzione dei consumi anche nel 2021; 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.
- Nel 2021 continuano ad aumentare i consumi dell'**anticorpo monoclonale emicizumab** (oltre il 75%). 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.
- Particolarmente interessante è l'**aumento di spesa e di consumo** registrato nel 2021 per tutti i **fattori della coagulazione impiegati nel trattamento dell'emofilia B**, con i farmaci ricombinanti *long-acting* che registrano la spesa *pro capite* maggiore.
- 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. Gli antiaggreganti piastrinici, vengono utilizzati nella prevenzione di questi eventi e, poiché sono disponibili molecole per differenti bersagli o meccanismi distinti, possono anche essere sfruttati gli 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. 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. Negli uomini la mortalità è trascurabile fino a 40 anni, emerge fra 40 e 50 anni e poi cresce in maniera esponenziale con l'avanzare dell'età, mentre nelle donne si manifesta circa 10 anni dopo, a partire dai 60 anni e cresce rapidamente dopo i 70 anni. Secondo i dati del Ministero della Salute nel 2019 i disturbi dell'apparato cardiocircolatorio rappresentano la maggiore causa di ricovero in Italia (14,3% del numero totale di dimissioni) con 7,2 giorni di degenza media. Tuttavia si evidenzia che, soprattutto negli ultimi anni, il peso delle malattie cardiovascolari sui ricoveri ospedalieri è in diminuzione. Alcuni farmaci, come treprostinil e selexipag vengono utilizzati come antiaggreganti nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare una malattia respiratoria rara e progressiva che colpisce 50-60 individui su un milione. 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. In Italia circa si stima che circa 3-4.000 pazienti siano affetti da questa patologia; 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 negli ultimi otto anni è rimasto pressoché stabile, attestandosi nel 2021 a 70,6 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 e Tabella 3.5.3a). Nel complesso nel 2021 la spesa *pro capite* per questi farmaci è stata pari a 5,32 euro, in lieve riduzione (3,0%) rispetto all'anno precedente (CAGR 2014-2020 +1,3%). Gli inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ presentano la spesa *pro capite* più elevata, pari a 1,51 euro (+0,2% rispetto al 2020), attribuibile per la maggior parte al clopidogrel (1,28 euro, +0,7% rispetto al 2020), mentre il sottogruppo dell'acido acetilsalicilico da solo o in associazione presenta i consumi maggiori, raggiungendo le 54,1 DDD per 1000 abitanti *die*, attribuibili principalmente all'acido acetilsalicilico da solo (46,1 DDD).

L'associazione tra acido acetilsalicilico e clopidogrel si colloca al quinto posto nei farmaci a maggior consumo, raggiungendo le 2,2 DDD nel 2021 (+3,9% rispetto al 2020), con un costo medio per giornata di terapia di 0,41 euro.

Il ticagrelor, un altro inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂ utilizzato in associazione a acido acetilsalicilico per la prevenzione di eventi atero-trombotici in pazienti con sindrome coronarica acuta e a più alto rischio, si colloca al terzo posto per spesa (0,98 euro *pro capite*) e consumo (1,1 DDD), registrando rispetto al 2014 il tasso di crescita medio annuo (CAGR) più elevato, sia per spesa (+9,6%) che per consumi (11,3%).

La variabilità regionale dei consumi è ampia e nel 2021 oscilla da un valore minimo di 44,0 DDD nella provincia autonoma di Bolzano a un valore massimo di 94,3 DDD nel Molise (una differenza più del doppio). Il Friuli Venezia Giulia è la Regione con la variazione di consumo più elevata (+12,9%) rispetto al 2020, mentre nella provincia autonoma di Bolzano le dosi si contraggono maggiormente (-2,6%) (Tabella 3.5.3b).

Una elevata variabilità si osserva anche nella spesa *pro capite* di questi farmaci, con valori che oscillano da un minimo di 2,99 euro nella provincia autonoma di Bolzano e in Veneto e un massimo di 8,73 euro in Basilicata. Ad eccezione di Veneto, Umbria e Marche, tutte le Regioni registrano una riduzione della spesa rispetto all'anno precedente, più marcata in Molise (-26,4%).

Seppure il costo medio per DDD di questa categoria di farmaci risulti essere piuttosto basso, si evidenzia come il Lazio abbia un costo medio per giornata di terapia più che doppio rispetto a quello dell'Emilia Romagna (0,28 e 0,13 euro, rispettivamente).

Figura 3.5.3a Antiaggreganti, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

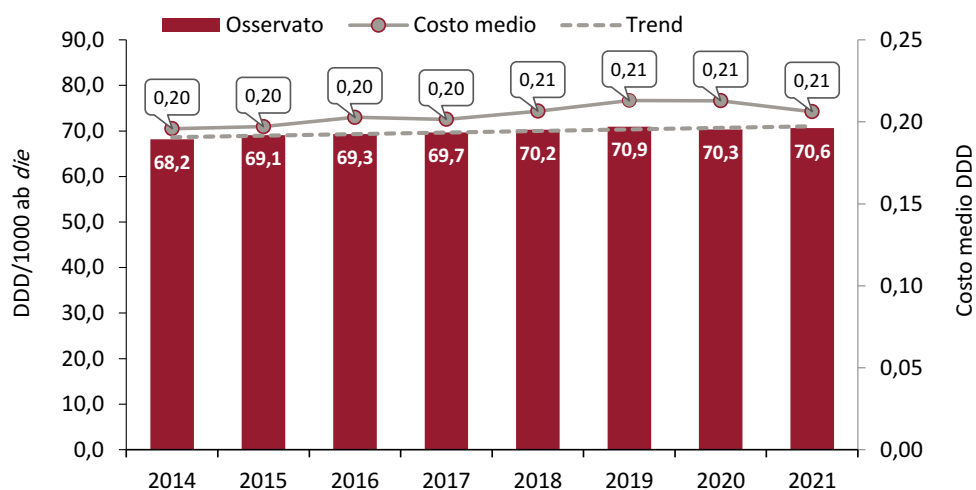


Tabella 3.5.3a Antiaggreganti, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Inibitori del recettore piastrinico P2Y12	1,51	0,2	-0,7	13,2	3,7	1,3	0,31	-3,1
Acido acetilsalicilico da solo e in associazione	1,44	-1,3	-0,5	54,1	-0,4	0,0	0,07	-0,6
Altri antiaggreganti piastrinici	1,03	-0,3	3,5	0,0	9,6	-0,2	139,53	-8,8
Ticagrelor	0,98	-4,0	9,6	1,1	-4,0	11,3	2,46	0,3
Acido acetilsalicilico/clopidogrel	0,33	-23,7	1,3	2,2	3,9	8,1	0,41	-26,4
Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa	0,03	-10,4	-23,2	0,0	-1,9	-6,0	81,09	-8,4
Antiaggreganti	5,32	-3,0	1,3	70,6	0,4	0,5	0,21	-3,1
clopidogrel	1,28	0,7	3,6	11,4	6,8	7,1	0,31	-5,5
acido acetilsalicilico	1,18	0,5	1,3	46,1	0,7	0,8	0,07	0,0
ticagrelor	0,98	-4,0	9,6	1,1	-4,0	11,3	2,46	0,3
treprostinil	0,59	-4,2	3,0	0,0	-2,5	4,8	548,24	-1,4
clopidogrel/acido acetilsalicilico	0,33	-23,7	1,3	2,2	3,9	8,1	0,41	-26,4
selexipag	0,22	10,7	-	0,0	21,5	-	108,66	-8,6
lisina acetilsalicilato	0,20	-5,6	-2,9	6,7	-5,1	-2,3	0,08	-0,2
iloprost	0,18	6,0	-5,3	0,0	24,9	-2,6	87,64	-14,9
ticlopidina	0,15	-15,4	-14,0	1,6	-15,7	-14,2	0,25	0,7
acido acetilsalicilico/magnesio idrossido/algedrato	0,05	-11,9	-9,6	1,3	-11,9	-9,7	0,11	0,3

Tabella 3.5.3b Antiaggreganti, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD
Piemonte	4,05	67,9	0,16	0,15	3,92	71,1	0,15	0,15	-3,0	4,7	-7,1	-7,1	-1,4	-0,4	-1,0	-1,0
Valle d'Aosta	3,19	58,0	0,15	0,14	3,12	60,8	0,14	0,14	-2,0	4,8	-6,2	-6,2	-3,4	-3,1	-0,4	-0,4
Lombardia	4,87	48,4	0,27	0,27	4,79	48,1	0,27	0,27	-1,7	-0,6	-0,8	-0,8	2,0	-0,1	2,2	2,2
PA Bolzano	3,27	45,1	0,20	0,19	2,99	44,0	0,19	0,19	-8,4	-2,6	-5,8	-5,8	1,0	-1,9	2,9	2,9
PA Trento	4,53	75,7	0,16	0,16	4,44	75,1	0,16	0,16	-2,0	-0,8	-1,0	-1,0	-0,4	-0,1	-0,3	-0,3
Veneto	2,92	48,0	0,17	0,17	2,99	46,8	0,17	0,17	2,3	-2,5	5,1	5,1	-1,0	0,9	-1,9	-1,9
Friuli VG	3,86	61,8	0,17	0,15	3,80	69,8	0,15	0,15	-1,6	12,9	-12,6	-12,6	-0,8	-1,4	0,6	0,6
Liguria	3,95	56,7	0,19	0,19	3,81	55,6	0,19	0,19	-3,7	-2,0	-1,5	-1,5	0,1	-1,4	1,5	1,5
Emilia R.	3,90	83,8	0,13	0,13	3,88	82,0	0,13	0,13	-0,6	-2,1	1,9	1,9	-1,2	-0,8	-0,4	-0,4
Toscana	4,71	74,4	0,17	0,17	4,54	75,3	0,17	0,17	-3,5	1,2	-4,4	-4,4	-0,3	-0,7	0,4	0,4
Umbria	6,00	76,5	0,21	0,21	6,31	76,1	0,23	0,23	5,1	-0,5	5,9	5,9	4,2	-0,1	4,3	4,3
Marche	4,68	86,2	0,15	0,15	4,67	84,6	0,15	0,15	0,0	-1,9	2,2	2,2	3,2	1,0	2,2	2,2
Lazio	8,41	80,7	0,28	0,28	8,12	80,3	0,28	0,28	-3,4	-0,5	-2,6	-2,6	2,6	1,2	1,4	1,4
Abruzzo	8,67	92,1	0,26	0,24	7,92	91,2	0,24	0,24	-8,6	-1,0	-7,5	-7,5	2,9	0,9	2,0	2,0
Molise	7,13	89,4	0,22	0,15	5,25	94,3	0,15	0,15	-26,4	5,5	-30,0	-30,0	-2,7	1,0	-3,7	-3,7
Campania	6,80	72,3	0,26	0,24	6,49	74,4	0,24	0,24	-4,5	2,9	-7,0	-7,0	1,1	2,8	-1,7	-1,7
Puglia	8,36	89,0	0,26	0,25	8,16	87,7	0,25	0,25	-2,4	-1,5	-0,7	-0,7	3,4	1,1	2,3	2,3
Basilicata	9,31	83,9	0,30	0,27	8,73	88,3	0,27	0,27	-6,2	5,2	-10,6	-10,6	4,9	1,9	3,0	3,0
Calabria	8,11	89,2	0,25	0,25	8,07	88,9	0,25	0,25	-0,5	-0,3	0,1	0,1	7,3	1,3	5,9	5,9
Sicilia	5,22	81,4	0,18	0,16	4,85	82,9	0,16	0,16	-7,0	1,9	-8,5	-8,5	-1,0	2,1	-3,1	-3,1
Sardegna	3,99	74,1	0,15	0,15	3,89	72,9	0,15	0,15	-2,6	-1,7	-0,7	-0,7	-2,0	-0,9	-1,0	-1,0
Italia	5,48	70,3	0,21	0,21	5,32	70,6	0,21	0,21	-3,0	0,4	-3,1	-3,1	1,3	0,5	0,7	0,7
Nord	4,10	58,8	0,19	0,19	4,03	59,0	0,19	0,19	-1,5	0,3	-1,5	-1,5	0,2	-0,4	0,6	0,6
Centro	6,55	79,1	0,23	0,22	6,39	78,9	0,22	0,22	-2,5	-0,2	-2,0	-2,0	2,1	0,5	1,6	1,6
Sud e Isole	6,82	81,5	0,23	0,22	6,50	82,2	0,22	0,22	-4,7	0,8	-5,2	-5,2	1,8	1,6	0,2	0,2

Esposizione e aderenza nella popolazione

Attraverso i dati del flusso di Tessera Sanitaria, abbiamo descritto l'andamento della prevalenza e del consumo degli antiaggreganti per classe di età, genere e Regione e calcolarne alcuni indicatori di intensità d'uso. Sono state inoltre stimata l'aderenza e la persistenza al trattamento.

Nel 2021 l'esposizione agli antiaggreganti piastrinici nella popolazione generale tende a aumentare con l'età per i pazienti di entrambi i generi, fino a raggiungere una prevalenza d'uso più elevata negli uomini di età uguale o maggiore di 85 anni (49,8%). In tutte le fasce di età gli uomini consumano anche un numero maggiore di dosi rispetto alle donne (Figura 3.5.3b).

La prevalenza d'uso a livello nazionale è stata pari al 9,2%, sostanzialmente sovrapponibile al Sud e nelle Isole (10,9%) al Centro (10,5%) e lievemente ridotta al Nord (7,5%) (Tabella 3.5.3c). La provincia autonoma di Bolzano registra la prevalenza più bassa (5,1%), mentre il Molise quella più alta (13,5%). L'età mediana degli utilizzatori è di 75 anni e ogni individuo riceve in media 267,5 DDD di farmaco nel corso dell'anno con un costo per utilizzatore pari a 43,8 euro. Metà della popolazione esposta a livello nazionale è trattata per almeno 10 mesi in un anno (DDD mediana: 300), mentre il 4,3% degli utilizzatori a livello nazionale ha ricevuto una sola prescrizione nell'anno, con un valore che oscilla da un minimo del 2,1% della Valle d'Aosta a un massimo del 7,0% della Campania.

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, seguiti per un periodo di un anno.

La popolazione in studio ha compreso 168.272 nuovi utilizzatori, di età mediana pari a 70 anni (IQR 62-78), costituita dal 48,7% di donne.

Nel 2021 la percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con antiaggreganti è stata rispettivamente pari a 60,4% e 7,0% (Tabella 3.5.3d). La percentuale di individui con bassa aderenza tende ad aumentare con l'età, registrando il valore più alto nella fascia di età superiore agli 85 anni (8,4%) e nelle donne rispetto agli uomini (7,8% e 6,2%, rispettivamente). Stratificando per età e area geografica, la percentuale maggiore di individui con bassa aderenza è osservata nella fascia di età superiore agli 85 anni e nelle Regioni del Sud Italia (10,6%). L'alta aderenza, come atteso, tende a diminuire all'aumentare dell'età, presentando un valore maggiore nella fascia di età tra 45 e 54 anni (63,3%) e in misura lievemente maggiore negli uomini rispetto alle donne (63,2% e 57,3%). 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 (69,8%). La ridotta aderenza con l'avanzare dell'età è da attribuire alla scarsa compliance che caratterizza la popolazione anziana, inficiata dal verosimile decadimento cognitivo, dalle numerose comorbidità necessitanti numerose terapia e dalle condizioni socio-economiche. In aggiunta, gli effetti avversi rappresentati maggiormente dalle complicanze emorragiche maggiori e minori possono essere più frequenti nella popolazione anziani, di per sé a più alto rischio emorragico con l'avanzare dell'età e delle comorbidità.

Da un confronto dei dati di aderenza del 2021 rispetto al 2020, nelle Regioni del Centro si osservano un lieve incremento della percentuale di soggetti con alta aderenza (+4%) e una marcata riduzione della percentuale di individui con bassa aderenza (-24%), entrambi

superiori alla media nazionale (rispettivamente +1% e -9%). Tale tendenza potrebbe essere spiegata da una maggiore consapevolezza dell'importanza della prevenzione cardiovascolare da parte della popolazione generale.

Analizzando la persistenza al trattamento con farmaci antiaggreganti (Tabella 3.5.3e), si evidenzia come oltre la metà dei nuovi utilizzatori risulti essere persistente al trattamento a distanza di un anno (52,8%), con percentuali lievemente inferiori tra le Regioni del Sud (48,9%) rispetto a quelle del Nord (55,4%) e del Centro (54,9%). A un anno dall'inizio del trattamento la percentuale di utilizzatori che interrompe la terapia per almeno 60 giorni aumenta all'aumentare dell'età dei soggetti. In generale, gli uomini mostrano percentuali di persistenza lievemente maggiori rispetto alle donne (55,9% e 49,6%, rispettivamente). Per il Nord e il Sud i dati osservati nel 2021 sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli del 2020, mentre al Centro si osserva un aumento (+8%) degli individui persistenti a 12 mesi dall'inizio del trattamento rispetto all'anno precedente.

Infine, confrontando i dati di persistenza tra aree geografiche (Figura 3.5.3c) si nota come per gli antiaggreganti il tempo mediano alla interruzione del trattamento sia superiore a 365 giorni al Centro-Nord, mentre al Sud è inferiore a 289 giorni.

In generale, si sottolinea come sia l'aderenza che la persistenza al trattamento con farmaci antiaggreganti siano subottimali.

Figura 3.5.3b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di antiaggreganti in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

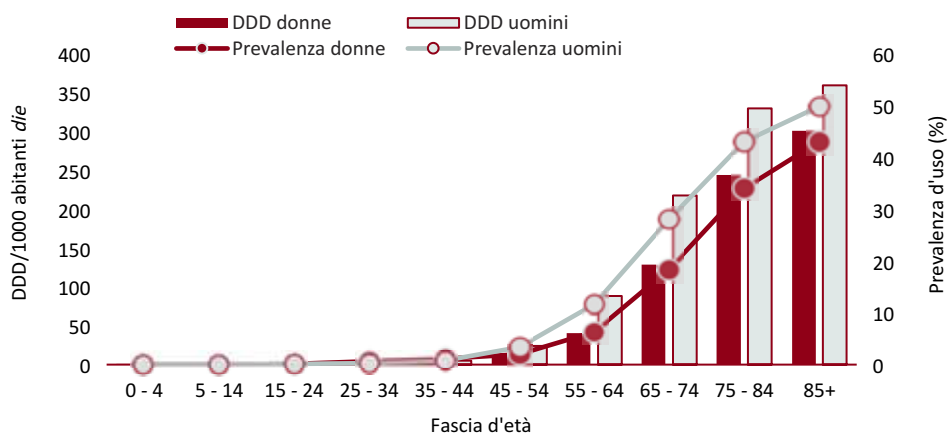


Tabella 3.5.3c Esposizione e durata di terapia di farmaci antiaggreganti per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)			Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine	totale					
Piemonte	10,7	8,8	9,7	75	31,6	266,1	300,0	2,9
Valle d'Aosta	8,4	7,7	8,0	77	29,0	260,4	290,0	2,1
Lombardia	7,0	5,5	6,2	75	63,1	270,8	300,0	3,0
PA Bolzano	5,5	4,8	5,1	77	45,1	267,4	300,0	2,5
PA Trento	9,3	8,4	8,9	75	40,6	284,3	300,0	2,4
Veneto	6,7	4,7	5,7	75	41,3	277,8	300,0	2,3
Friuli VG	9,9	8,5	9,2	75	32,0	278,4	300,0	2,5
Liguria	8,6	8,5	8,5	79	36,2	241,5	270,0	4,3
Emilia R.	10,7	9,6	10,1	75	25,1	267,7	300,0	2,9
Toscana	10,9	9,8	10,3	76	35,8	265,1	300,0	6,2
Umbria	11,1	9,3	10,2	76	38,4	274,7	300,0	4,7
Marche	12,3	10,6	11,4	76	33,6	272,3	300,0	3,6
Lazio	11,1	10,3	10,7	74	57,4	264,7	300,0	3,9
Abruzzo	13,2	12,1	12,6	74	54,2	264,6	300,0	4,5
Molise	13,9	13,1	13,5	74	32,5	263,2	300,0	4,0
Campania	10,8	10,0	10,4	72	44,3	238,0	252,0	7,0
Puglia	12,2	10,8	11,5	74	52,6	269,7	300,0	3,9
Basilicata	12,8	11,9	12,3	74	57,7	260,7	300,0	6,0
Calabria	12,4	12,0	12,2	74	52,5	256,7	280,0	5,6
Sicilia	10,8	10,5	10,6	75	27,4	257,8	280,0	4,9
Sardegna	9,9	9,4	9,7	75	32,4	278,3	300,0	3,9
Italia	9,8	8,7	9,2	75	43,8	267,5	300,0	4,3
Nord	8,2	6,8	7,5	75	42,1	272,5	300,0	2,9
Centro	11,0	10,0	10,5	75	46,9	270,3	300,0	4,7
Sud e isole	11,2	10,5	10,9	74	43,6	260,6	300,0	5,3

Tabella 3.5.3d Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci antiaggreganti nella popolazione di età ≥45 anni nel periodo 2019-2021 e variazione 2021-2020

	Totale N=168.272			Nord N=62.293			Centro N=43.284			Sud N=62.695								
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	Δ %	Δ %	Δ %	21-20	21-20	21-20
Bassa aderenza*																		
45-54 anni	7,6	7,3	6,6	4,2	4,5	4,5	7,2	7,3	5,7	10,6	9,5	8,9	-7					
55-64 anni	7,3	7,4	6,6	4,5	4,7	4,1	6,6	6,9	5,2	9,8	9,9	9,5	-5					
65-74 anni	7,8	7,4	6,7	5,5	5,0	4,6	7,6	7,5	5,6	9,8	9,3	9,5	2					
75-84 anni	8,1	8,0	7,4	5,7	6,0	5,7	7,8	8,3	6,6	10,9	10,3	10,1	-2					
≥85 anni	9,1	8,3	8,4	6,7	5,9	6,8	9,7	9,5	8,0	11,6	10,6	10,6	0					
Donne	8,8	8,4	7,8	6,2	6,0	5,7	8,5	8,4	6,8	11,2	10,7	10,5	-1					
Uomini	7,1	6,9	6,2	4,7	4,7	4,5	6,9	7,3	5,2	9,4	9,0	8,8	-3					
Totale	7,9	7,7	7,0	5,4	5,3	5,1	7,7	7,8	6,0	10,3	9,8	9,7	-2					
Alta aderenza*																		
45-54 anni	62,4	62,8	63,3	69,9	69,9	69,8	64,1	61,3	63,8	55,6	57,7	57,6	0					
55-64 anni	61,5	61,8	62,3	68,4	68,9	68,1	62,0	61,3	63,6	55,6	56,2	56,7	1					
65-74 anni	59,7	60,1	60,9	65,6	65,5	65,6	59,2	60,1	62,0	55,3	55,6	56,1	1					
75-84 anni	58,0	58,2	58,4	63,0	62,3	61,6	56,9	56,9	59,6	53,0	54,1	53,5	-1					
≥85 anni	55,4	56,4	55,9	60,2	60,8	58,8	53,9	54,3	56,2	50,8	52,0	51,8	0					
Donne	56,2	56,8	57,3	61,7	61,8	61,5	56,5	56,2	58,4	51,2	52,5	52,8	1					
Uomini	62,4	62,5	63,2	68,0	67,7	67,4	61,3	61,6	64,1	57,6	57,9	58,2	0					
Totale	59,3	59,7	60,4	65,0	64,9	64,6	58,8	58,9	61,4	54,4	55,2	55,5	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).

† 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 01/01/2019

† Percentuali dei soggetti con bassa/alta aderenza relativamente alla categoria specificata
Tempo mediano (IQR) di follow-up: 320 (259-344)

Tabella 3.5.3e Persistenza a un anno al trattamento con farmaci antiaggreganti nella popolazione di età ≥45 anni nel periodo 2019-2021 e variazione 2021-2020

Persistenza a 12 mesi	Totale N=168.272			Nord N=62.293			Centro N=43.284			Sud N=62.695						
	2019	2020	2021	Δ %	2019	2020	2021	Δ %	2019	2020	2021	Δ %				
45-54 anni	53,0	54,0	55,0	2	59,7	60,4	59,9	-1	53,2	51,8	54,9	6	47,7	49,9	50,9	2
55-64 anni	53,6	54,7	55,8	2	59,5	60,5	60,2	0	53,5	53,9	58,0	8	48,9	50,4	50,6	0
65-74 anni	52,6	52,8	54,1	2	56,5	56,7	56,6	0	52,6	52,3	56,9	9	49,5	49,9	49,9	0
75-84 anni	49,9	49,5	49,9	1	53,2	52,1	51,8	-1	49,1	48,6	51,3	6	46,6	46,9	46,5	-1
≥85 anni	46,7	47,2	47,1	0	49,6	50,4	48,2	-4	45,5	44,5	49,1	10	44,0	44,7	44,1	-2
Donne	48,2	48,5	49,6	2	51,9	52,0	51,8	0	48,0	47,4	51,2	8	45,1	45,8	46,4	1
Uomini	54,5	54,9	55,9	2	58,6	58,6	58,6	0	54,0	53,8	58,2	8	50,9	51,8	51,5	-1
Totale	51,4	51,7	52,8	2	55,4	55,4	55,4	0	50,9	50,6	54,9	8	48,0	48,8	48,9	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)

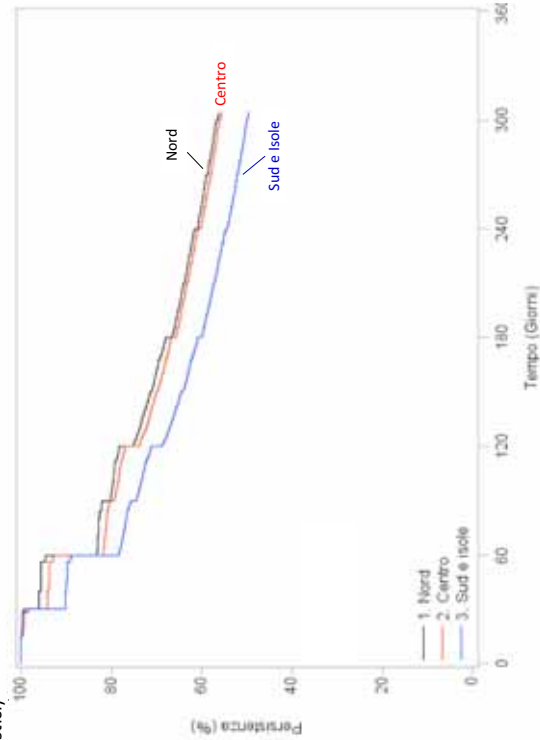


Figura 3.5.3c Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con farmaci antiaggreganti nella popolazione di età ≥45 anni stratificato per anno (2021-2020), le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)

Key message

- Il **consumo di antiaggreganti piastrinici** risulta piuttosto **stabile** nel corso degli anni considerati (2014-2020), attestandosi a 70,6 DDD/1000 abitanti *die* nel 2021. Tuttavia, all'interno della categoria si osserva, rispetto al 2020, una minima riduzione della spesa e del consumo dell'acido acetilsalicilico da solo o in associazione (spesa: -1,3%; consumo: -0,4%) e del ticagrelor (-4% per spesa e consumi), sebbene quest'ultimo avesse fatto registrare aumenti fino all'anno precedente. Di contro, tale minima riduzione è controbilanciata da un minimo aumento della spesa e del consumo degli altri inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ (spesa: +0,2%; consumo: +3,7%).
- Nonostante l'andamento nell'ultimo anno, il **ticagrelor** è l'antiaggregante che mostra nel periodo 2014-2021 il maggiore incremento di spesa (CAGR: +9,1%) e di consumo (CAGR: +11,3%). Esso viene utilizzato in co-somministrazione con acido acetilsalicilico nella prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti a seguito di una 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 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 prescrittore 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. Comunque, la doppia antiaggregazione prevede un periodo definito di durata di terapia non superiore ai 12 mesi, per cui è possibile anche che l'associazione fissa venga utilizzata per un periodo stabilito e successivamente interotta per proseguire soltanto un antiaggregante in monoterapia come da raccomandazioni, spiegando almeno in parte la differenza nelle prescrizioni tra combinazione fissa o estemporanea dei due antiaggreganti. Inoltre, alla luce delle raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare nella sindrome coronarica acuta è verosimile che si preferiscano combinazioni estemporanee tra basse dosi di acido acetilsalicilico (ASA) e i più nuovi antiaggreganti immessi in commercio come ticagrelor e pasugrel, di cui non sono al momento disponibili le associazioni fisse.
- 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 (Molise: 93,4 DDD/1000 abitanti *die* vs PA di Bolzano: 44,0 DDD/1000 abitanti *die*). Per quanto riguarda la prevalenza d'uso si è registrato un valore più alto in Molise (13,5%) e più basso nella PA di Bolzano (5,1%). Come già osservato per gli anticoagulanti, tale variabilità è imputabile prevalentemente alla diversa attitudine prescrittiva dei medici piuttosto che ad una diversa prevalenza delle malattie a rischio cardiovascolare nelle varie regioni. Seppure con sensibili differenze geografiche (Nord 64,9% e Sud e Isole 55,5%, rispettivamente) 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.

- In generale, sia **l'aderenza che la persistenza al trattamento con farmaci antiaggreganti risultano subottimali nella popolazione a rischio cardiovascolare** e ulteriori sforzi devono essere sostenuti per migliorare il loro impiego nella prevenzione cardiovascolare.

Bibliografia diriferimento

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367.
- 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.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The 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):119-177.
- Osservatorio Ictus Italia. Rapporto sull'ictus in Italia 2018. Una fotografia su prevenzione, percorsi di cura e prospettive. <https://www.epicentro.iss.it/cardiovascolare/2019/> (epicentro.iss.it/cardiovascolare/2019)
- Osservatorio Malattie Rare. Iperensione polmonare cos'è. 25 Agosto 2010. <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/ipertensione-polmonare/>
<https://www.osservatoriomalattierare.it/38-descrizioni/sezioni/102-che-cose-l-ipertensione-arteriosa-polmonare/>
- Regione Toscana. Iperensione 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. https://malattierare.toscana.it/static/media/uploads/PDTA/all19-dd-11505-2020_pdt_a_ipertensione_polmonare.pdf
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Cardioaspirin 100 mg. Documento reso disponibile da AIFA il 24/04/2021.

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

Anche nel 2021 i farmaci ad azione sul sistema nervoso centrale (SNC) si collocano, con 1.918,5 milioni di euro, al sesto posto tra le categorie a maggior spesa pubblica, rappresentando l'8,2% del totale (Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa *pro capite* complessiva è stata pari a 32,21 euro in aumento del 2,3% in confronto all'anno precedente e relativa prevalentemente alla spesa derivante dall'assistenza farmaceutica convenzionata (23,97 euro *pro capite*), in lieve aumento rispetto all'anno 2020 (+1,4%). La spesa da parte delle strutture sanitarie pubbliche è di minor entità (8,23 euro *pro capite*), ma registra un aumento più rilevante (+5,4%) rispetto all'anno precedente (Tabella 3.1).

Per quanto riguarda i consumi in regime SSN, questa categoria di farmaci si conferma al quarto posto con 95,4 DDD/1000 abitanti *die*, in lieve aumento rispetto all'anno 2020 (+1,2%); anche in questo caso i consumi maggiori si registrano nell'ambito dell'assistenza convenzionata con 68,9 DDD/1000 abitanti *die* mentre l'acquisto da parte delle strutture pubbliche rappresenta circa un terzo del totale (26,5 DDD) (Tabella 3.2). Nel periodo 2014-2021, il consumo totale di farmaci del sistema nervoso centrale è aumentato mediamente ogni anno dell'1,6%.

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 25 anni, in linea con i dati epidemiologici sulla frequenza delle malattie neurologiche e psichiatriche. Nella fascia d'età con più di 75 anni si raggiunge, per le donne e gli uomini, il maggiore livello di prevalenza (rispettivamente 44,3% e 32,7%) e di spesa (79,2 e 61,2 euro *pro capite* rispettivamente). In età evolutiva (5-14 anni) circa un ragazzo su 100 riceve nel corso di un anno almeno una prescrizione di farmaci del sistema nervoso centrale, principalmente antidepressivi, antipsicotici e antiepilettici.

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa *pro capite* dei farmaci del sistema nervoso centrale è stata pari a 23,97 euro. La leggera variazione di spesa rispetto al 2020 è stata determinata esclusivamente da un aumento dei consumi (+0,6%), mentre sia i prezzi (-0,1%), che l'effetto mix (+0,1%) risultano stabili, così come il costo medio per giornata di terapia (Tabella 3.9). Analizzando le singole sottocategorie risulta che "altri antiepilettici", "inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI)" e "altri antidepressivi" sono quelle che incidono maggiormente sulla spesa, rispettivamente con 4,77, 3,39 e 3,26 euro. Tuttavia, gli SSRI hanno i maggiori livelli di consumi con 30,0 DDD/1000 abitanti *die*, che rappresentano poco meno della metà dell'intera categoria, seguono gli "altri antidepressivi" con 11,7 DDD/1000 abitanti *die* (Tabella 3.9). Tutte e tre le sottocategorie citate mostrano aumenti rispetto al 2020 sia in termini di spesa che di consumo e solo per gli SSRI c'è una leggera tendenza all'acquisto di farmaci meno costosi (effetto mix -0,3%) con un effetto anche sulla lieve diminuzione del costo medio per giornata di terapia per questi farmaci (-0,3%). Le diazepine, ossazepine, tiazepine e ossepine pur con una spesa *pro capite* di 1,02 euro sono la categoria che, insieme ai derivati dell'oripavina, evidenziano un aumento

consistente della spesa (+7,8%) e dei consumi (+4,5%) prodotto da uno spostamento verso farmaci più costosi (effetto mix: +3,2%).

Levetiracetam, fentanil e pregabalin sono le molecole a maggior impatto sulla spesa *pro capite* della categoria con rispettivamente 1,62, 1,34 e 1,30 euro *pro capite* (Tabella 3.10) e fanno parte dei primi trenta principi attivi a maggior spesa nel 2021 occupando rispettivamente il diciottesimo, il ventottesimo e il trentesimo posto (Tabelle 3.11 e 3.12). Ben 8 molecole (naloxone/ossicodone, tapentadolo, fentanil, rotigotina, lacosamide, quetiapina, levetiracetam e pregabalin) rientrano tra i principi attivi a maggior costo per giornata di terapia (Tabella 3.13), mentre vortioxetina, lacosamide e sertralina sono tra quelle a maggior variazione di spesa convenzionata in confronto al 2020 (+12,1%, +11,5% e +4,7% rispettivamente) (Tabella 3.14). La sertralina che registra i consumi maggiori della categoria con 8,7 DDD/1000 abitanti *die*, è anche l'unica molecola a rientrare nei primi trenta principi attivi a maggior consumo (Tabelle 3.16 e 3.17). Tre molecole, rotigotina, naloxone/ossicodone e fentanil, rientrano tra quelle a maggior riduzione di spesa tra il 2020 e il 2021 (Tabella 3.15).

Per quanto riguarda invece gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche è stato registrato un aumento del 4,6% in termini di spesa e, pur in presenza di una riduzione dei consumi dello 0,7%, vi è una maggior propensione all'utilizzo di farmaci più costosi (effetto mix +4,8%) e un incremento dei prezzi dello 0,5%, fattori che hanno determinato un aumento del costo medio per giornata di terapia del 5,4% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.18). La sottocategoria degli "altri antipsicotici" è quella che registra la maggiore spesa (2,94 euro *pro capite*) in aumento rispetto al 2020 (+2,8%), mentre le "diazepine, ossazepine, tiazepine e ossepine" (3,5 DDD/1000 abitanti *die*) e i "farmaci utilizzati nella dipendenza da oppioidi" (3,3 DDD/1000 abitanti *die*) sono le categorie a maggior consumo. Anche se entrambe registrano una contrazione della spesa rispetto al 2020 (rispettivamente -15,0% e -8,4%) e di costo medio per giornata di terapia (-11,0% e -5,7%). Gli "altri farmaci del sistema nervoso" centrale occupano il secondo posto in termini di spesa (0,83 euro): per questa categoria si rileva un incremento del 51,7% della spesa determinato da un aumento dei consumi (+13,05) ma soprattutto da un elevato ricorso a farmaci più costosi (effetto mix: +37,7% e costo medio per DDD: +34,2%) rispetto al 2020 (Tabella 3.18). Gli "antagonisti del peptide correlato al gene della calcitonina" sono i farmaci che presentano le maggiori variazioni di spesa, consumi e prezzi: +774,5%, +138,0% e +310,3% (Tabella 3.18). Erenumab e galcanezumab, anticorpi monoclonali anti-CGRP e indicati per l'emicrania, sono le molecole a maggior spesa (0,16 e 0,10 euro *pro capite*) di questa categoria (Tabella 3.19).

Il principio attivo a maggiore spesa (1,53 euro, pari ad un'incidenza del 19%) è rappresentato dal paliperidone con un costo unitario per giornata di terapia di 5,10 euro (Tabella 3.19) che però non risulta tra i più elevati della categoria, infatti patisiran e tafamidis sono i farmaci più costosi in termini di costo medio per DDD (rispettivamente 516,03 e 226,37 euro).

Nessun principio attivo appartenente a questa categoria di farmaci compare tra i primi 30 a maggiore incidenza di spesa e a maggior costo medio per farmaci acquistati dalle strutture pubbliche, né tantomeno tra i primi 30 a maggiore variazione e a maggiore riduzione di

spesa rispetto all'anno precedente. Paracetamolo, metadone, olanzapina, quetiapina e lidocaina sono invece presenti tra le 30 molecole a maggior consumo (Tabella 3.25).

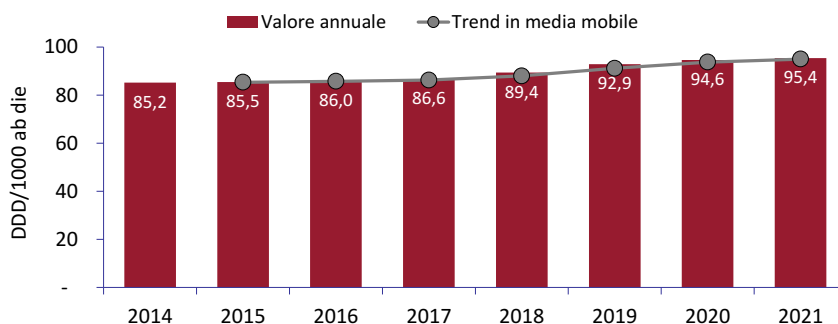
Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzazione di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi, per principio attivo e per Regione, e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto 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

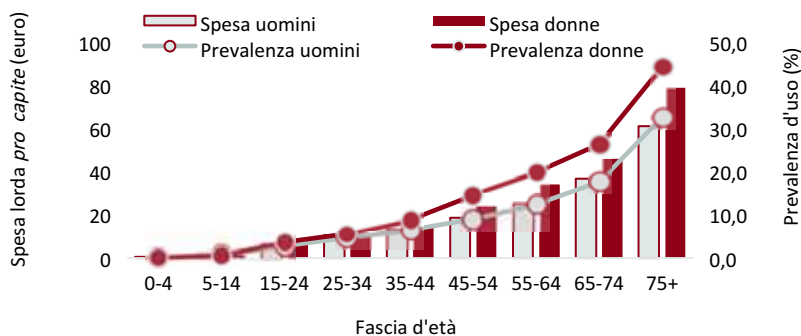
Sistema Nervoso Centrale

Spesa pubblica* in milioni di euro (% sul totale)	1.918,5	(8,2)
Δ % 2021-2020		2,3
Range regionale spesa lorda <i>pro capite</i> :	28,2	38,5
DDD/1000 ab die* (% sul totale)	95,4	(7,3)
Δ % 2021-2020		1,2
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 2021 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda <i>pro capite</i>			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	0,5	0,4	0,5	0,6	0,6	0,6
5-14	2,5	1,9	2,2	4,3	3,2	3,7
15-24	6,7	6,9	6,8	17,1	19,4	18,2
25-34	10,9	10,0	10,4	31,6	29,2	30,5
35-44	13,9	14,7	14,3	41,3	45,6	43,5
45-54	18,7	24,4	21,6	56,3	78,4	67,4
55-64	25,7	34,3	30,1	72,4	115,1	94,4
65-74	37,0	46,2	41,9	96,6	149,8	124,7
75+	61,2	79,2	71,9	164,9	236,1	207,4

3.6.1 Farmaci per la sclerosi multipla

Inquadramento epidemiologico

La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa che colpisce il sistema nervoso centrale descritta come una malattia autoimmune demielinizzante caratterizzata cioè da un deterioramento della guaina mielinica dovuto alla neuroinfiammazione. 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 2,8 milioni di persone con SM nel mondo, di cui 1.200.000 in Europa e circa 130.000 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.

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.

Dati nazionali di consumo e spesa

Negli ultimi otto anni il consumo dei farmaci per la sclerosi multipla è progressivamente aumentato con un tasso annuale medio del 4,1% passando da 2,2 DDD/1000 abitanti *die* del 2014 a 2,9 DDD nel 2021 (Figura 3.6.1a e Tabella 3.6.1a). Il costo medio per giornata di terapia è gradualmente aumentato negli ultimi cinque anni fino a raggiungere i 12,4 euro nel 2021 in parte spiegabile dall'introduzione in commercio degli anticorpi monoclonali. I farmaci immunosoppressori rappresentano circa il 70% dei consumi dell'intera categoria (2,0 DDD/1000 abitanti *die*) e ciò, nonostante il costo medio per giornata di terapia sia il più basso della categoria, ha un impatto sulla spesa *pro capite* che infatti risulta essere un terzo dell'intera categoria (4,07 su 12,91 euro), in aumento dell'11,3% rispetto all'anno precedente e nel periodo 2014-2021 del 36,0% (CAGR). Anche gli anticorpi monoclonali hanno un significativo impatto sulla spesa *pro capite* (3,53 euro), determinato principalmente da un elevato costo medio per giornata di terapia (49,96 euro) a fronte di ridotti livelli di consumo (0,2 DDD/1000 abitanti *die*). Anche il fingolimod si registra una elevata spesa *pro capite* di 2,32 euro e ridotti consumi (0,1 DDD) con un costo medio per DDD di 53,90 euro. Le uniche due sottocategorie che in termini di spesa e di consumi registrano riduzioni negli anni sono gli interferoni e il glatiramer, tuttavia, il livello di spesa per gli interferoni è spiegabile sia da un più alto livello di consumo che da un costo per giornata di terapia superiore del 50% a quello del glatiramer. Al contrario le categorie che registrano maggiori incrementi sia in termini di spesa che di consumo sono gli anticorpi monoclonali e gli immunosoppressori (Tabella 3.6.1a). Analizzando singolarmente i principi

attivi si può notare come il metotrexato sia il farmaco più utilizzato (1,4 DDD/1000 abitanti *die* pari a circa il 50% dell'intera categoria), ma con un impatto relativamente ridotto sulla spesa *pro capite* dovuto al costo medio per giornata di terapia che è il più basso della categoria (1,37 euro) per la scadenza del brevetto da diversi anni. Oltre al fingolimod, i farmaci più costosi in termini di giornata di terapia, risultano essere la cladribina (48,43 euro) e gli anticorpi monoclonali, tra cui natalizumab (50,03 euro) e ocrelizumab (48,32 euro) di più recente commercializzazione (dal 2018) e la cui spesa è in aumento rispetto al 2020 (+40,2%). Questi due farmaci, che registrano un analogo livello di spesa, 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.

Nelle aree del Nord e del Centro i consumi dei farmaci per la sclerosi multipla sono simili e in linea con il dato nazionale e piuttosto stabili rispetto all'anno precedente, mentre nelle Regioni del Sud si rilevano maggior consumi (3,1 DDD/1000 abitanti *die*) e costi sia in termini di spesa *pro capite* che per costo medio per DDD (Tabella 3.6.1b). A livello regionale il consumo maggiore, in linea con le evidenze in letteratura sulla prevalenza della patologia, è stato osservato per la Sardegna (5,3 DDD), stabile rispetto all'anno precedente (+1,7%) e con una variazione media annuale del 2,9% tra il 2014 e il 2021. Al contrario la Valle d'Aosta è la Regione dove si rilevano i consumi minori (2,4 DDD) meno della metà rispetto a quelli della Sardegna. I consumi aumentano in quasi tutte le Regioni; mentre si riducono nelle Marche nel Lazio e in Basilicata. Il Molise (+12,4% delle DDD e +28,1% di spesa) e il Friuli Venezia Giulia (+5,6% DDD e +10,9% spesa) sono le Regioni che rilevano le maggiori variazioni rispetto al 2020. Il Molise è anche la Regione con la spesa *pro capite* più elevata (27,19 euro), determinata da un alto costo per giornata di terapia (22,45 euro) a fronte però di livelli di consumo di poco superiori rispetto alla media nazionale (3,3 DDD/1000 abitanti *die*) e simili a quelli della PA di Trento (3,4 DDD) che però registra una spesa e un costo medio per giornata di terapia inferiori del 60%.

Figura 3.6.1a Farmaci per la sclerosi multipla, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

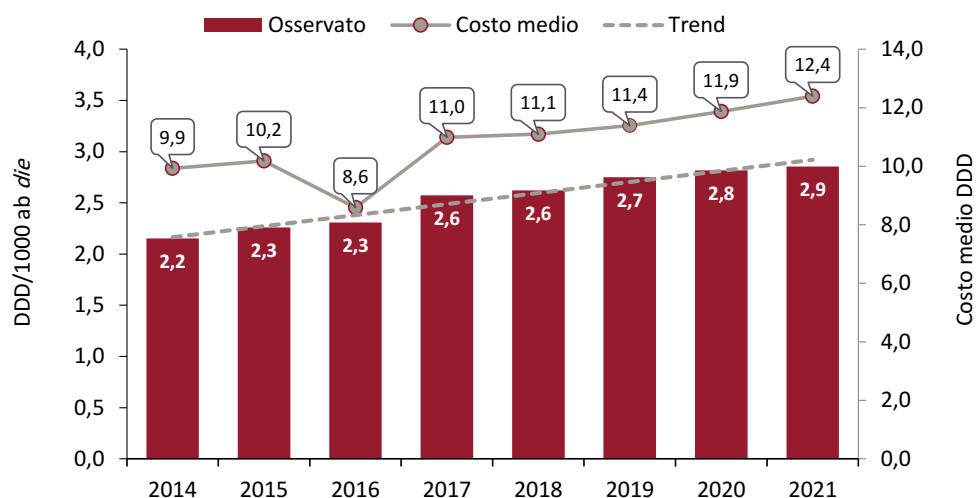


Tabella 3.6.1a. Farmaci per la sclerosi multipla, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Immunosoppressori	4,07	11,3	36,0	2,0	1,9	8,0	5,63	9,5
Anticorpi monoclonali	3,53	18,3	16,9	0,2	27,3	19,2	49,96	-6,8
Fingolimod (modulatori del recettore S1P)	2,32	-3,3	5,5	0,1	-1,4	7,5	53,90	-1,6
Interferoni	1,69	-10,0	-9,7	0,4	-10,8	-9,8	12,56	1,2
Inibitori della sintesi delle pirimidine	1,02	10,3	82,0	0,1	11,3	82,7	27,15	-0,7
Glatiramer	0,29	-26,9	-17,4	0,1	-5,1	-3,2	8,66	-22,8
Farmaci per la sclerosi multipla	12,91	5,6	7,5	2,9	1,4	4,1	12,40	4,4
dimetilfumarato	2,64	6,2	-	0,2	6,4	-	32,87	0,1
fingolimod	2,32	-3,3	5,5	0,1	-1,4	7,5	53,90	-1,6
natalizumab	1,74	2,9	5,7	0,1	16,3	7,8	50,03	-11,3
ocrelizumab	1,73	40,2	-	0,1	40,3	-	48,32	0,1
interferone beta-1a	1,22	-10,8	-12,4	0,3	-11,0	-10,7	10,63	0,6
teriflunomide	1,02	10,3	82,0	0,1	11,3	82,7	27,15	-0,7
metotrexato	0,70	2,0	10,2	1,4	1,7	9,0	1,37	0,6
cladribina	0,59	55,6	-	0,0	60,6	-	48,43	-2,9
interferone beta-1a pegilato	0,39	-5,0	-	0,0	-4,7	-	29,71	0,0
glatiramer	0,29	-26,9	-17,4	0,1	-5,1	-3,2	8,66	-22,8

Tabella 3.6.1b Farmaci per la sclerosi multipla, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	12,93	2,9	12,39		13,32	2,9	12,75		3,0	0,3	2,9		8,1	4,6	3,3	
Valle d'Aosta	11,79	2,3	13,76		11,54	2,4	13,38		-2,1	1,0	-2,8		7,2	3,6	3,5	
Lombardia	8,60	2,6	9,17		9,11	2,6	9,54		5,9	2,1	4,0		7,9	4,0	3,7	
PA Bolzano	12,52	3,6	9,53		14,20	3,7	10,58		13,5	2,5	11,0		7,7	3,3	4,3	
PA Trento	10,08	3,4	8,15		10,95	3,4	8,70		8,6	2,0	6,8		7,6	4,9	2,6	
Veneto	12,23	2,8	11,92		12,93	2,8	12,55		5,7	0,7	5,3		9,7	4,0	5,5	
Friuli VG	12,04	3,5	9,41		13,36	3,7	9,90		10,9	5,6	5,3		6,7	2,5	4,1	
Liguria	12,38	2,6	13,19		13,01	2,6	13,87		5,0	0,1	5,2		8,6	4,1	4,4	
Emilia R.	10,60	2,4	11,94		11,69	2,5	12,70		10,3	4,0	6,4		9,6	4,7	4,7	
Toscana	11,49	2,5	12,55		11,88	2,5	12,95		3,4	0,5	3,2		7,2	4,5	2,6	
Umbria	11,86	2,9	11,15		12,80	2,9	11,92		7,9	1,2	7,0		7,7	3,2	4,4	
Marche	11,98	2,7	12,04		12,28	2,7	12,50		2,5	-1,0	3,8		5,9	2,7	3,1	
Lazio	12,59	2,6	13,16		12,58	2,6	13,35		-0,1	-1,2	1,5		6,3	3,9	2,2	
Abruzzo	17,03	3,1	14,92		18,18	3,1	15,85		6,7	0,8	6,2		8,3	4,8	3,4	
Molise	21,23	3,0	19,64		27,19	3,3	22,45		28,1	12,4	14,3		18,9	7,9	10,3	
Campania	12,65	2,6	13,23		13,24	2,6	13,75		4,7	1,0	4,0		7,1	4,4	2,6	
Puglia	13,47	3,2	11,57		14,42	3,2	12,22		7,1	1,7	5,6		5,9	3,7	2,1	
Basilicata	13,90	3,1	12,39		13,42	3,0	12,31		-3,5	-2,5	-0,7		7,5	4,9	2,5	
Calabria	12,75	2,9	11,99		13,14	2,9	12,35		3,1	0,4	3,0		9,4	4,7	4,5	
Sicilia	13,01	2,9	12,17		14,05	3,0	12,83		8,0	2,7	5,4		6,6	4,7	1,8	
Sardegna	25,14	5,2	13,25		26,89	5,3	13,98		7,0	1,7	5,5		4,7	2,9	1,8	
Italia	12,23	2,8	11,87		12,91	2,9	12,40		5,6	1,4	4,4		7,5	4,1	3,2	
Nord	10,75	2,7	10,86		11,44	2,8	11,37		6,4	1,9	4,7		8,5	4,1	4,2	
Centro	12,10	2,6	12,65		12,33	2,6	12,99		1,9	-0,5	2,7		6,6	3,9	2,7	
Sud e Isole	14,44	3,1	12,73		15,39	3,1	13,38		6,5	1,7	5,1		6,9	4,2	2,6	

Key message

- L'andamento del consumo dei farmaci per la sclerosi multipla documenta un incremento nel periodo **2014-2021** di quelli utilizzati prevalentemente come seconda linea, quali gli **anticorpi monoclonali**, gli **immunosoppressori** (dimetilfumarato, metotrexato, cladibrina), **figolimod** ed **inibitori della sintesi delle pirimidine**, a fronte di una diminuzione della categoria degli interferoni e glatiramer.
- 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. Recentemente uno studio canadese documenta una riduzione della mortalità per i pazienti esposti a farmaci disease modifying rispetto ai non esposti.

Bibliografia di riferimento

- AISM. Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Cos'è la sclerosi multipla. Disponibile all'indirizzo https://www.aism.it/cosa_%C3%A8_la_sclerosi_multipla
- AISM. Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Cos'è la sindrome clinicamente isolata. Disponibile all'indirizzo https://www.aism.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.
- Ng HS, Zhu F, Kingwell E, Yao S, Ekuma O, Evans C, Fisk JD, Marrie RA, Zhao Y, Tremlett H. Disease-Modifying Drugs for Multiple Sclerosis and Association With Survival. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Jun 14;9(5):e200005.
- 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. Tali sintomi sono più frequenti all'avanzare dell'età (circa 8% fra i 50-69enni), nella popolazione femminile (8% rispetto al 5% degli uomini), tra le classi socialmente più svantaggiate per difficoltà economiche e tra chi riferisce almeno una diagnosi di patologia cronica (13%).

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 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:

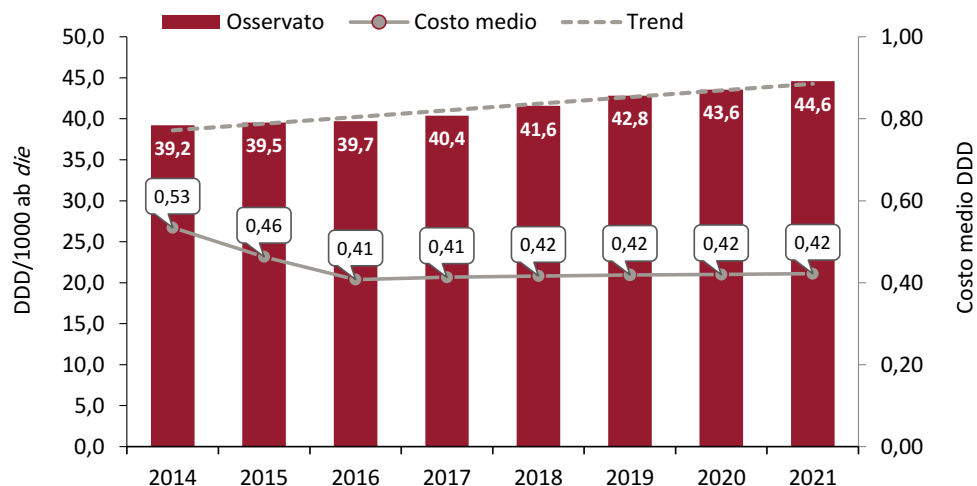
1. antidepressivi di prima generazione o in combinazione (amitriptilina/clordiazepossido, perfenazina/amitriptilina, amitriptilina, clomipramina, dosulepina, maprotilina, nortriptilina, trimipramina);
2. antidepressivi SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina);
3. antidepressivi SNRI (duloxetina, venlafaxina);
4. tutti gli altri (agomelatina, bupropione, iperico estratto secco, mianserina, mirtazapina, oxitriptano, reboxetina, vortioxetina, trazodone).

Dati nazionali di consumo e spesa

Nel 2021 il consumo giornaliero degli antidepressivi è stato pari a 44,6 DDD ogni 1000 abitanti, in aumento del 2,4% rispetto all'anno precedente e con una variazione media annua del 1,9% dal 2014. Il costo medio per DDD nel 2021 è stato di 0,42 euro, rimasto stabile dal 2016 dopo la scadenza brevettuale di importanti principi attivi, quali escitalopram (2014), duloxetina (2015) (Figura 3.6.2a).

Nel 2021 il consumo degli antidepressivi rappresenta il 3,4% del consumo totale di farmaci in Italia, con un aumento del 2,4% rispetto al 2020. Analogamente la spesa *pro capite* evidenzia un incremento del 2,6% attestandosi nel 2021 a 6,87 euro *pro capite* (Tabella 3.6.2a). Gli SSRI tengono conto di circa il 70% (31,2 DDD) del consumo e del 50% (3,40 euro *pro capite*) della spesa dell'intera categoria. Entrambi gli indicatori mostrano un incremento rispettivamente dell'1,9% e del 1,5% rispetto al 2020; maggiori variazioni sono presenti, pur con livelli di uso decisamente inferiori, per gli altri antidepressivi (DDD: +4,8%, spesa: +5,4%). Tale andamento è stato determinato principalmente dalla vortioxetina (+12% per entrambi gli indicatori), 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 dell'intera categoria (1,13 vs 0,42 euro) (Tabella 3.6.2a). La paroxetina, con 1,02 euro *pro capite* stabile rispetto al 2020, si conferma la molecola a maggior spesa, mentre la sertralina quella a maggior consumo (9,3 DDD in aumento del 4,3% rispetto e con una variazione media annuale del +3,6% dal 2014). Il bupropione registra il più alto costo medio per DDD a fronte tuttavia di più limitati livelli di consumo e di spesa *pro capite*, va sottolineato che tale farmaco è indicato anche per il trattamento della disassuefazione al fumo di sigaretta.

Le Regioni del Centro hanno un livello di uso (50,4 DDD) superiore di circa il 10% a quello del Nord (46,9 DDD) e del 33% rispetto al Sud (37,7 DDD) (Tabella 3.6.2b). A conferma di ciò la Toscana è la Regione italiana con il maggior utilizzo di farmaci antidepressivi, attestandosi nel 2021 a 66 DDD/1000 abitanti *die*, un valore quasi doppio rispetto alla Campania e alla Basilicata (circa 35 DDD), così come rilevato anche per il 2020. Tutte le Regioni rilevano degli aumenti di spesa e consumo rispetto all'anno precedente, in particolare il Friuli Venezia Giulia (+8,6% e +7,3% rispettivamente) anche se è la Regione che utilizza meno antidepressivi e ad un costo minore della media nazionale. Per gli antidepressivi si osserva una limitata variabilità regionale per il costo medio per giornata di terapia. Marche e Sardegna sono le Regioni che hanno un consumo e un costo per giornata di terapia superiore alla media nazionale.

Figura 3.6.2a Antidepressivi, andamento temporale 2014-2021 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 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Antidepressivi SSRI	3,40	1,5	-2,7	31,2	1,9	0,9	0,30	0,0
Altri antidepressivi	1,71	5,4	11,4	5,3	4,8	9,8	0,88	0,8
Antidepressivi SNRI	1,60	2,0	-6,4	7,1	2,9	2,1	0,62	-0,7
Antidepressivi di I generazione da soli o in associazione	0,16	1,1	-2,3	1,0	1,2	-1,5	0,42	0,2
Farmaci antidepressivi	6,87	2,6	-1,5	44,6	2,4	1,9	0,42	0,5
paroxetina	1,02	0,5	-2,6	8,2	0,5	0,2	0,34	0,3
escitalopram	0,97	1,3	-6,4	7,7	2,0	0,9	0,34	-0,4
venlafaxina	0,80	1,0	0,9	3,8	2,1	1,3	0,58	-0,8
sertralina	0,80	4,7	3,2	9,3	4,3	3,6	0,24	0,6
duloxetina	0,80	3,0	-10,9	3,3	4,0	3,1	0,66	-0,7
vortioxetina	0,73	12,2	-	1,8	12,5	-	1,13	0,0
trazodone	0,44	1,1	6,0	1,3	0,9	6,8	0,92	0,5
citalopram	0,40	-1,3	-2,4	4,1	-1,4	-2,1	0,27	0,3
mirtazapina	0,35	1,6	2,3	1,9	1,4	2,8	0,51	0,4
bupropione	0,18	-0,9	-0,7	0,3	2,7	1,3	1,70	-3,3

Tabella 3.6.2b Antidepressivi, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Costo medio DDD
Piemonte	7,17	49,2	0,40	0,40	7,32	50,4	0,40	0,40	2,2	2,5	0,0	0,0	-2,8	1,9	-4,5	-4,5
Valle d'Aosta	6,40	42,1	0,41	0,41	6,60	43,6	0,41	0,41	3,2	3,4	0,0	0,0	-2,6	1,7	-4,2	-4,2
Lombardia	6,08	40,7	0,41	0,41	6,30	42,3	0,41	0,41	3,7	3,9	0,1	0,1	-1,7	2,1	-3,7	-3,7
PA Bolzano	8,51	56,1	0,41	0,41	8,66	57,1	0,42	0,42	1,8	1,7	0,3	0,3	-2,6	1,3	-3,9	-3,9
PA Trento	6,49	43,2	0,41	0,41	6,72	45,1	0,41	0,41	3,5	4,3	-0,5	-0,5	-0,6	2,4	-3,0	-3,0
Veneto	6,29	42,2	0,41	0,41	6,45	43,1	0,41	0,41	2,6	1,9	0,9	0,9	-1,5	2,1	-3,5	-3,5
Friuli VG	5,05	35,3	0,39	0,39	5,48	37,8	0,40	0,40	8,6	7,3	1,5	1,5	-2,6	1,5	-4,1	-4,1
Liguria	8,86	57,9	0,42	0,42	8,99	58,7	0,42	0,42	1,4	1,4	0,2	0,2	-1,7	1,4	-3,0	-3,0
Emilia R.	7,10	53,6	0,36	0,36	7,42	55,1	0,37	0,37	4,4	2,7	1,9	1,9	-1,2	1,4	-2,6	-2,6
Toscana	9,29	65,2	0,39	0,39	9,42	66,3	0,39	0,39	1,4	1,7	0,0	0,0	-1,1	1,3	-2,3	-2,3
Umbria	8,21	57,1	0,39	0,39	8,31	57,6	0,40	0,40	1,3	0,9	0,7	0,7	-1,4	1,9	-3,2	-3,2
Marche	7,39	45,6	0,44	0,44	7,56	46,7	0,44	0,44	2,4	2,5	0,2	0,2	-1,0	1,8	-2,7	-2,7
Lazio	6,45	38,7	0,45	0,45	6,57	39,5	0,46	0,46	1,8	2,0	0,1	0,1	-1,7	2,0	-3,6	-3,6
Abruzzo	7,35	42,9	0,47	0,47	7,53	43,6	0,47	0,47	2,5	1,8	1,0	1,0	0,0	2,5	-2,4	-2,4
Molise	6,10	36,8	0,45	0,45	6,23	37,5	0,45	0,45	2,1	1,9	0,5	0,5	-1,9	1,8	-3,6	-3,6
Campania	5,86	34,2	0,47	0,47	6,02	35,1	0,47	0,47	2,7	2,6	0,4	0,4	-0,4	2,6	-2,9	-2,9
Puglia	5,84	35,2	0,45	0,45	5,94	35,8	0,45	0,45	1,7	1,4	0,5	0,5	-1,5	2,2	-3,6	-3,6
Basilicata	5,65	34,1	0,45	0,45	5,84	34,9	0,46	0,46	3,4	2,4	1,2	1,2	-0,6	2,0	-2,5	-2,5
Calabria	6,86	41,3	0,45	0,45	6,91	41,4	0,46	0,46	0,9	0,3	0,8	0,8	-1,3	1,8	-3,1	-3,1
Sicilia	6,00	35,2	0,47	0,47	6,09	35,7	0,47	0,47	1,6	1,3	0,5	0,5	-1,2	2,2	-3,3	-3,3
Sardegna	7,59	47,1	0,44	0,44	7,81	48,2	0,44	0,44	3,0	2,4	0,9	0,9	-2,4	1,4	-3,7	-3,7
Italia	6,70	43,6	0,42	0,42	6,87	44,6	0,42	0,42	2,6	2,4	0,5	0,5	-1,5	1,9	-3,3	-3,3
Nord	6,63	45,5	0,40	0,40	6,85	46,9	0,40	0,40	3,3	3,0	0,6	0,6	-1,9	1,8	-3,6	-3,6
Centro	7,62	49,5	0,42	0,42	7,74	50,4	0,42	0,42	1,7	1,8	0,1	0,1	-1,4	1,6	-2,9	-2,9
Sud e Isole	6,23	37,0	0,46	0,46	6,36	37,7	0,46	0,46	2,1	1,7	0,6	0,6	-1,1	2,2	-3,2	-3,2

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.

Circa il 7% della popolazione italiana ha fatto ricorso a farmaci antidepressivi nel corso del 2021, laddove in Toscana e in Liguria questa percentuale raggiunge il 10%, e in Campania il 5,5%. Nelle Regioni del Sud la prevalenza si riduce al 5,9% rispetto al 7,8% del Centro e al 6,8% del Nord (Tabella 3.6.c). Come atteso, il livello di esposizione aumenta in relazione all'età, raggiungendo una prevalenza del 27,5% nelle donne ultra-ottantacinquenni. La differenza in termini di consumo tra i generi si mantiene in tutte le fasce di età, con livelli che, nelle donne, sono più che doppi rispetto agli uomini a partire dai 45 anni (Figura 3.6.2b).

Metà degli utilizzatori ha un'età superiore ai 67 anni senza particolari differenze regionali e, ogni soggetto, rimane in media in trattamento per 8 mesi, anche se metà fa uso di farmaci antidepressivi per meno di 6 mesi e uno su dieci riceve una sola prescrizione (12,2%), 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 3.6.2c). Il costo medio per utilizzatore è di 100 euro con lievi differenze tra le Regioni, con un minimo di 92,6 in Emilia Romagna e un massimo di 113,9 euro nella PA di Bolzano.

La valutazione dell'aderenza e persistenza al trattamento, considerando un follow-up di un anno, è stata effettuata su una coorte di 119.871 nuovi utilizzatori di farmaci antidepressivi, con almeno 45 anni di età. L'età mediana della coorte è di 69 anni (range interquartile [IQR]: 57-79); le donne rappresentano circa il 67% del totale e oltre un terzo (37%) ha un'età superiore ai 75 anni.

Nel 2021 la percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con antidepressivi è stata rispettivamente del 38,5% e 27,0%, mentre la prima è in aumento del 3% rispetto al 2020, la proporzione di bassa aderenza è in riduzione del 2%. In particolare, le percentuali di alta aderenza diminuiscono con l'età passando dal 43,4% nei soggetti di età compresa tra i 45 e i 54 anni al 24,4% negli ultra-ottantacinquenni, e per area geografica con un massimo del 39,9% al Nord e minimo del 37% nelle Regioni del Sud nonostante un'età mediana dei soggetti inclusi in studio di 2 anni inferiore rispetto alla mediana delle altre aree geografiche. Gli uomini hanno una percentuale superiore di soggetti con alta aderenza rispetto alle donne (40,0% vs 37,7%), mentre in queste ultime la percentuale di bassa aderenza è del 27,2%. In confronto al 2020 si registra un aumento del 4% dell'alta aderenza nelle donne e del 3% negli uomini. Per l'indicatore di bassa aderenza si registrano differenze tra aree geografiche, passando dal 26,5% del Nord al 27,9% al Sud, con un gradiente per età con valore massimo di circa il 46% nella fascia di età 85+ anni (Tabella 3.6.2d).

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 (33,1%) è rimasto persistente, non vi sono marcate differenze di genere e tra aree geografiche. Si conferma anche nel 2021 una riduzione della persistenza all'aumentare dell'età, passando dal 36,1% della fascia di età 45-54 anni fino ad arrivare al 26,0% 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 e le Isole ($\Delta\% = -7,2\%$) in confronto al Nord ($\Delta\% = -11,1\%$) (Tabella 3.6.2e).

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 143 giorni, superiore al dato osservato nel 2020 (134 giorni) e con valori tra aree geografiche che vanno dai 149 giorni per il Nord, a 145 giorni per il Centro e a 133 giorni per il Sud e le Isole (Figura 3.6.2e).

Figura 3.6.2b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di antidepressivi in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

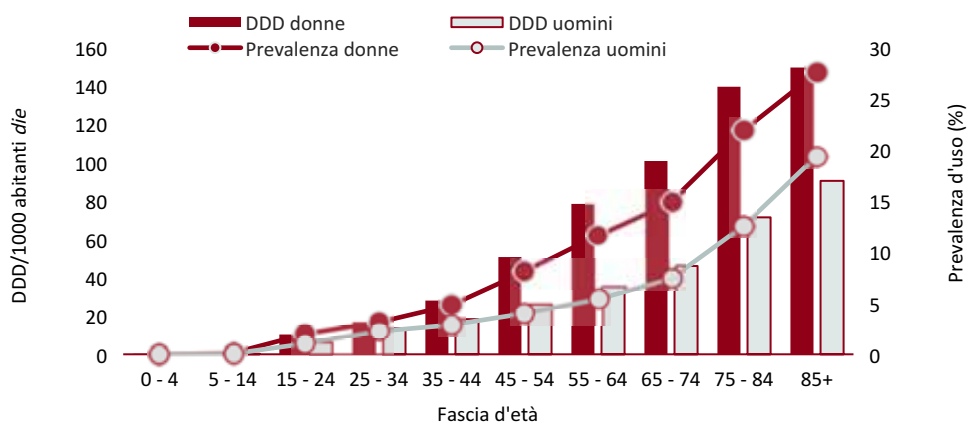


Tabella 3.6.2c Esposizione e durata di terapia di antipertensivi per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)		Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine					
Piemonte	5,2	10,8	8,1	93,5	225,6	180,0	10,9
Valle d'Aosta	4,3	9,3	6,8	95,2	214,3	170,0	10,4
Lombardia	4,0	8,5	6,3	97,7	236,0	196,0	9,5
PA Bolzano	4,6	9,1	6,9	113,9	251,6	210,0	10,6
PA Trento	3,9	8,4	6,2	101,7	238,3	180,0	10,4
Veneto	3,9	8,3	6,2	102,1	235,9	180,0	11,3
Friuli VG	3,5	8,2	5,9	95,5	217,4	180,0	10,0
Liguria	6,3	13,5	10,0	95,1	214,4	172,6	12,6
Emilia R.	4,8	10,3	7,6	92,6	225,0	180,0	10,9
Toscana	6,5	13,8	10,3	93,7	231,2	180,0	14,0
Umbria	5,4	11,9	8,7	96,5	225,2	196,0	12,2
Marche	5,0	10,0	7,6	101,6	224,7	180,0	11,1
Lazio	4,1	8,4	6,3	101,8	221,6	180,0	11,4
Abruzzo	4,6	9,5	7,1	107,1	225,2	180,0	13,4
Molise	4,2	8,4	6,3	103,7	227,4	180,0	11,0
Campania	3,7	7,1	5,5	101,5	215,5	168,0	14,2
Puglia	3,9	7,5	5,8	100,5	218,5	168,0	13,0
Basilicata	4,0	7,9	6,0	98,3	213,3	168,0	13,8
Calabria	4,7	8,9	6,8	98,5	214,3	168,0	14,9
Sicilia	3,9	7,7	5,9	100,8	214,0	168,0	14,9
Sardegna	4,2	10,1	7,2	111,7	249,8	224,0	11,1
Italia	4,3	9,0	6,7	100,6	230,5	180,0	12,2
Nord	4,3	9,2	6,8	98,6	234,4	180,0	10,8
Centro	5,0	10,4	7,8	99,8	230,3	180,0	12,7
Sud e isole	3,9	7,8	5,9	104,0	223,7	174,0	14,0

Tabella 3.6.2d Indicatori di aderenza al trattamento con antidepressivi nella popolazione di età ≥45 anni nel periodo 2019-2021 e variazione 2021-2020

	Totale N=119.871			Nord N=56.062			Centro N=27.790			Sud N=36.019						
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	Δ % 21-20	Δ % 21-20		
Bassa aderenza**A																
45-54 anni	22,3	21,9	22,3	2	21,1	20,5	21,6	5	21,8	22,1	21,8	-2	24,4	23,8	23,7	0
55-64 anni	22,1	22,2	22,0	-1	20,3	21,3	20,7	-3	22,1	22,1	22,2	0	24,6	23,6	23,5	0
65-74 anni	24,3	24,6	23,7	-4	22,5	23,3	22,6	-3	24,6	23,9	23,3	-3	26,6	26,7	25,4	-5
75-84 anni	29,5	30,4	30,5	0	28,3	29,6	30,3	2	29,2	29,9	29,0	-3	31,9	32,3	32,3	0
≥85 anni	43,2	44,6	45,6	2	42,7	45,5	45,6	0	43,5	43,4	47,0	8	43,8	44,2	44,3	0
Donne	27,6	28,0	27,2	-3	26,5	27,5	26,9	-2	27,7	27,5	26,8	-2	29,1	29,3	28,1	-4
Uomini	26,4	26,9	26,5	-1	24,8	25,8	25,6	-1	26,6	27,4	26,9	-2	28,5	28,0	27,6	-1
Totale	27,2	27,6	27,0	-2	26,0	27,0	26,5	-2	27,3	27,4	26,9	-2	28,9	28,9	27,9	-3
Alta aderenza**A																
45-54 anni	42,2	42,6	43,4	2	44,0	45,1	44,6	-1	42,0	40,9	42,5	4	39,3	39,8	42,1	6
55-64 anni	42,1	41,6	42,7	3	44,1	44,1	45,1	2	42,2	39,6	41,9	6	39,5	39,5	40,1	1
65-74 anni	39,4	39,3	40,6	3	41,5	41,0	42,5	4	39,5	39,2	40,1	2	36,4	37,1	38,4	4
75-84 anni	34,8	34,3	34,8	1	36,3	35,8	36,0	1	35,3	34,6	34,6	0	31,7	31,6	32,6	3
≥85 anni	25,8	25,0	24,4	-3	26,6	25,2	25,1	0	25,5	25,2	22,6	-11	24,7	24,4	24,8	1
Donne	36,5	36,4	37,7	4	37,8	38,0	39,0	3	36,6	35,7	36,6	2	34,5	34,4	36,5	6
Uomini	39,7	39,0	40,0	3	42,0	40,7	41,5	2	39,3	38,0	39,7	4	36,6	37,1	37,9	2
Totale	37,6	37,2	38,5	3	39,2	38,9	39,9	2	37,5	36,5	37,6	3	35,2	35,3	37,0	5

*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: 306 (189-341)

Tabella 3.6.2e Persistenza a un anno al trattamento con antidepressivi nella popolazione di età ≥45 anni nel periodo 2019-2021 e variazione 2021-2020

Persistenza a 12 mesi	Totale N=119.871				Nord N=56.062				Centro N=27.790				Sud N=36.019			
	2019	2020	2021	Δ % 21-20	2019	2020	2021	Δ % 21-20	2019	2020	2021	Δ % 21-20	2019	2020	2021	Δ % 21-20
45-54 anni	34,5	35,6	36,1	1	36,7	37,2	37,1	0	33,4	34,7	36,2	4	32,1	33,9	34,5	2
55-64 anni	33,7	33,9	34,9	3	35,7	35,9	36,7	2	33,2	32,8	35,0	7	31,3	32,0	32,3	1
65-74 anni	32,7	32,4	33,7	4	33,7	33,3	34,7	4	33,1	33,0	34,5	5	31,2	30,8	31,6	3
75-84 anni	31,3	31,1	31,6	2	32,1	31,5	32,0	1	30,8	31,5	32,6	3	30,4	29,9	30,3	1
>85 anni	26,9	26,2	26,0	-1	27,8	25,5	26,0	2	25,5	27,2	24,7	-9	26,5	26,3	27,3	4
Donne	31,9	32,1	32,9	3	32,8	32,7	33,4	2	31,3	32,4	33,2	3	30,8	30,9	31,9	3
Uomini	32,8	32,4	33,5	4	34,8	33,9	35,0	3	32,1	31,5	33,7	7	30,3	30,7	31,1	1
Totale	32,2	32,2	33,1	3	33,5	33,1	33,9	3	31,6	32,1	33,4	4	30,6	30,9	31,7	3

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).

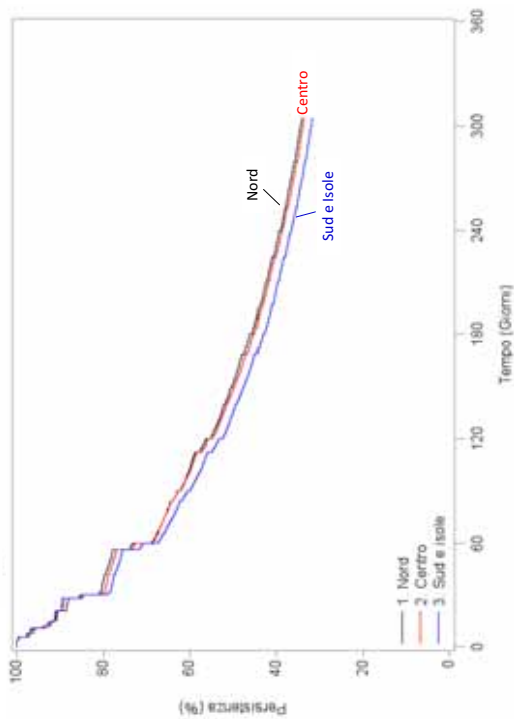


Figura 3.6.2c Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con antidepressivi nella popolazione di età ≥45 anni stratificato per area geografica, le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)

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, e molte altre.

Per il seguente Rapporto OsMed le analisi si sono focalizzate sulla prevalenza e incidenza di depressione per gli anni 2019, 2020 e 2021, nonché sulla prevalenza d'uso delle singole classi di farmaci antidepressivi nei pazienti affetti da tale patologia per i medesimi anni.

Relativamente all'incidenza di depressione nella popolazione in carico agli 800 MMG del network HS, emergono 6,7 nuovi casi di depressione ogni 1000 pazienti nel 2021; stima in aumento (6,4%) rispetto al dato del 2020. Dal punto di vista geografico, le Regioni del Centro Italia risultano caratterizzate da una stima di incidenza più elevata (7,3‰), rispetto a quelle del Nord (6,5‰) e del Sud e Isole (6,4‰). Stratificando l'analisi per sesso, le donne risultano caratterizzate da una incidenza maggiore di malattia nel 2021, con una stima di incidenza pari a circa il doppio rispetto a quella emersa per gli uomini (9,0‰ vs 4,4‰). Inoltre, se per gli uomini si osserva un trend decrescente nella stima di incidenza tra il 2019 ed il 2020, il quale si mantiene anche per il 2021, per le donne si nota invece una crescita nel dato di incidenza per quest'ultimo anno. Dall'analisi per fascia di età, si osserva un aumento nell'incidenza di malattia all'aumentare dell'età, con il picco nei pazienti ≥85 anni (14,4‰) (Tabella 3.6.2f).

La prevalenza di depressione è stata nel 2021 pari al 13,3%, con un aumento del 2,9% rispetto al 2020. Le Regioni del Centro Italia, seppur con lievi differenze rispetto alle altre aree geografiche, mostrano la stima di prevalenza maggiore (13,6%) (Tabella 3.6.2g). Come atteso, le donne risultano caratterizzate da una stima di prevalenza di depressione più elevata rispetto agli uomini (17,7% vs 8,8%). Inoltre, si osserva un andamento crescente nella prevalenza di malattia all'aumentare dell'età, raggiungendo il valore massimo di prevalenza nei soggetti di 85 anni di età e oltre (25,2%). Diversamente, la variazione percentuale tra il 2021 ed il 2020 risulta maggiore nelle fasce d'età più giovani, per poi assottigliarsi all'aumentare dell'età.

Circa un paziente su tre con diagnosi di depressione è trattato farmacologicamente (30,9%) nel 2021, con una riduzione dello 0,3% rispetto al 2020. La prevalenza d'uso più elevata si osserva nelle Regioni del Centro (34,9%) rispetto a quelle del Nord (32,3%) e del Sud e Isole (27,2%) e nelle donne rispetto agli uomini (33,5% vs 25,6%). Tale prevalenza mostra inoltre un andamento crescente all'aumentare dell'età, passando difatti dal 36,1% nella fascia di età 66-74 anni al 46,2% dei soggetti più anziani (≥85 anni di età) (Tabella 3.6.2h).

Analizzando la prevalenza d'uso per categoria terapeutica nel 2021 (Tabella 3.6.2i) emerge come i farmaci appartenenti alla classe degli SSRI siano quelli maggiormente utilizzati (23,6%), seguiti dagli SNRI, dagli altri antidepressivi (6,1%, ciascuna) e, infine, dagli antidepressivi di I generazione da soli o in associazione (2,4%). Analizzando le prevalenze d'uso nel triennio considerato (2019-2021), si osserva un trend decrescente delle stime per gli antidepressivi di I generazione da soli o in associazione e per gli SSRI. Diversamente,

per la categoria degli SNRI e per gli Altri farmaci per la depressione emerge una riduzione nelle stime di prevalenza d'uso per il 2020 (rispetto al 2019); stime che però tendono nuovamente ad aumentare nel 2021.

Tabella 3.6.2f Incidenza di pazienti con depressione nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (anni 2019-2021)

	Incidenza (‰)			Δ % 21-20
	2019	2020	2021	
Analisi geografica				
Nord	6,6	5,9	6,5	10,0
Centro	9,2	7,8	7,3	-5,5
Sud e Isole	6,9	6,0	6,4	7,1
Analisi per genere				
Uomini	5,0	4,5	4,4	-1,1
Donne	9,5	8,2	9,0	9,7
Analisi per età				
≤45	3,9	3,2	3,6	12,6
46-65	7,1	6,2	6,7	9,1
66-74	9,2	8,7	9,2	5,6
75-84	13,5	13,4	13,8	3,4
≥85	13,6	13,9	14,4	4,0
Totale	7,2	6,3	6,7	6,4

Indicatori utilizzati:

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 3.6.2g Prevalenza di pazienti con depressione nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (anni 2019-2021)

	Prevalenza (%)			Δ % 21-20
	2019	2020	2021	
Analisi geografica				
Nord	12,8	12,8	13,2	2,9
Centro	13,1	13,2	13,6	3,2
Sud e Isole	13,0	13,0	13,3	2,7
Analisi per genere				
Uomini	8,4	8,5	8,8	3,7
Donne	17,2	17,2	17,7	3,0
Analisi per età				
≤45	5,5	5,5	5,9	7,2
46-65	14,3	14,6	15,3	4,9
66-74	18,1	18,6	19,2	3,0
75-84	20,5	21,3	22,3	4,9
≥85	23,9	24,4	25,2	3,4
Totale	12,9	12,9	13,3	2,9

Indicatori utilizzati:

Prevalenza di depressione: numero di pazienti con diagnosi di depressione [numeratore], sul totale della popolazione assistibile [denominatore].

Tabella 3.6.2h Prevalenza d'uso dei farmaci antidepressivi in pazienti affetti da depressione e confronto 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (anni 2019-2021)

	Prevalenza d'uso (%)			Δ % 21-20
	2019	2020	2021	
Analisi geografica				
Nord	32,9	32,2	32,3	0,3
Centro	35,8	35,3	34,9	-1,1
Sud e Isole	28,3	27,3	27,2	-0,4
Analisi per genere				
Uomini	26,7	25,9	25,6	-1,2
Donne	34,1	33,4	33,5	0,3
Analisi per età				
≤45	18,3	17,2	16,8	-2,3
46-65	28,0	26,1	26,0	-0,4
66-74	37,3	35,0	36,1	3,1
75-84	46,3	43,7	45,6	4,3
≥85	45,2	45,0	46,2	2,7
Totale	31,8	31,0	30,9	-0,3

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 e confronto 2021-2020: analisi per categoria terapeutica (Anni 2019-2021)

Analisi per categoria terapeutica	Prevalenza d'uso (%)			Δ % 21-20
	2019	2020	2021	
Antidepressivi di I generazione da soli o in associazione	2,6	2,5	2,4	-4,0
SNRI	6,3	6,0	6,1	1,7
SSRI	24,4	23,8	23,6	-0,8
Altri farmaci per la depressione	5,9	5,9	6,1	3,4
Totale	31,8	31,0	30,9	-0,3

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 2021** 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 **del 2,4%** 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 inappropriata 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. **In questo contesto la conduzione di studi su real world sono fondamentali per caratterizzare al meglio il profilo rischio-beneficio di questi farmaci rispetto alla conduzione di RCT condotti per breve periodo su popolazioni molto selezionate.**

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.
- De Crescenzo F, Garriga C, Tomlinson A et al. Real-world effect of antidepressants for depressive disorder in primary care: protocol of a population-based cohort study. *Evid Based Ment Health*. 2020 Aug;23(3):122-126.
- 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.

3.6.3 Farmaci per la terapia del dolore

(Include la prescrizione di pregabalin e gabapentin per tutte le indicazioni autorizzate)

Inquadramento epidemiologico

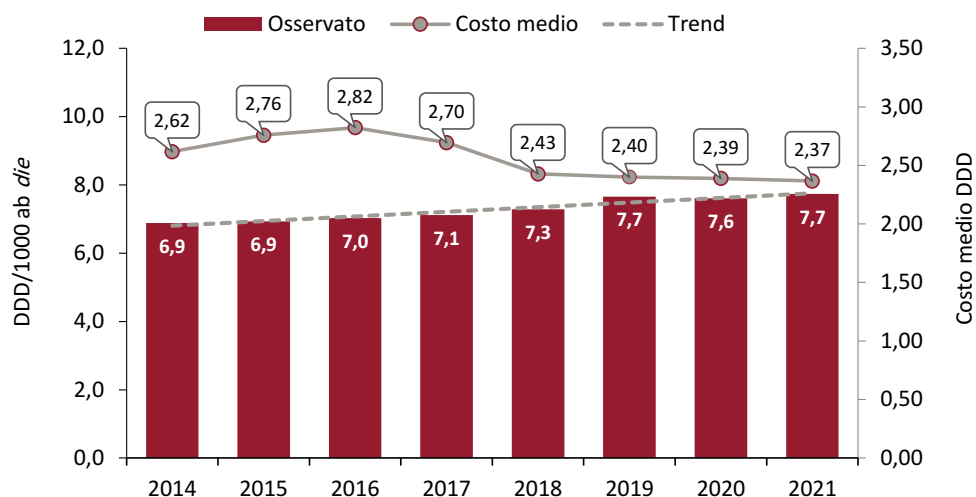
Il dolore è una componente che si verifica frequentemente nella maggior parte delle patologie, quindi il controllo del dolore assume un'importanza fondamentale nella gestione clinica degli assistiti. Nelle sindromi cliniche dolorose il dolore è spesso determinato dalla combinazione di meccanismi sia 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. Secondo l'OMS il dolore causato dai tumori, si manifesta nel 55% dei pazienti sottoposti a trattamento antitumorale, comparendo, in particolare, nel 66% dei pazienti in uno stato avanzato, metastatico o terminale della malattia. La gestione del dolore, che permetta un livello accettabile della qualità della vita, diviene quindi un obiettivo principale in questi pazienti, soprattutto se la patologia è in fase avanzata. Anche il dolore cronico non neoplastico rappresenta un problema di salute pubblica in costante aumento, soprattutto nei Paesi ricchi, con notevoli costi sociali ed economici. Allo stato attuale non sono tuttavia disponibili indagini epidemiologiche in grado di definirne la reale portata. Da una *survey* condotta in Europa nei primi anni 2000 mediante intervista telefonica a 46.000 persone di 15 Paesi ha fornito stime di dati di prevalenza, severità, modalità di trattamento e impatto del dolore cronico. Da tale indagine è emerso che circa un quinto (19%) della popolazione adulta europea soffre di dolore cronico e l'Italia si colloca ai primi posti con una prevalenza del 26%, dopo la Norvegia (30%) e la Polonia (27%). Anche i dati epidemiologici relativi alla pratica della terapia del dolore in Italia sono ancora esigue e 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 consumo e spesa

Con una variazione media annuale (CAGR) pari all'1,7%, il ricorso ai farmaci per la terapia del dolore è aumentato progressivamente nel corso degli anni passando dalle 6,9 DDD/1000 abitanti *die* del 2014 alle 7,7 DDD del 2021 (Figura 3.6.3a). Il costo medio per

giornata di terapia ha subito invece diminuzioni del 10% rispetto al 2014 fin quasi a stabilizzarsi tra il 2018 e il 2021 a 2,37 euro. Gli oppioidi maggiori da soli o in associazione rappresentano il 65% della spesa dell'intera categoria con 4,39 euro *pro capite*, e il 35% del consumo, entrambi gli indicatori sono in leggera riduzione rispetto al 2020. I farmaci più utilizzati sono quelli per il dolore neuropatico (in aumento del 6,5% in confronto al 2020) che però registrano un costo per giornata di terapia di 3 volte inferiore a quello degli oppioidi, ciò spiega la minore spesa *pro capite* (1,66 euro) (Tabella 3.6.3a). Gli oppioidi minori da soli o in associazione sono invece la sottocategoria che rileva, rispetto al 2020, le contrazioni maggiori sia in termini di spesa che di consumo (-3,6% e -2,1% rispettivamente), sono anche la categoria per costo medio per DDD più basso (0,92 euro). Analizzando nel dettaglio i singoli principi attivi si può notare che il fentanil, il pregabalin e il tapentadolo, rispettivamente con 1,39, 1,31 e 1,26, 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 4,95 e 6,12 euro), mentre per il pregabalin agli alti livelli di consumo (2,6 DDD/1000 abitanti *die*). Per le altre molecole, va citato la riduzione rispetto all'anno precedente per tramadolo (-3,1%) e l'associazione naloxone/ossicodone (-2,5%) mentre la buprenorfina registra un incremento del 10,3%. Va ricordato che questa molecola è anche utilizzata come trattamento di mantenimento nell'ambito dell'attività dei servizi per le tossicodipendenze (Tabella 3.6.3a).

A livello delle macroaree i consumi tendono a diminuire da Nord a Sud, con quest'ultimo che registra i livelli di consumo minore (6,0 DDD), di circa il 25% inferiori alla media nazionale, al contrario le Regioni del Nord hanno un livello di consumo del 15% superiore (Tabella 3.6.3b). Nel dettaglio delle singole Regioni, i maggiori livelli di consumo si rilevano in Valle d'Aosta (10,3 DDD) e Friuli Venezia Giulia (9,6 DDD). Queste due Regioni, a posizioni invertite, sono anche quelle con la spesa *pro capite* più elevata (Friuli: 9,57 euro; Val d'Aosta: 8,40 euro). La Calabria invece, con 5,2 DDD, è la regione con il consumo più basso a livello nazionale. Nel complesso emerge una evidente variabilità nella variazione dei consumi rispetto al 2020, si passa infatti da una riduzione del 4,6% del Friuli Venezia Giulia ad un aumento del 12,1% per la Calabria, minori differenze sono invece presenti per la spesa e il costo medio DDD. Per quest'ultimo indicatore va comunque sottolineato che l'Emilia Romagna ha un valore di 1,76 euro, del 35% inferiore a quello della Sardegna (2,76 euro).

Figura 3.6.3a Terapia del dolore, andamento temporale 2014-2021 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 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Oppioidi maggiori da soli o in associazione	4,39	-0,4	4,7	2,7	-0,7	2,8	4,49	0,5
Farmaci per il dolore neuropatico	1,66	4,9	-5,8	3,1	6,5	5,3	1,44	-1,3
Oppioidi minori da soli o in associazione	0,64	-3,6	-4,4	1,9	-2,1	-3,7	0,92	-1,3
Terapia del dolore	6,68	0,5	0,2	7,7	1,7	1,7	2,37	-0,9
fentanil	1,39	-0,3	2,9	0,8	-3,4	1,8	4,95	3,5
pregabalin	1,31	5,6	-7,1	2,6	7,5	6,3	1,38	-1,5
tapentadolo	1,26	1,8	11,8	0,6	3,9	12,1	6,12	-1,8
naloxone/ossicodone	0,90	-6,0	3,6	0,4	-2,5	5,7	6,17	-3,3
gabapentin	0,35	2,1	1,3	0,6	2,1	1,6	1,72	0,3
paracetamolo/codeina	0,31	-1,7	-5,8	1,2	-1,7	-4,7	0,73	0,3
buprenorfina	0,29	17,7	10,8	0,2	10,3	4,7	4,29	7,0
paracetamolo/ossicodone	0,25	-2,5	0,0	0,3	0,2	0,4	2,08	-2,5
tramadolo	0,25	-6,1	-4,6	0,6	-3,1	-3,5	1,12	-2,9
ossicodone	0,15	-3,8	-3,4	0,1	-2,5	-0,9	3,02	-1,1

Tabella 3.6.3b Terapia del dolore, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD
Piemonte	7,48	9,3	2,20	2,20	7,49	9,3	2,20	2,20	0,1	0,3	0,1	0,1	-0,8	1,3	-2,1	-2,1
Valle d'Aosta	8,27	10,0	2,25	2,24	8,40	10,3	2,24	2,24	1,5	2,4	-0,6	-0,6	-2,0	1,2	-3,2	-3,2
Lombardia	8,34	8,8	2,58	2,57	8,37	8,9	2,57	2,57	0,4	1,3	-0,6	-0,6	0,9	2,1	-1,2	-1,2
PA Bolzano	6,61	7,8	2,32	2,28	6,58	7,9	2,28	2,28	-0,5	1,5	-1,7	-1,7	0,3	1,4	-1,1	-1,1
PA Trento	6,49	8,2	2,16	2,30	7,03	8,4	2,30	2,30	8,3	2,1	6,4	6,4	2,7	2,2	0,5	0,5
Veneto	6,40	7,7	2,27	2,27	6,38	7,7	2,27	2,27	-0,3	-0,2	0,2	0,2	0,4	1,5	-1,1	-1,1
Friuli VG	10,15	10,0	2,76	2,74	9,57	9,6	2,74	2,74	-5,8	-4,6	-1,0	-1,0	1,8	0,5	1,3	1,3
Liguria	7,55	9,2	2,24	2,24	7,80	9,5	2,24	2,24	3,2	3,6	-0,1	-0,1	0,6	1,8	-1,2	-1,2
Emilia R.	6,03	9,0	1,83	1,76	6,09	9,5	1,76	1,76	1,0	5,4	-3,9	-3,9	-0,1	1,4	-1,5	-1,5
Toscana	6,22	8,6	1,99	1,94	6,21	8,7	1,94	1,94	-0,3	2,2	-2,1	-2,1	-2,0	-0,7	-1,3	-1,3
Umbria	6,31	8,0	2,15	2,15	6,33	8,1	2,15	2,15	0,3	0,8	-0,2	-0,2	-0,4	3,0	-3,3	-3,3
Marche	5,60	6,5	2,35	2,26	5,44	6,6	2,26	2,26	-2,9	1,0	-3,6	-3,6	-1,1	0,4	-1,5	-1,5
Lazio	6,51	7,4	2,42	2,38	6,58	7,6	2,38	2,38	1,1	3,0	-1,6	-1,6	-0,3	2,5	-2,7	-2,7
Abruzzo	6,22	6,1	2,77	2,75	6,24	6,2	2,75	2,75	0,3	1,1	-0,5	-0,5	2,2	2,0	0,2	0,2
Molise	6,09	5,4	3,10	2,98	5,92	5,4	2,98	2,98	-2,7	1,3	-3,7	-3,7	2,1	1,8	0,3	0,3
Campania	4,69	5,1	2,53	2,52	4,85	5,3	2,52	2,52	3,5	4,3	-0,5	-0,5	-0,5	2,6	-3,0	-3,0
Puglia	6,50	6,5	2,73	2,71	6,51	6,6	2,71	2,71	0,2	1,4	-0,9	-0,9	1,5	2,3	-0,7	-0,7
Basilicata	4,82	5,6	2,33	2,18	5,05	6,3	2,18	2,18	4,8	12,1	-6,3	-6,3	1,3	3,4	-2,0	-2,0
Calabria	5,07	5,2	2,64	2,64	5,06	5,2	2,64	2,64	-0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	1,4	-1,5	-1,5
Sicilia	5,62	5,7	2,67	2,69	5,61	5,7	2,69	2,69	-0,1	-0,7	0,9	0,9	0,0	1,7	-1,7	-1,7
Sardegna	7,85	7,8	2,75	2,76	8,16	8,1	2,76	2,76	3,9	4,0	0,2	0,2	2,0	2,6	-0,6	-0,6
Italia	6,65	7,6	2,39	2,37	6,68	7,7	2,37	2,37	0,5	1,7	-0,9	-0,9	0,2	1,7	-1,4	-1,4
Nord	7,46	8,8	2,32	2,30	7,48	8,9	2,30	2,30	0,2	1,4	-0,9	-0,9	0,4	1,6	-1,2	-1,2
Centro	6,28	7,7	2,23	2,19	6,29	7,9	2,19	2,19	0,1	2,3	-1,9	-1,9	-1,0	1,1	-2,0	-2,0
Sud e Isole	5,71	5,9	2,66	2,65	5,78	6,0	2,65	2,65	1,4	2,1	-0,4	-0,4	0,7	2,2	-1,5	-1,5

Esposizione nella popolazione

Tramite l'utilizzo dei dati della Tessera Sanitaria, è stata condotta un'analisi per stimare l'esposizione e l'intensità d'uso dei farmaci utilizzati per la terapia del dolore nella popolazione generale.

I dati di esposizione indicano una prevalenza d'uso che aumenta progressivamente con l'età raggiungendo i valori più elevati negli ultra-ottantacinquenni (Figura 3.6.3b). 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 sei 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 4 ha ricevuto almeno una prescrizione, questa percentuale scende negli uomini al 17,7%. Un discorso analogo può essere fatto in termini di consumo in cui iniziano a comparire differenze significative già nella fascia di età 65-74 anni, fino a raggiungere una differenza del 50% negli ultra-ottantacinquenni (33,8 nelle donne rispetto a 22,0 DDD negli uomini). A livello nazionale la prevalenza d'uso è del 5,3%, nel dettaglio la Toscana e il Piemonte sono le Regioni con il maggior livello di prevalenza con il 6,8%, mentre la PA di Bolzano registra il livello minore (3,6%). I dati di prevalenza non mostrano marcate differenze tra macroaree con il Centro che registra le maggiori percentuali, rispetto anche alla media nazionale (5,6% vs 5,3%), mentre il Sud fa rilevare una prevalenza minore (5,1%) (Tabella 3.6.3c).

L'età mediana degli utilizzatori che ricorrono a farmaci per la terapia del dolore è di 71 anni con una maggior quota di donne e ogni utilizzatore prevalente ha ricevuto almeno una dose di farmaco al giorno per circa 1 mese e mezzo di terapia con un costo per utilizzatore pari a 121 euro con ampie differenze tra Regioni (da un minimo di 86,8 in Basilicata a 175,5 euro in Friuli Venezia Giulia). Nel dettaglio le Regioni del Nord hanno una copertura media annuale superiore di circa 26 giorni rispetto alle Regioni del Centro e del 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 circa a 12 giorni) indica che metà degli utilizzatori è stato trattato per meno di due settimane. Inoltre, circa un terzo dei soggetti (34,5%) ha ricevuto un'unica prescrizione nel corso dell'anno, con le Regioni del Sud che riportano i livelli più alti di utilizzatori sporadici (38,4%) e tra queste la Calabria è la Regione che presenta la percentuale maggiore (39,5%) di utilizzatori sporadici mentre la Val d'Aosta registra la quota minore pari al 25,7% (Tabella 3.6.3c).

Figura 3.6.3b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di farmaci per la terapia del dolore in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

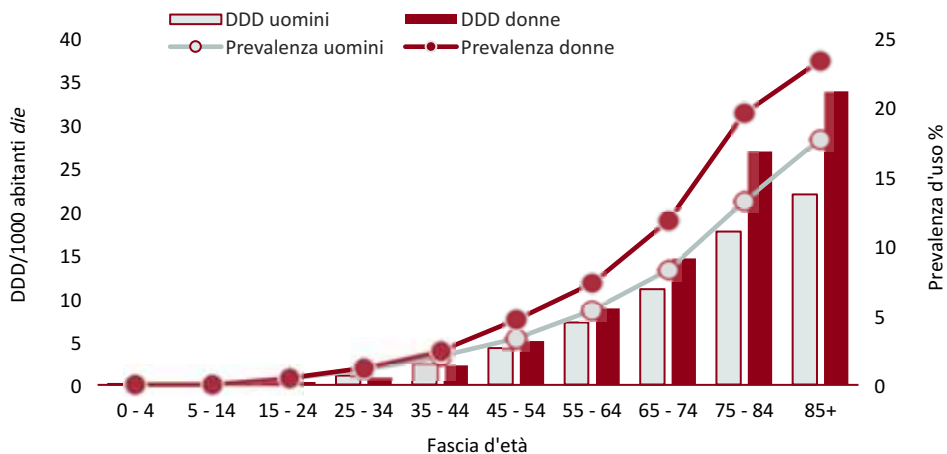


Tabella 3.6.3c Esposizione e durata dei farmaci per la terapia del dolore per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)			Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine	totale					
Piemonte	5,4	8,2	6,8	70	110,6	45,6	10,7	33,4
Valle d'Aosta	4,4	6,6	5,5	71	146,9	56,0	15,0	25,7
Lombardia	4,0	6,3	5,1	71	156,2	56,3	15,0	29,7
PA Bolzano	2,8	4,3	3,6	74	160,3	58,1	15,3	29,4
PA Trento	4,1	6,4	5,3	70	123,7	47,8	10,7	31,9
Veneto	3,0	5,0	4,0	73	152,3	57,7	14,4	32,7
Friuli VG	4,2	6,8	5,5	72	175,5	57,9	15,0	26,9
Liguria	5,2	8,2	6,7	73	119,5	46,8	13,3	32,0
Emilia R.	4,5	7,2	5,9	70	96,0	44,5	10,7	34,7
Toscana	5,1	8,3	6,8	72	89,0	40,6	10,7	37,5
Umbria	4,4	7,1	5,8	72	111,0	45,9	11,3	31,8
Marche	4,1	6,4	5,3	71	102,0	42,5	10,7	37,4
Lazio	3,8	6,3	5,1	70	124,8	49,4	14,0	29,6
Abruzzo	3,7	6,0	4,9	70	124,1	43,7	10,7	37,8
Molise	3,6	5,9	4,8	71	129,7	42,0	10,7	37,1
Campania	3,6	6,0	4,9	68	93,5	35,6	10,7	39,2
Puglia	4,7	7,5	6,1	70	103,0	37,0	10,7	39,0
Basilicata	4,4	7,2	5,8	70	86,8	36,1	10,7	37,9
Calabria	3,8	5,9	4,8	71	96,2	37,1	10,7	39,5
Sicilia	3,6	5,7	4,7	71	115,4	41,7	10,7	37,1
Sardegna	4,1	6,7	5,4	70	154,6	52,8	14,0	32,3
Italia	4,1	6,5	5,3	71	121,3	46,8	11,7	34,5
Nord	4,1	6,5	5,3	71	135,2	52,1	14,0	32,1
Centro	4,3	6,9	5,6	71	108,8	45,6	11,7	34,0
Sud e isole	3,9	6,2	5,1	70	109,1	39,8	10,7	38,4

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. **A tal fine bisognerebbe stimolare la creazione di registri ad hoc di pratica clinica come recentemente è stato documento in Grecia.**

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
- Vadalouca A, Alexopoulou-Vrachnou E, Rekatsina M, et al. The Greek Neuropathic Pain Registry: The structure and objectives of the sole NPR in Greece. Pain Pract. 2022 Jan;22(1):47-56.
- 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

(non include la prescrizione di pregabalin e gabapentin)

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. Spesso le sindromi hanno caratteristiche età-dipendenti: 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.

Dati nazionali di consumo e spesa

Nel 2021 il consumo degli antiepilettici si è attestato a 10,8 DDD/1000 abitanti *die*, in leggera riduzione dello 0,7% in confronto all'anno precedente, mentre per la spesa si è rilevato un incremento del 3,5%, pari ad un valore di 5,43 euro *pro capite* (Tabella 3.6.4a). Dal 2014 vi è stato un incremento medio annuale del 1,2% in termini di consumi e del 4,3% in termini di spesa. Nel contempo, il costo medio per giornata di terapia ha evidenziato una costante crescita da 1,11 euro del 2014 a 1,37 euro nel 2021 (+23%) (Figura 3.6.4a).

Gli antiepilettici di II generazione sono, con 2,81 euro *pro capite*, la categoria a maggior spesa, in riduzione dello 0,4% rispetto al 2020; questi farmaci occupano poco più della metà della spesa degli antiepilettici (Tabelle 3.6.4.a). Gli antiepilettici di I generazione sono la categoria a maggior utilizzo nella popolazione (5,7 DDD) anche se registrano una contrazione del 2,5% in confronto al 2020; gli antiepilettici di terza generazione invece mostrano un aumento dei consumi e di spesa (+15,1% e +14,1% rispettivamente). Gli antiepilettici di II generazione sono più tollerabili e sicuri nelle donne in età fertile e negli anziani mentre quelli di III generazione sono impiegati prevalentemente nelle terapie combinate. Il cannabidiolo, farmaco commercializzato nel 2021 come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate a sclerosi tuberosa complessa (TSC) e per il trattamento della sindrome di Dravet (DS) e della sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) in combinazione con clobazam nei pazienti dai 2 anni di età, registra una spesa di 0,03 euro *pro capite* e un costo medio per DDD per 47,47 euro, il più alto della categoria.

Levetiracetam e acido valproico, entrambe con 2,6 DDD, si confermano le molecole a maggior utilizzo senza significative variazioni rispetto al 2020. A conferma di quanto evidenziato per le categorie terapeutiche, lacosamide e perampanel, farmaci di ultima generazione, indicati per il trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria in pazienti affetti da epilessia di età pari o superiore rispettivamente a 16 e a 12 anni, mostrano aumenti dei consumi di oltre il 13% (Tabella 3.6.4a).

Analizzando la variabilità regionale emerge che vi è un maggior utilizzo di questi farmaci nelle aree del Centro-Sud. Le Regioni a maggior consumo sono Calabria (12,5 DDD), Umbria (12,3 DDD) e Abruzzo (12,2 DDD), mentre le tre a minore sono Valle d'Aosta, Lombardia e Veneto (Tabella 3.6.4b). La Toscana rispetto al 2020 ha le maggiori variazioni di spesa (+28,3%), di consumi (+7,9%) e di costo medio per DDD (+19,2%). Rispetto al 2014 vi è un aumento medio annuale per tutte le Regioni sia in termini di spesa che di consumi (ad eccezione della Valle d'Aosta).

Figura 3.6.4a Antiepilettici, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

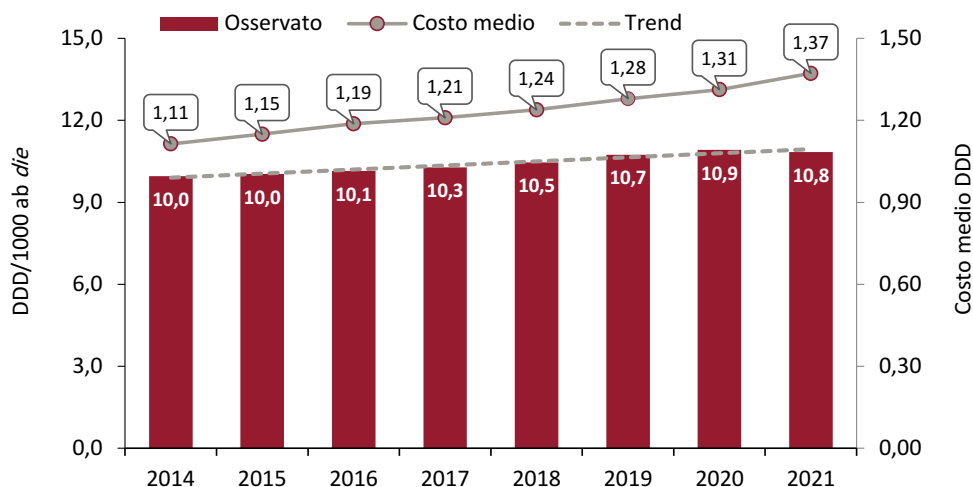


Tabella 3.6.4b Antiepilettici, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	5,21	10,8	1,32		5,35	10,6	1,38		2,7	-1,6	4,7		4,4	1,3	3,0	
Valle d'Aosta	4,21	9,3	1,24		4,46	9,0	1,36		6,1	-2,7	9,3		4,8	-0,5	5,4	
Lombardia	4,82	8,8	1,49		4,87	8,7	1,53		1,0	-1,5	2,8		4,7	1,1	3,5	
PA Bolzano	5,54	10,3	1,47		5,76	10,0	1,59		4,1	-3,1	7,8		2,7	1,0	1,7	
PA Trento	5,11	10,9	1,29		5,30	10,6	1,37		3,7	-2,5	6,7		4,1	-0,1	4,2	
Veneto	4,75	9,8	1,32		5,08	9,9	1,41		6,9	0,1	7,1		5,0	0,9	4,0	
Friuli VG	5,13	10,5	1,33		5,20	10,1	1,41		1,3	-3,9	5,6		5,4	1,0	4,4	
Liguria	5,05	11,1	1,24		5,36	11,1	1,33		6,1	-0,4	6,8		4,0	0,9	3,1	
Emilia R.	3,36	10,2	0,90		3,72	10,4	0,98		10,7	1,2	9,7		2,6	0,8	1,9	
Toscana	3,36	11,2	0,82		4,32	12,0	0,98		28,3	7,9	19,2		4,4	1,2	3,2	
Umbria	5,41	12,5	1,18		5,56	12,3	1,24		2,7	-2,2	5,3		5,6	1,0	4,6	
Marche	5,99	11,9	1,37		6,30	12,0	1,44		5,2	0,2	5,3		4,5	0,7	3,8	
Lazio	5,89	11,6	1,39		6,06	11,5	1,44		2,9	-0,7	3,9		4,4	1,5	2,9	
Abruzzo	6,55	12,4	1,45		6,66	12,2	1,49		1,7	-1,1	3,1		3,3	0,9	2,3	
Molise	5,14	11,2	1,25		5,44	11,4	1,31		6,0	1,5	4,7		4,5	1,2	3,3	
Campania	6,72	12,8	1,44		6,38	12,0	1,46		-5,1	-6,3	1,5		4,5	1,5	2,9	
Puglia	5,84	11,5	1,39		5,97	11,4	1,44		2,1	-1,1	3,5		3,7	1,5	2,3	
Basilicata	5,97	12,1	1,34		6,13	12,2	1,37		2,6	0,7	2,1		3,7	1,3	2,4	
Calabria	6,46	12,5	1,41		6,75	12,5	1,48		4,6	-0,2	5,1		4,8	1,7	3,1	
Sicilia	6,01	11,6	1,41		6,16	11,6	1,46		2,6	-0,4	3,2		4,5	2,0	2,5	
Sardegna	5,35	11,8	1,23		5,51	11,8	1,27		3,0	0,0	3,2		2,8	0,9	1,9	
Italia	5,24	10,9	1,31		5,43	10,8	1,37		3,5	-0,7	4,6		4,3	1,2	3,0	
Nord	4,68	9,8	1,30		4,86	9,7	1,37		4,0	-0,9	5,2		4,3	1,0	3,3	
Centro	5,05	11,6	1,19		5,49	11,8	1,27		8,7	2,0	6,9		4,5	1,2	3,2	
Sud e Isole	6,18	12,1	1,40		6,20	11,8	1,44		0,4	-2,1	2,9		4,2	1,5	2,6	

Esposizione nella popolazione

È stata condotta, attraverso i dati della Tessera Sanitaria, un'analisi per stimare l'esposizione e l'intensità d'uso degli antiepilettici nella popolazione italiana.

Come atteso in base all'epidemiologia della condizione, il consumo aumenta con l'età fino a raggiungere una prevalenza d'uso di circa il 5% negli ultra-ottantacinquenni in entrambi i generi e del 2% nella popolazione generale. Non si rilevano marcate differenze tra uomini e donne, ad eccezione della fascia di età 25-44 anni, nella quale gli uomini utilizzano circa il 30% in più di antiepilettici rispetto alle donne, con un livello di prevalenza leggermente superiore (Figura 3.6.4b).

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 a un massimo del 2,6% in Toscana. L'età mediana degli utilizzatori è di 59 anni e, ogni soggetto, è trattato in media per 6 mesi, con un costo pari a 255,7 euro. Si notano marcate differenze tra macro-aree con il Centro che ha un valore del 16% inferiore rispetto alla media nazionale mentre il Nord dell'8% superiore. Tra le Regioni si passa da un minimo di 145,8 euro in Toscana a un massimo di 363,5 euro nella PA di Bolzano). Il 9,1% riceve una sola prescrizione in un anno e metà degli utilizzatori è in trattamento per meno di 4 mesi (in Emilia-Romagna, Toscana e Lazio per meno di 3 mesi) ad indicare verosimilmente una prescrizione non in linea con le principali linee guida nazionali e internazionali su trattamento dell'epilessia (Tabella 3.6.4c).

Figura 3.6.4b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 di antiepilettici in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

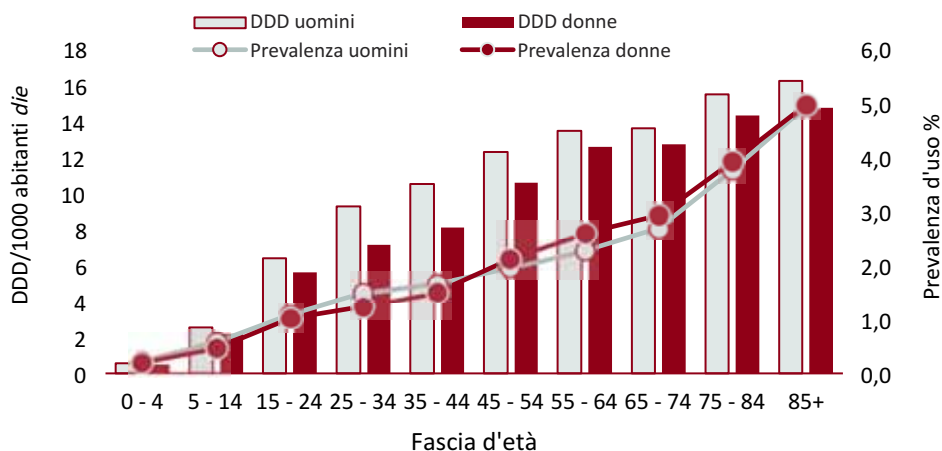


Tabella 3.6.4c Esposizione e durata di terapia di antiepilettici per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)			Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine	totale					
Piemonte	1,7	1,9	1,8	61	278,3	197,3	131,3	7,3
Valle d'Aosta	1,5	1,5	1,5	58	269,9	198,9	140,0	6,5
Lombardia	1,5	1,6	1,5	59	296,9	193,9	130,0	7,0
PA Bolzano	1,3	1,3	1,3	58	363,5	222,3	149,3	6,9
PA Trento	1,6	1,8	1,7	61	270,0	193,0	120,0	9,1
Veneto	1,3	1,4	1,4	58	337,9	227,6	160,0	5,8
Friuli VG	1,3	1,5	1,4	61	352,6	238,4	168,0	6,5
Liguria	2,1	2,5	2,3	62	222,8	160,7	100,0	9,0
Emilia R.	1,5	1,8	1,7	61	146,5	158,4	93,8	10,8
Toscana	2,4	2,8	2,6	61	145,8	147,8	82,0	11,7
Umbria	2,0	2,2	2,1	63	261,3	194,0	120,0	8,4
Marche	2,1	2,3	2,2	61	274,6	189,0	120,0	7,8
Lazio	2,3	2,7	2,5	59	230,3	160,2	90,0	8,7
Abruzzo	2,3	2,5	2,4	61	269,7	181,4	114,0	10,7
Molise	2,3	2,5	2,4	60	235,6	176,7	112,0	8,2
Campania	2,0	2,2	2,1	56	272,0	187,4	115,0	9,2
Puglia	2,1	2,2	2,2	59	263,0	184,0	120,0	8,7
Basilicata	2,4	2,5	2,5	60	239,3	173,3	120,0	10,6
Calabria	2,4	2,6	2,5	60	247,9	172,2	100,0	11,1
Sicilia	2,3	2,4	2,3	60	248,3	171,2	105,0	9,9
Sardegna	2,3	2,8	2,5	59	216,1	168,5	108,0	9,0
Italia	1,9	2,1	2,0	59	255,7	184,0	114,3	9,1
Nord	1,5	1,7	1,6	60	277,1	197,4	126,0	7,8
Centro	2,3	2,6	2,4	60	213,6	164,9	93,3	9,8
Sud e isole	2,2	2,3	2,2	59	260,6	182,2	112,0	9,8

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. Recentemente una meta-analisi ed un'analisi pooled sono state pubblicate sull'uso rispettivamente della lacosamide e perampanel nel mondo reale. I risultati documentano sostanzialmente un profilo rischio-beneficio simile a quello osservato negli RCT anche se il profilo di sicurezza dovrebbe essere maggiormente approfondito.
- 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

- Hou L, Peng B, Zhang D, Yang J, Wang Y, Tong L, Li S, Wang Q, Zhao J. Clinical Efficacy and Safety of Lacosamide as an Adjunctive Treatment in Adults With Refractory Epilepsy. *Front Neurol.* 2021 Dec 3;12:712717.
- D'Souza W, Alsaadi T, Montoya J, Carreño M, Di Bonaventura C, Mohanraj R, Yamamoto T, McMurray R, Shastri O, Villanueva V; PERMIT study group. Perampanel for the treatment of patients with myoclonic seizures in clinical practice: Evidence from the PERMIT study. *Seizure.* 2022 Jun 15;100:56-66.
- Lega Italiana Epilessia LICE. https://www.lice.it/documenti/Lei%20web%2023-03-10_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
- Téllez-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 circa 24 milioni di persone o 1 persona su 300 (0,32%) in tutto il mondo e tale condizione 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 2019 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 164 per 10.000 abitanti, in lieve calo rispetto all'anno 2018, con una quota maggiore di femmine (54,3% dei casi) rispetto ai maschi. Andando a considerare la composizione per diverse fasce di età l'andamento della prevalenza nel 2019 riflette l'invecchiamento della popolazione generale, con un'ampia percentuale di pazienti al di sopra dei 45 anni (68,7%). In entrambi i sessi risultano meno numerosi i pazienti al di sotto dei 25 anni mentre la più alta concentrazione si ha nelle classi 45-54 anni e 55-64 anni (45,8%).

Dati nazionali di consumo e spesa

Dal 2014 al 2021 il consumo dei farmaci antipsicotici è aumentato di oltre il 20% passando da 8,3 nel 2014 a 10,1 DDD nel 2021; nello stesso periodo si rileva una riduzione dell'1,2% in termini di variazione media annuale (CAGR) del costo medio per DDD, attestandosi ad un valore di 1,36 euro nel 2021 (Figura 3.6.5a). In media, per ogni cittadino, la spesa è stata pari a 5,01 euro con un aumento del 2,9% in confronto al 2020 ed una variazione media annuale dal 2014 al 2021 del 2,6%. La variazione della spesa nel 2021 è stata determinata principalmente da un aumento del costo medio DDD del 3,5% (Tabella 3.6.5a).

Gli antipsicotici atipici e altri si confermano la categoria a maggior spesa (4,71 euro *pro capite* pari al 94% del totale) e a maggior consumo (7,9 DDD pari al 78% del totale), con un aumento in confronto al 2020 rispettivamente del 3,3% e del 1,3% (Tabella 3.6.5a). Inoltre gli antipsicotici atipici hanno un costo per giornata di terapia di circa 5 volte superiore degli antipsicotici tipici (1,64 vs 0,36 euro), tra questi l'aripiprazolo e il paliperidone registrano valori compresi tra 2,47 e 5 euro, mentre la clozapina è quella che rileva la

variazione maggiore rispetto al 2020 con l'11,7%. Gli antipsicotici tipici fanno rilevare riduzioni del 3,1% della spesa e del 5,1% dei consumi (Tabella 3.6.5a).

Anche nel 2021 paliperidone e aripiprazolo si collocano ai primi due posti in termini di spesa (rispettivamente 1,57 e 1,21 euro), con un incremento rispetto all'anno precedente del 2,4% e del 9,1% rispettivamente. Nonostante un ridotto consumo in termini di dosi prescritte, 0,9 DDD per il paliperidone e 1,3 DDD per l'aripiprazolo, l'elevata spesa di entrambi è determinata da un elevato costo medio per giornata di terapia. Aloperidolo e litio sono gli unici antipsicotici tipici presenti tra i primi dieci a maggior spesa, con andamenti opposti rispettivamente del -4,3% e del +3,9%; queste due molecole sono tra quelle con il minor costo medio per DDD dell'intera categoria. 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 26,6% in termini di dosi e del 22,8% della spesa, a fronte di un costo per giornata di terapia pari 2,24 euro rispetto ad una media di 1,64 euro degli antipsicotici atipici.

Tra le Regioni si notano importanti differenze, infatti la Sardegna con 13,2 DDD ha un consumo quasi doppio rispetto alla Valle d'Aosta (6,6) e, in generale, in quasi tutte le Regioni del Centro-Sud (ad eccezione della Campania e del Molise) vi è un più marcato ricorso a questi farmaci rispetto al Nord (Tabella 3.6.5b). L'Abruzzo, pur con un consumo di poco superiore alla media nazionale (10,4 vs 10,1 DDD), è la Regione con la più alta spesa *pro capite* (7,74 euro) per un maggior utilizzo di farmaci ad elevato costo per giornata di terapia (2,04 euro). Gli aumenti più consistenti di consumo rispetto all'anno precedente sono presenti per Calabria (+10,7%) e Basilicata (+10,6%); mentre Valle d'Aosta (-22,7%), Molise (-13,9%) e Sardegna (-10,3%) rilevano la contrazione più marcata.

Figura 3.6.5a Antipsicotici, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

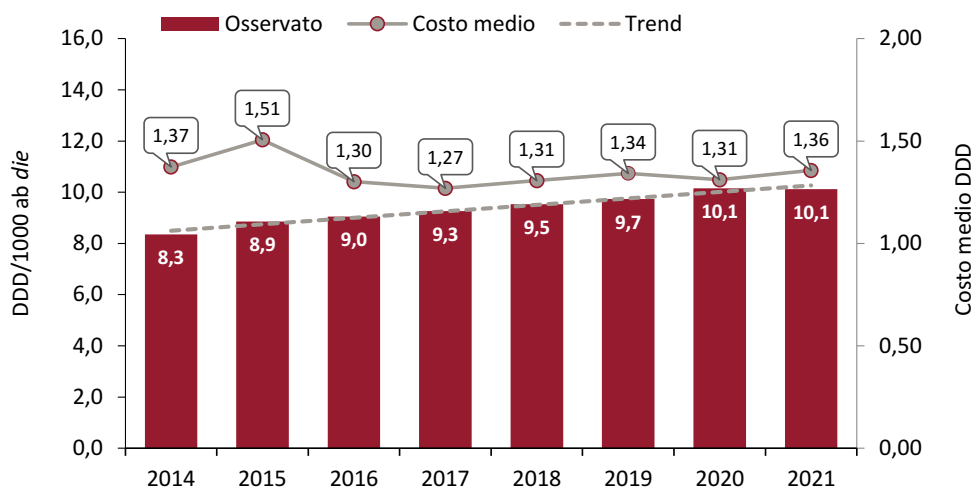


Tabella 3.6.5a Antipsicotici, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Antipsicotici atipici e altri	4,71	3,3	2,8	7,9	1,3	4,7	1,64	2,4
Antipsicotici tipici	0,30	-3,1	-0,6	2,3	-5,1	-2,2	0,36	2,4
Farmaci antipsicotici	5,01	2,9	2,6	10,1	-0,2	2,8	1,36	3,5
paliperidone	1,57	2,4	10,1	0,9	3,4	11,0	5,00	-0,6
aripirazolo	1,21	9,1	12,8	1,3	6,7	25,7	2,47	2,6
quetiapina	0,77	1,1	-3,8	2,0	0,0	2,4	1,07	1,4
risperidone	0,39	-10,2	-7,6	0,8	-3,3	-0,6	1,28	-6,9
olanzapina	0,34	-2,1	-2,2	2,1	-1,9	1,4	0,45	0,1
clozapina	0,16	11,3	1,9	0,5	0,0	2,0	0,98	11,7
lurasidone	0,12	22,8	-	0,1	26,6	-	2,24	-2,8
aloperidolo	0,08	-4,3	0,2	1,2	-3,6	0,2	0,19	-0,5
litio	0,07	3,9	0,9	0,4	-4,6	0,9	0,53	9,1
amisulpride	0,06	-4,5	-3,1	0,1	-4,4	-2,9	1,63	0,1

Tabella 3.6.5b Antipsicotici, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	3,43	10,2	0,92	3,49	9,7	0,98	1,9	-4,8	7,3	-0,5	1,7	-2,2				
Valle d'Aosta	3,27	8,6	1,04	3,27	6,6	1,35	0,1	-22,7	29,7	3,6	0,4	3,1				
Lombardia	6,39	8,3	2,11	6,63	8,4	2,17	3,7	1,0	3,0	6,5	3,6	2,8				
PA Bolzano	5,28	9,5	1,52	5,14	9,7	1,45	-2,6	2,0	-4,2	4,1	1,6	2,5				
PA Trento	3,20	9,5	0,92	3,18	10,0	0,88	-0,5	4,8	-4,8	4,9	5,3	-0,3				
Veneto	3,76	9,6	1,07	3,80	9,7	1,08	1,2	0,4	1,0	0,0	1,1	-1,2				
Friuli VG	2,92	9,8	0,82	3,14	9,9	0,87	7,4	0,8	6,9	0,6	1,8	-1,2				
Liguria	3,94	9,9	1,09	4,14	10,0	1,14	5,2	0,9	4,5	-0,1	3,2	-3,2				
Emilia R.	3,44	10,3	0,91	3,61	10,2	0,97	5,0	-0,7	6,0	-0,9	1,3	-2,2				
Toscana	4,51	10,3	1,19	4,60	10,3	1,23	2,0	-0,6	2,9	8,1	3,5	4,5				
Umbria	4,19	10,8	1,06	4,40	11,3	1,07	5,1	4,2	1,1	3,4	4,5	-1,1				
Marche	5,88	11,7	1,38	5,97	11,3	1,45	1,5	-3,2	5,1	3,4	4,9	-1,5				
Lazio	4,09	10,1	1,11	4,55	10,1	1,24	11,1	0,2	11,2	2,7	3,7	-1,0				
Abruzzo	7,64	10,5	1,99	7,74	10,4	2,04	1,3	-1,1	2,7	0,4	1,9	-1,5				
Molise	5,01	10,6	1,29	3,29	9,1	0,99	-34,3	-13,9	-23,5	-7,0	-0,2	-6,8				
Campania	4,83	9,4	1,40	5,19	9,3	1,53	7,4	-1,4	9,3	3,6	2,1	1,4				
Puglia	7,24	11,9	1,66	7,39	11,6	1,74	2,1	-2,3	4,8	6,3	3,4	2,8				
Basilicata	5,44	10,3	1,44	6,73	11,4	1,62	23,6	10,6	12,1	4,4	3,7	0,6				
Calabria	5,71	10,3	1,51	4,89	11,4	1,17	-14,5	10,7	-22,5	-0,9	3,4	-4,2				
Sicilia	4,40	11,7	1,03	4,37	12,1	0,99	-0,8	3,7	-4,1	-1,6	3,5	-4,9				
Sardegna	5,25	14,7	0,97	5,18	13,2	1,07	-1,3	-10,3	10,4	-2,7	2,3	-4,9				
Italia	4,87	10,1	1,31	5,01	10,1	1,36	2,9	-0,2	3,5	2,6	2,8	-0,2				
Nord	4,58	9,4	1,34	4,73	9,3	1,39	3,3	-0,4	4,0	2,8	2,3	0,5				
Centro	4,47	10,4	1,17	4,74	10,4	1,25	6,1	-0,2	6,6	4,3	3,9	0,5				
Sud e Isole	5,54	11,1	1,36	5,59	11,1	1,38	0,9	-0,1	1,3	1,6	2,9	-1,2				

Esposizione nella popolazione

È stata condotta, attraverso i dati della Tessera Sanitaria, un'analisi per stimare l'esposizione e l'intensità d'uso degli 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 10,9% nelle donne e l'8,7% negli uomini nella fascia superiore agli 85 anni; fino ai 64 anni invece gli uomini utilizzano in media più dosi rispetto alle donne, nonostante una prevalenza d'uso sovrapponibile (Figura 3.6.5b). In Italia la prevalenza d'uso di farmaci antipsicotici ha raggiunto nel 2021 un valore di dell'1,8%, con un minimo dell'1,1% nella Regione Veneto e un massimo del 2,8% in Sardegna. Le Regioni del Centro e del Sud evidenziano una maggiore esposizione rispetto al Nord (2,0% vs 1,5%). L'età mediana della popolazione che utilizza farmaci antipsicotici è di 66 anni (Nord: 67 anni, Centro: 68 anni e Sud: 65 anni). In media ogni utilizzatore è trattato per oltre 4 mesi (DDD per utilizzatore: 131,5), e il costo medio annuale per ciascuno è di 108,4 euro con la Lombardia che registra una spesa di 5 volte superiore alla Liguria (233 vs 37,9 euro). Inoltre, diverse Regioni hanno una spesa superiore alla media nazionale (108,4 euro) ad indicare possibili margini di risparmio eventualmente derivanti da una diversa modalità di distribuzione dei farmaci. Metà degli utilizzatori rimane in trattamento per meno di due mesi (DDD mediana: 56 giorni) e il 12,3% riceve una sola prescrizione nel corso dell'anno (Tabella 3.6.5c). 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 3.6.5b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 di antipsicotici in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

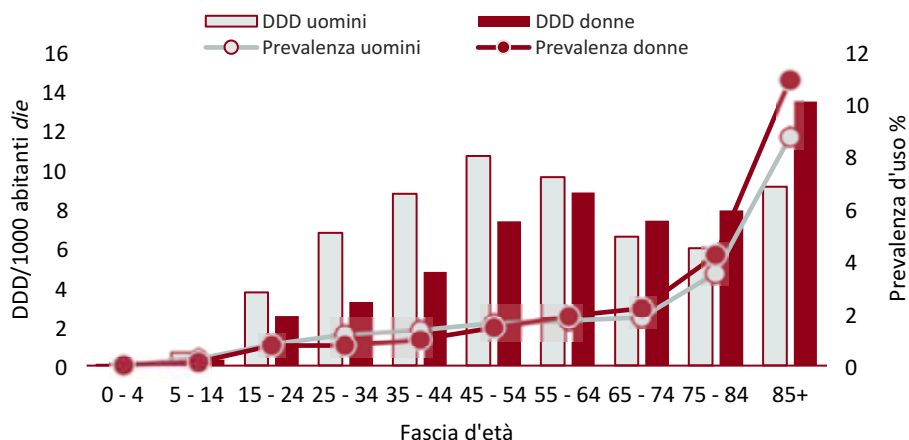


Tabella 3.6.5c Esposizione e durata di terapia di antipsicotici per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)		Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine					
Piemonte	1,4	1,8	1,6	43,2	121,3	48,8	11,6
Valle d'Aosta	1,2	1,6	1,4	42,0	121,0	56,0	10,4
Lombardia	1,6	1,9	1,7	233,1	124,5	56,0	10,1
PA Bolzano	1,1	1,5	1,3	101,1	102,0	48,4	13,6
PA Trento	1,3	1,6	1,5	91,5	128,4	58,3	11,0
Veneto	1,0	1,2	1,1	83,4	131,1	60,0	13,7
Friuli VG	1,1	1,6	1,3	64,5	79,0	31,9	13,0
Liguria	1,7	2,3	2,0	37,9	98,5	41,3	13,2
Emilia R.	1,1	1,4	1,2	42,5	102,5	45,0	16,6
Toscana	1,7	2,3	2,0	77,9	100,5	42,0	16,2
Umbria	1,7	2,5	2,1	52,0	82,8	37,5	13,1
Marche	1,8	2,2	2,0	61,8	122,9	56,0	12,2
Lazio	1,9	2,3	2,1	75,6	130,9	56,0	12,4
Abruzzo	2,1	2,6	2,4	175,5	123,7	52,5	12,4
Molise	2,0	2,4	2,2	61,2	135,1	62,5	10,1
Campania	1,6	1,7	1,6	87,2	148,6	60,0	11,6
Puglia	1,9	2,1	2,0	163,4	156,6	71,0	11,1
Basilicata	2,1	2,3	2,2	156,8	146,7	72,0	11,7
Calabria	1,9	2,0	1,9	103,2	154,8	73,1	12,1
Sicilia	1,9	2,1	2,0	61,8	154,0	67,5	10,8
Sardegna	2,5	3,1	2,8	65,3	143,4	60,0	12,4
Italia	1,6	1,9	1,8	108,4	131,5	56,0	12,3
Nord	1,3	1,7	1,5	132,0	119,6	50,0	12,3
Centro	1,8	2,3	2,1	73,8	118,6	48,8	13,8
Sud e isole	1,9	2,1	2,0	104,7	151,3	65,3	11,6

Key message

- I dati del 2021 documentano una notevole variabilità regionale nell'uso degli antipsicotici non attribuibile ad una diversa prevalenza delle patologie mentali.
- 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).
- In una recente meta-analisi sull'uso degli antipsicotici nella schizofrenia è stata documentata un buon accordo tra le evidenze disponibili negli RCT e quelli del mondo reale.

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/>
- Katona L, Bitter I, Czobor P. A meta-analysis of effectiveness of real-world studies of antipsychotics in schizophrenia: Are the results consistent with the findings of randomized controlled trials? *Transl Psychiatry*. 2021 Oct 6;11(1):510.
- 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 malattia di Parkinson è il secondo disordine neurodegenerativo, in termini di frequenza, dopo la malattia di Alzheimer. Nei paesi industrializzati ha un'incidenza di circa 12/100.000 persone all'anno con una prevalenza, di circa 2 milioni di individui affetti. La malattia colpisce circa l'1% della popolazione con più di 60 anni e raggiunge il 4% tra i soggetti oltre gli 85 anni e leggermente più frequente nel sesso maschile rispetto al femminile (60% vs 40%). Nonostante la prevalenza aumenti progressivamente con l'età, non sono rari i casi in cui la malattia si manifesta prima dei 50 anni e anche prima dei 40 anni (Parkinson giovanile). Questo suggerisce che un fattore biologico età dipendente, eventualmente in associazione all'esposizione cumulativa ad un fattore ambientale, sia tra gli agenti determinanti. 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.

Dati nazionali di consumo e spesa

Nel 2021 il consumo di farmaci antiparkinson ha raggiunto le 5,7 DDD/1000 abitanti *die* in contrazione dello 2,4% rispetto al 2020 e con un aumento medio annuale dello 0,8% tra il 2014 e il 2021 (Figura 3.6.6a). In media, ogni giornata di terapia ha un costo di 1,64 euro (-8,3% in confronto al 2014), con valori che, tra le categorie terapeutiche, oscillano tra l'1,31 euro per i MAO inibitori e i 4,04 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 2021 quelli più utilizzati con 2,3 DDD (pari al 40% del totale dei farmaci antiparkinson) e una spesa di 1,23 euro *pro capite* (rispettivamente -2,3% e -3,2% in confronto al 2020), seguiti dai dopamino-agonisti in importante riduzione del 6,5% in termini di dosi e del 5,5% per quanto riguarda la spesa. I COMT inibitori, pur rappresentando una quota ridotta del consumo (0,1 DDD), continuano ad aumentare in misura significativa (+14,6% di consumi e +12,5% di spesa) con una variazione media annuale tra il 2014 e il 2021 con valori che superano il 20% per entrambi gli indicatori (Tabella 3.6.6a).

Dall'approfondimento per principio attivo, i medicinali a maggior consumo risultano essere levodopa e benserazide in associazione (1,1 DDD), selegilina (1,0 DDD) e levodopa+carbidopa (0,9 DDD). I primi due medicinali registrano diminuzioni rispetto al 2020 (rispettivamente dell'1,8% e dello 0,7%), mentre l'associazione levodopa e carbidopa

risulta stabile (+0,3%). Da sottolineare il costante aumento dei consumi di opicapone (+18,9%) rispetto all'anno precedente. Questa sostanza è l'ultima molecola commercializzata nella classe dei COMT inibitori e, grazie alla sua azione prolungata, permette una monosomministrazione giornaliera. Le molecole a più alto costo per giornata di terapia, in quanto ancora coperte da brevetto, sono rotigotina (5,59 euro), presente in forma farmaceutica di cerotto transdermico), safinamide (4,23 euro) e opicapone (4,01 euro) (Tabella 3.6.6a).

Tra le diverse macroaree i consumi più elevati si rilevano al Centro con 6,2 DDD, 6 DDD al Sud e Isole e 5,3 DDD al Nord; in tutte le aree vi è una contrazione dei consumi, superiore al 2%, rispetto al 2020. Le Regioni del Centro sono anche quelle con un costo medio per DDD maggiore (1,75 euro) rispetto al Sud (1,65 euro), e al Nord (1,58 euro); nel dettaglio il Centro ha un costo medio maggiore dell'11% rispetto al Nord. Tra le singole Regioni la variabilità, in termini di consumi, va da 3,9 DDD della PA di Bolzano ad un massimo a 6,9 DDD in Abruzzo. In tutte le Regioni ad eccezione del Friuli (+4,0%) vi è una riduzione dei consumi rispetto al 2020. La Sardegna ha un costo medio per DDD quasi doppio rispetto al quello dell'Emilia Romagna (1,98 vs 1,04); a conferma di ciò la spesa in questa Regione si rileva la spesa *pro capite* più bassa (1,94 euro); mentre l'Abruzzo è quella che registra la spesa più elevata (4,76 euro).

Figura 3.6.6a Antiparkinson, andamento temporale temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

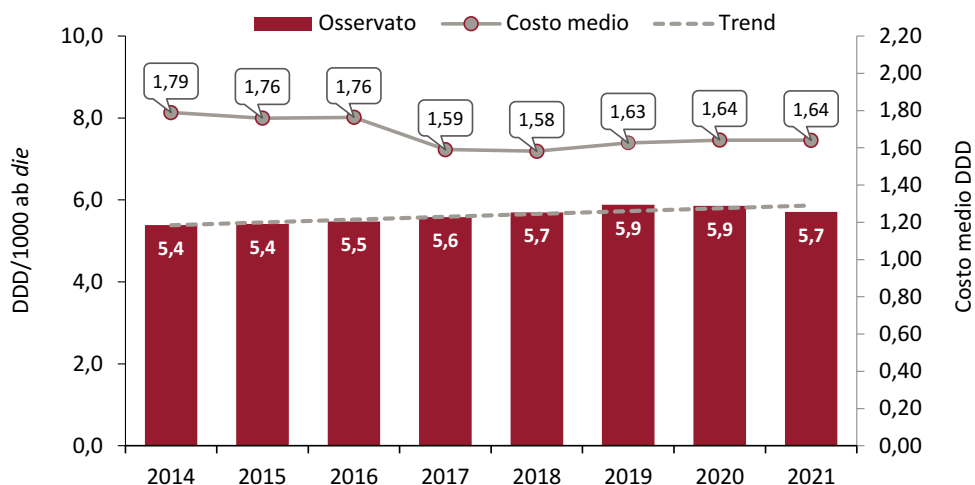


Tabella 3.6.6a Antiparkinson, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
DOPA-derivati agonisti da soli o in associazione	1,23	-3,2	0,3	2,3	-2,3	0,7	1,44	-0,6
Dopamino-agonisti	1,16	-5,5	-2,3	1,1	-6,5	-3,8	2,85	1,4
MAO inibitori	0,79	-1,1	-1,0	1,7	-0,8	5,6	1,31	-0,1
COMT inibitori	0,19	12,5	22,6	0,1	14,6	24,4	4,04	-1,6
Anticolinergici	0,05	-2,5	-1,5	0,5	-2,5	-1,5	0,26	0,4
Amantadina	<0,005	-31,8	-13,8	0,0	-31,2	-20,0	0,67	-0,6
Farmaci antiparkinson	3,42	-2,7	-0,4	5,7	-2,4	0,8	1,64	0,0
levodopa/carbidopa	0,68	-1,7	4,7	0,9	0,3	1,1	2,03	-1,7
rotigotina	0,68	-6,5	0,6	0,4	-6,6	0,7	5,29	0,5
safinamide	0,41	1,0	-	0,3	3,5	-	4,23	-2,1
pramipexolo	0,38	-1,7	-4,3	0,5	-2,5	-3,0	2,16	1,1
levodopa/benserazide	0,35	-1,6	3,2	1,1	-1,8	2,8	0,90	0,5
rasagilina	0,27	-4,3	-13,8	0,4	-4,0	-2,4	2,03	0,0
opicapone	0,18	17,7	-	0,1	18,9	-	4,01	-0,7
melevodopa/carbidopa	0,16	-3,3	2,0	0,2	-3,6	0,9	1,83	0,5
selegilina	0,12	-1,1	4,0	1,0	-0,7	5,7	0,31	-0,1
ropinirolo	0,10	-11,6	-9,3	0,3	-12,2	-8,7	0,96	1,0

Tabella 3.6.6b Antiparkinson, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	3,73	6,2	1,63		3,52	6,0	1,61		-5,6	-3,8	-1,6		-2,5	0,3	-2,8	
Valle d'Aosta	3,60	6,0	1,63		3,45	6,0	1,57		-4,2	-0,4	-3,5		2,8	2,5	0,3	
Lombardia	3,25	4,9	1,81		3,16	4,8	1,81		-2,6	-2,3	0,0		0,4	1,0	-0,6	
PA Bolzano	2,07	4,1	1,37		1,99	3,9	1,39		-4,1	-5,0	1,2		-1,1	-1,6	0,5	
PA Trento	3,12	4,7	1,81		3,13	4,7	1,84		0,2	-1,3	1,9		-0,4	-1,0	0,6	
Veneto	3,48	5,8	1,64		3,42	5,7	1,65		-1,9	-2,3	0,7		0,1	0,4	-0,4	
Friuli VG	2,64	5,1	1,42		2,80	5,3	1,45		5,9	4,0	2,2		-1,2	0,7	-1,9	
Liguria	3,47	6,7	1,41		3,39	6,4	1,46		-2,3	-4,8	2,9		-0,1	0,2	-0,3	
Emilia R.	1,94	5,3	1,00		1,94	5,1	1,04		-0,4	-3,9	4,0		-4,0	-0,6	-3,4	
Toscana	3,45	5,9	1,61		3,45	5,7	1,66		0,1	-2,6	3,1		-0,1	0,2	-0,3	
Umbria	4,52	6,6	1,86		4,43	6,5	1,86		-2,0	-1,6	-0,1		-0,3	1,2	-1,5	
Marche	3,87	6,8	1,55		3,76	6,7	1,55		-3,0	-2,4	-0,3		-1,5	0,1	-1,6	
Lazio	4,48	6,6	1,86		4,34	6,4	1,84		-3,1	-1,9	-1,0		0,7	1,8	-1,1	
Abruzzo	4,99	7,0	1,95		4,76	6,9	1,89		-4,7	-1,4	-3,1		-0,6	2,4	-2,9	
Molise	3,94	5,9	1,82		3,62	5,8	1,70		-8,3	-1,2	-6,9		-1,8	1,1	-2,9	
Campania	3,32	5,8	1,57		3,13	5,6	1,52		-5,7	-2,8	-2,7		-1,0	2,0	-2,9	
Puglia	4,12	6,2	1,82		4,01	6,0	1,84		-2,8	-3,2	0,7		0,4	0,4	0,0	
Basilicata	3,80	6,3	1,66		3,81	6,1	1,71		0,2	-2,7	3,2		0,6	1,6	-1,0	
Calabria	3,55	5,9	1,64		3,48	5,9	1,62		-2,0	-0,4	-1,3		1,8	0,8	1,0	
Sicilia	3,51	6,5	1,48		3,43	6,4	1,47		-2,3	-1,6	-0,5		0,2	1,6	-1,4	
Sardegna	4,08	5,6	2,01		3,91	5,4	1,98		-4,1	-2,7	-1,2		-1,1	1,3	-2,4	
Italia	3,52	5,9	1,64		3,42	5,7	1,64		-2,7	-2,4	0,0		-0,4	0,8	-1,2	
Nord	3,12	5,4	1,57		3,04	5,3	1,58		-2,4	-2,8	0,6		-0,9	0,3	-1,2	
Centro	4,07	6,4	1,74		3,99	6,2	1,75		-2,1	-2,2	0,3		0,1	1,0	-0,9	
Sud e Isole	3,75	6,1	1,67		3,61	6,0	1,65		-3,6	-2,2	-1,1		-0,1	1,4	-1,5	

Esposizione nella popolazione

Tramite i dati della Tessera Sanitaria è stata condotta un'analisi per stimare l'esposizione e l'intensità d'uso dei 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 mostrano infatti un netto aumento con l'età fino a raggiungere un valore del 5,6% negli uomini ultra-ottantacinquenni. In linea con l'epidemiologia della condizione gli uomini presentano un maggiore utilizzo nelle fasce d'età sopra ai 65 anni con differenze di consumo rispetto alle donne che oscillano tra il 50% e il 70%. Nella fascia al di sopra degli 85 anni si rileva una prevalenza superiore dell'1,3% (5,6% vs 4,3%) (Figura 3.6.6b).

In Italia, circa una persona su 100 è stata trattata nel corso del 2021 con farmaci antiparkinson, con una variabilità regionale che passa dallo 0,6% all'1%. Metà degli utilizzatori ha un'età superiore ai 77 anni e, in media, ogni soggetto è stato in trattamento per 251,9 giorni con una spesa di 368,6 euro. Per quest'ultimo indicatore si nota un'ampia variabilità regionale con l'Emilia-Romagna che ha un costo per utilizzatore del 65% inferiore a quello della Lombardia (176,8 vs 459,5 euro) (Tabella 3.6.6c). Questa differenza può dipendere sia dalla differente modalità di erogazione (distribuzione diretta vs convenzionata) sia dall'effetto delle gare d'acquisto di tali farmaci. Va inoltre sottolineato come metà dei soggetti sia trattato per meno di 4 mesi e l'8,6% ha ricevuto una sola prescrizione nel corso dell'anno con ampie differenze tra Regioni.

Figura 3.6.6b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 di farmaci antiparkinson in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

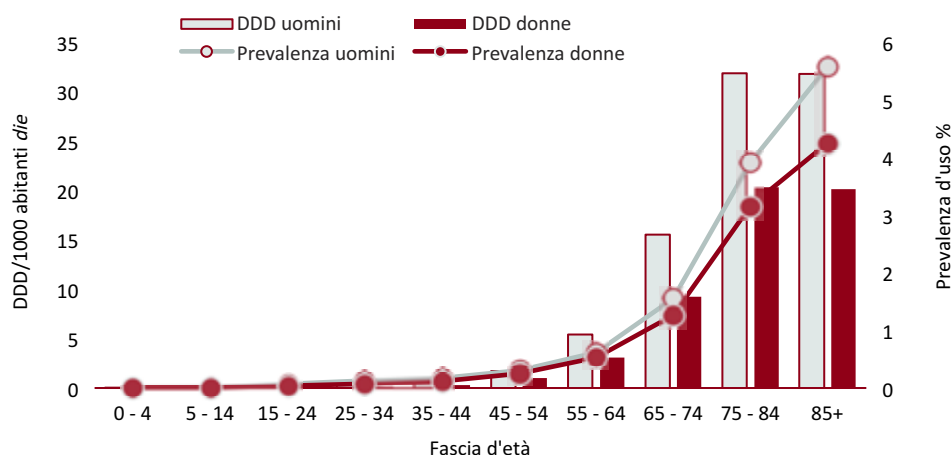


Tabella 3.6.6c Esposizione e durata di terapia di farmaci antiparkinson per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)			Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine	totale					
Piemonte	0,8	0,8	0,8	78	348,4	250,1	125,0	7,6
Valle d'Aosta	0,7	0,8	0,7	76	447,8	277,0	136,9	8,8
Lombardia	0,6	0,6	0,6	77	459,5	268,2	140,0	6,4
PA Bolzano	0,6	0,7	0,6	77	253,0	178,8	80,0	8,3
PA Trento	0,6	0,5	0,6	75	374,8	252,4	133,3	6,9
Veneto	0,7	0,7	0,7	76	388,9	272,6	133,3	6,9
Friuli VG	0,6	0,7	0,6	78	389,8	277,7	133,3	7,4
Liguria	1,0	1,0	1,0	80	309,5	235,0	120,0	9,2
Emilia R.	0,7	0,7	0,7	78	176,8	200,0	102,0	7,9
Toscana	0,8	0,9	0,9	79	339,1	226,4	108,0	10,9
Umbria	1,0	1,0	1,0	80	375,0	226,8	120,0	8,8
Marche	0,9	1,0	1,0	79	365,4	245,0	120,0	8,1
Lazio	0,8	0,8	0,8	78	448,2	274,9	140,0	8,2
Abruzzo	1,0	1,0	1,0	78	398,9	244,0	125,0	9,2
Molise	0,9	0,8	0,8	77	360,6	251,1	151,2	7,3
Campania	0,8	0,8	0,8	77	338,9	241,4	120,0	10,6
Puglia	0,9	0,9	0,9	77	374,8	238,4	120,0	8,1
Basilicata	0,9	0,8	0,9	76	340,8	255,9	140,0	9,0
Calabria	0,9	0,8	0,9	74	303,7	234,4	120,0	10,8
Sicilia	0,9	0,9	0,9	76	306,4	239,7	132,0	9,6
Sardegna	0,8	0,8	0,8	73	368,5	249,2	137,7	9,1
Italia	0,8	0,8	0,8	77	368,6	251,9	125,0	8,6
Nord	0,7	0,7	0,7	78	368,6	255,3	126,7	7,4
Centro	0,8	0,9	0,9	78	403,6	256,1	121,3	9,2
Sud e isole	0,9	0,8	0,8	76	346,5	244,7	125,0	9,7

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 **l'8,7%** 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 **schemi 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 con strumenti di valutazione rigorosi ed affidabili nella pratica clinica corrente.

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.
- Martinez-Martin P, Radicati FG, Rodriguez Blazquez C, Wetmore J, Kovacs N, Ray Chaudhuri K, Stocchi F; PDCS European Study Group. Extensive validation study of the Parkinson's Disease Composite Scale. *Eur J Neurol*. 2019 Oct;26(10):1281-1288.
- 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 Antiemigrafici

Inquadramento epidemiologico

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.

Dati nazionali di consumo e spesa

Negli ultimi otto 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 2,9%), così come per la spesa *pro capite* totale (CAGR +0,1%), mentre il costo medio per giornata di terapia (3,53 euro), rispetto al 2020, ha subito un aumento del 15,2% interamente dovuto all'introduzione in commercio degli anticorpi monoclonali (5,03 euro) (Figura 3.6.7a e Tabella 3.6.7a). Nel dettaglio i triptani occupano la quasi totalità della spesa (75%; 1,01 su 1,34 euro *pro capite*) e dei consumi (90%) con 0,9 DDD/1000 abitanti *die* dell'intera categoria. Gli anticorpi monoclonali sono stati approvati recentemente (febbraio 2019) tramite procedura centralizzata sono indicati per la profilassi in pazienti che presentano episodi e attacchi ricorrenti di emicrania (almeno 4 giorni di emicrania al mese). L'impatto sulla spesa e sulle quantità utilizzate dei singoli principi attivi, pur se con valori assoluti ancora esigui, sta evidenziando un notevole incremento rispetto al 2020: erenumab (+562,6% e +73,9%), galcanezumab (+1098,1% e +420,9%) e fremanezumab (+1363,8% e +1404,2%) (Tabella 3.6.7a). Di conseguenza, nell'interpretazione degli indicatori di spesa e consumo nei diversi sottogruppi, in particolare gli anticorpi monoclonali e i triptani, occorre tenere in considerazione le diverse modalità di utilizzo, rispettivamente per la profilassi e per il trattamento acuto. Tra i triptani quello che aumenta maggiormente nei livelli di consumo è il eletriptan (+4,4%) che tuttavia è anche tra quelli con i minori livelli di consumo.

A livello regionale non si rilevano importanti variazioni in termini di consumo e di spesa né dal punto di vista temporale (CAGR 2014-2021 rispettivamente di +2,9% e +0,1%) né dal punto di vista geografico: Nord 1,1 DDD, Centro 1,0 DDD e Sud e Isole 0,9 DDD. Per quanto

riguarda il confronto rispetto all'anno precedente il Centro riporta i maggiori incrementi di spesa, consumo e costo medio per giornata di terapia (+38,5%, +16,0% e +19,7%). Tra le Regioni gli aumenti del consumo vanno da un minimo di +4,6% nella PA di Trento a un massimo di +29,5% in Molise, per la spesa da +9,5% nella PA di Trento a +60,7% in Abruzzo (Tabella 3.6.7b).

Figura 3.6.7a Antiemicranici, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

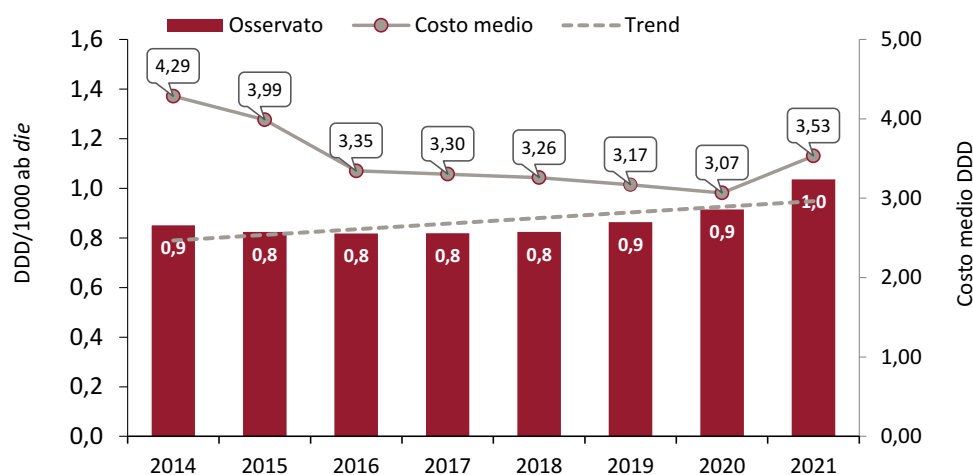


Tabella 3.6.7a Antiemicranici, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Triptani	1,01	2,0	-3,8	0,9	2,0	0,7	3,22	0,2
Anticorpi monoclonali	0,33	>100	-	0,2	>100	-	5,03	>100
Altri antiemcranici	<0,005	-4,6	-26,1	0,0	2,3	-37,3	1,09	-6,4
Alcaloidi dell'ergot	<0,005	-25,9	-48,9	0,0	3,6	-48,2	0,29	-28,3
Farmaci antiemcranici	1,34	30,1	0,1	1,0	13,2	2,9	3,53	15,2
rizatriptan	0,23	2,9	1,0	0,2	3,2	1,8	2,86	0,0
sumatriptan	0,22	2,4	-2,0	0,2	0,6	-1,3	3,62	2,0
almotriptan	0,18	1,3	-7,3	0,2	1,4	0,2	3,21	0,1
eletriptan	0,17	4,0	-3,6	0,1	4,4	4,4	3,50	-0,2
erenumab	0,16	>100	-	0,1	73,9	-	4,00	>100
frovatriptan	0,14	-0,9	-8,0	0,1	-0,5	-0,7	3,20	-0,1
galcanezumab	0,10	>100	-	0,0	>100	-	6,67	>100
zolmitriptan	0,07	0,7	-1,2	0,1	3,5	0,2	2,95	-2,4
fremanezumab	0,06	>100	-	0,0	>100	-	7,01	-2,4
indometacina/cafeina/ proclorperazina	<0,005	-4,3	0,4	0,0	3,6	1,8	1,09	-7,3

Tabella 3.6.7b Antimicrorganici, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	1,14	1,0	3,05		1,38	1,1	3,31		21,3	12,1	8,5		-1,9	1,4	-3,3	
Valle d'Aosta	1,17	1,2	2,70		1,62	1,3	3,43		38,2	8,8	27,4		-1,4	1,5	-2,8	
Lombardia	0,99	0,9	3,08		1,26	1,0	3,50		27,2	12,4	13,5		-1,4	1,9	-3,2	
PA Bolzano	1,06	0,9	3,07		1,60	1,1	3,83		50,4	20,7	24,9		4,0	4,7	-0,7	
PA Trento	1,22	1,1	3,08		1,33	1,1	3,23		9,5	4,6	4,9		-2,0	0,8	-2,8	
Veneto	1,19	1,1	3,06		1,51	1,2	3,49		27,3	11,8	14,1		-0,9	2,3	-3,1	
Friuli VG	1,42	1,2	3,22		1,69	1,3	3,64		19,2	5,5	13,2		0,2	3,2	-3,0	
Liguria	0,89	0,8	3,04		1,16	0,9	3,38		29,4	17,1	10,9		-0,6	2,3	-2,8	
Emilia R.	1,30	1,2	2,97		1,76	1,4	3,56		35,7	13,6	19,7		1,7	3,9	-2,2	
Toscana	0,81	0,7	3,12		1,07	0,8	3,59		31,9	14,8	15,2		0,5	2,3	-1,7	
Umbria	0,71	0,6	3,19		0,97	0,7	3,70		35,9	17,4	16,1		1,4	3,5	-2,1	
Marche	0,99	0,9	3,07		1,37	1,0	3,60		37,8	17,8	17,3		1,2	4,0	-2,7	
Lazio	1,07	1,0	2,98		1,53	1,1	3,67		42,3	16,0	23,0		1,9	4,7	-2,7	
Abruzzo	0,85	0,9	2,65		1,37	1,0	3,57		60,7	19,3	35,0		2,3	4,3	-1,9	
Molise	0,72	0,6	3,37		1,01	0,8	3,64		39,5	29,5	8,1		0,1	3,6	-3,4	
Campania	0,76	0,7	3,05		1,07	0,8	3,70		42,2	17,7	21,2		2,8	4,6	-1,7	
Puglia	1,09	0,9	3,16		1,35	1,1	3,51		23,5	11,3	11,3		0,2	3,0	-2,7	
Basilicata	0,70	0,6	2,96		0,91	0,7	3,44		30,1	12,3	16,2		0,9	2,3	-1,3	
Calabria	0,87	0,8	3,03		1,16	0,9	3,65		33,7	11,2	20,5		0,6	3,1	-2,5	
Sicilia	0,98	0,8	3,17		1,14	0,9	3,42		16,5	8,2	8,0		-1,5	1,9	-3,4	
Sardegna	1,36	1,1	3,35		1,67	1,3	3,60		22,5	14,3	7,5		-1,6	1,8	-3,3	
Italia	1,03	0,9	3,07		1,34	1,0	3,53		30,1	13,2	15,2		0,1	2,9	-2,7	
Nord	1,12	1,0	3,05		1,43	1,1	3,48		27,6	12,3	13,9		-0,6	2,4	-2,9	
Centro	0,95	0,9	3,04		1,32	1,0	3,64		38,5	16,0	19,7		1,4	3,9	-2,3	
Sud e Isole	0,94	0,8	3,11		1,22	0,9	3,56		29,2	13,1	14,5		0,3	3,0	-2,6	

Esposizione nella popolazione

Attraverso i dati della Tessera Sanitaria, è stata condotta un'analisi per stimare l'esposizione e l'intensità d'uso dei farmaci per l'emicrania nella popolazione generale.

Nel complesso della popolazione nel 2021 si registra un valore di prevalenza d'uso dello 0,6% con un'età mediana degli utilizzatori pari a 50 anni, senza variabilità tra le Regioni (Tabella 3.6.7c). 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 3.6.7b). Nel dettaglio, già a partire dalla fascia di età 15-24 anni si inizia a registrare un progressivo aumento della prevalenza d'uso nelle donne che raggiunge circa il 2% 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 3 DDD nella stessa fascia di età della prevalenza. Analogamente negli uomini si rileva una medesima situazione, anche se notevolmente meno marcata, con valori di prevalenza (0,5%) e di consumo (0,7 DDD) massimi nella fascia 45-54 anni.

Ciascun utilizzatore ha ricevuto, mediamente nel corso dell'anno, almeno una dose di farmaci per il trattamento dell'emicrania per circa 50 giorni, con una spesa di 156,8 euro (Tabella 3.6.7c). Il costo passa da 124,3 in Calabria a 194,5 euro in Sardegna che registra, tra l'altro, anche l'intensità d'uso maggiore con 57,5 giorni per utilizzatore.

Anche per questo indicatore le Regioni del Nord risultano avere i maggiori livelli di intensità d'uso con 51 giorni per utilizzatore.

Tale 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. Pertanto, 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 a 24 giorni, tale differenza viene osservata in modo più o meno marcato anche nelle singole Regioni. Poco più del 22% dei soggetti ha ricevuto nel 2021 una sola prescrizione di farmaci per l'emicrania, con le Regioni del Sud che registrano la proporzione maggiore (26,1%).

Figura 3.6.7b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 di antiemcranici in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

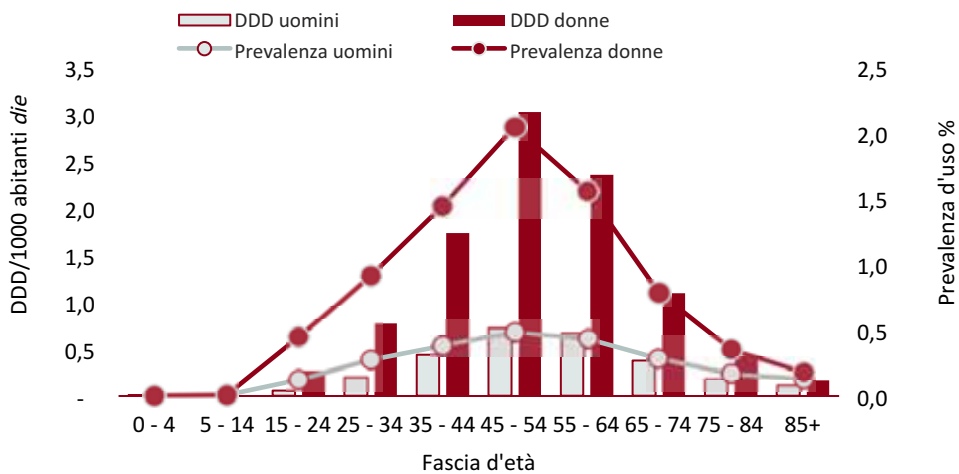


Tabella 3.6.7c Esposizione e durata di terapia di antiemicrobici per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)			Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine	totale					
Piemonte	0,3	1,2	0,8	51	154,9	49,8	24,0	19,2
Valle d'Aosta	0,3	1,2	0,7	50	156,1	48,2	24,0	16,2
Lombardia	0,3	1,0	0,6	50	158,6	48,8	24,0	18,1
PA Bolzano	0,2	1,0	0,6	49	136,4	41,2	24,0	19,5
PA Trento	0,3	1,1	0,7	50	152,0	50,6	24,0	18,8
Veneto	0,3	1,1	0,7	50	167,6	52,3	24,0	20,0
Friuli VG	0,3	1,2	0,8	50	169,8	51,3	24,0	17,1
Liguria	0,3	1,0	0,7	52	141,6	45,3	24,0	22,0
Emilia R.	0,3	1,2	0,8	49	162,3	51,6	24,0	20,5
Toscana	0,2	0,9	0,6	51	143,7	45,3	24,0	26,9
Umbria	0,2	0,7	0,5	51	146,0	45,1	24,0	25,4
Marche	0,3	1,1	0,7	50	142,2	44,7	24,0	23,0
Lazio	0,3	1,0	0,6	51	159,2	47,6	24,0	19,7
Abruzzo	0,3	0,9	0,6	51	144,8	46,0	24,0	26,5
Molise	0,2	0,8	0,5	51	148,3	45,4	24,0	23,7
Campania	0,3	0,8	0,5	50	131,5	40,4	18,0	26,1
Puglia	0,3	1,0	0,7	50	153,7	47,7	24,0	24,1
Basilicata	0,3	0,8	0,5	51	127,2	40,7	18,0	27,5
Calabria	0,3	0,9	0,6	52	124,3	37,9	12,0	30,5
Sicilia	0,3	1,0	0,6	51	143,7	44,6	18,0	26,8
Sardegna	0,3	1,2	0,8	50	194,5	57,5	30,0	19,9
Italia	0,3	1,0	0,6	50	156,8	48,7	24,0	22,4
Nord	0,3	1,1	0,7	50	162,8	51,0	24,0	19,6
Centro	0,3	0,9	0,6	51	155,1	47,5	24,0	23,0
Sud e isole	0,3	0,9	0,6	51	148,1	45,6	20,0	26,1

Key message

- I dati sul consumo dei farmaci, espressi come DDD per 1000 abitanti *die* nel 2021 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. In un recente studio osservazionale a 12 mesi è stato osservato la conversione da emicrania cronica a emicrania episodica per circa la metà dei pazienti trattati con un anticorpo monoclonale.
- 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.
- Altamura C, Brunelli N, Marcosano M, Aurilia C, Egeo G, Lovati C, Favoni V, Perrotta A, Maestrini I, Schiano Di Cola F, d'Onofrio F, Finocchi C, Bertuzzo D, Bono F, Ranieri A, Albanese M, Messina R, Doretto A, Di Piero V, Cevoli S, Barbanti P, Vernieri F; GARLIT Study Group. Conversion from chronic to episodic migraine in patients treated with galcanezumab in real life in Italy: the 12-month observational, longitudinal, cohort multicenter GARLIT experience. *J Neurol.* 2022 Jun 28:1–10.
- 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](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 cronico-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. 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.

Dati nazionali di consumo e spesa

Nel 2021 i farmaci utilizzati nella demenza registrano una lieve riduzione dei consumi rispetto al 2020 (-4,2%) attestandosi comunque a 2,4 DDD/1000 abitanti *die*, con una variazione media annuale (CAGR) nel periodo 2014-2021 del +0,5% del consumo e del -13,1% della spesa, che si attesta nel 2021 a 0,37 euro *pro capite*. Nello stesso periodo il costo medio per giornata di terapia si è più che dimezzato passando da 1,19 a 0,43 euro, per la 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 (da -8% del donepezil a -21,4% della memantina) rispetto al 2020. La rivastigmina è il principio attivo che rappresenta metà della spesa dell'intera categoria con 0,18 euro *pro capite*, con un costo medio per giornata di terapia più che doppio rispetto alla media della categoria (1,03 vs 0,43 euro), 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 (Tabella 3.6.8a). A livello regionale vi è una spesa minima di 0,11 euro in Piemonte e una massima di 0,94 euro in Umbria. Per le DDD si passa da 1,1 della PA di Trento a 4,3 nella PA di Bolzano. Infine, il costo medio va da un minimo di 0,17 euro in Piemonte a 0,98 in Lombardia. Vi è un'ampia variabilità regionale di tutti gli indicatori rispetto al 2020. Il range di spesa passa dal -64,3% del Molise al +66,0% della

Basilicata, quello dei consumi da -21,0% della Valle d'Aosta a +26,2% della Basilicata, infine quello del costo medio va da -67,7% del Molise a +31,8% della Basilicata.

Figura 3.6.8a Farmaci antidemenza, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

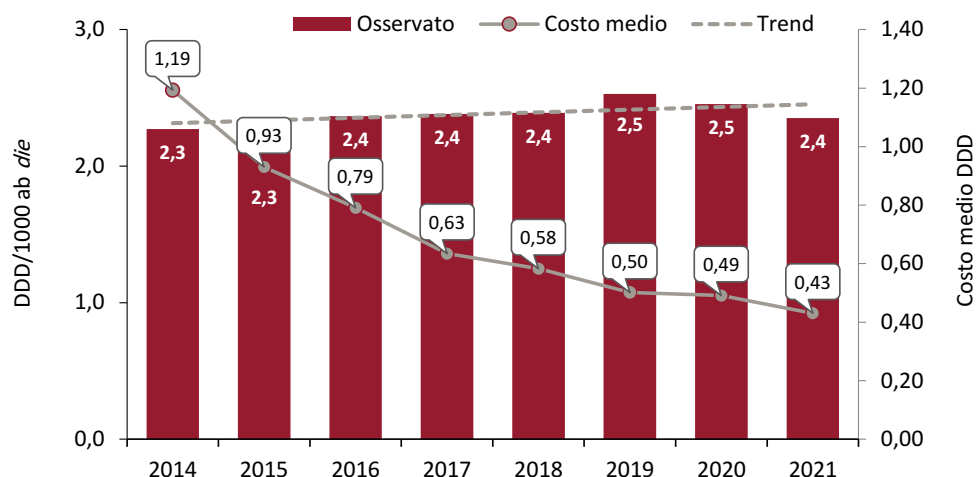


Tabella 3.6.8a Farmaci antidemenza, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Anticolinesterasici	0,26	-13,6	-13,2	1,3	-3,6	-1,5	0,52	-10,1
Altri farmaci antidemenza	0,11	-21,4	-12,9	1,0	-4,9	3,8	0,31	-17,2
Farmaci antidemenza	0,37	-16,1	-13,1	2,4	-4,2	0,5	0,43	-12,3
rivastigmina	0,18	-15,5	-15,0	0,5	-8,6	-4,2	1,03	-7,3
memantina	0,11	-21,4	-12,9	1,0	-4,9	3,8	0,31	-17,2
donepezil	0,06	-8,0	-5,4	0,8	-0,1	1,2	0,20	-7,7
galantamina	0,01	-9,8	-12,1	0,0	-12,1	-12,7	1,04	2,9

Tabella 3.6.8b Farmaci antidemenza, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD
Piemonte	0,16	2,1	0,20	0,17	0,11	1,8	0,17	0,17	-29,3	-13,5	-18,1	-18,1	-24,2	-2,6	-22,2	-22,2
Valle d'Aosta	0,21	2,0	0,29	0,33	0,19	1,6	0,33	0,33	-11,2	-21,0	12,7	12,7	-18,8	-3,3	-16,0	-16,0
Lombardia	0,81	2,2	1,02	0,98	0,75	2,1	0,98	0,98	-7,7	-3,4	-4,2	-4,2	-5,2	0,6	-5,8	-5,8
PA Bolzano	0,98	4,5	0,60	0,60	0,88	4,3	0,56	0,56	-10,1	-3,8	-6,3	-6,3	-5,1	2,9	-7,8	-7,8
PA Trento	0,18	1,1	0,47	0,36	0,14	1,1	0,36	0,36	-21,5	1,8	-22,7	-22,7	-16,6	-2,7	-14,3	-14,3
Veneto	0,25	2,6	0,26	0,22	0,20	2,4	0,22	0,22	-22,8	-7,7	-16,1	-16,1	-20,0	0,4	-20,3	-20,3
Friuli VG	0,38	1,7	0,61	0,59	0,44	2,0	0,59	0,59	15,8	19,8	-3,1	-3,1	-10,6	0,4	-11,0	-11,0
Liguria	0,38	4,0	0,26	0,24	0,33	3,7	0,24	0,24	-14,2	-6,3	-8,2	-8,2	-17,2	0,4	-17,5	-17,5
Emilia R.	0,21	1,9	0,29	0,22	0,16	2,0	0,22	0,22	-24,6	2,2	-26,0	-26,0	-17,3	0,5	-17,7	-17,7
Toscana	0,51	3,5	0,40	0,24	0,28	3,2	0,24	0,24	-44,3	-7,9	-39,4	-39,4	-19,7	0,5	-20,1	-20,1
Umbria	1,02	4,3	0,65	0,63	0,94	4,1	0,63	0,63	-7,9	-3,8	-4,1	-4,1	-8,7	3,0	-11,4	-11,4
Marche	0,34	2,8	0,33	0,30	0,27	2,5	0,30	0,30	-21,0	-12,1	-9,8	-9,8	-16,7	-0,4	-16,4	-16,4
Lazio	0,37	2,8	0,36	0,33	0,31	2,6	0,33	0,33	-16,9	-7,8	-9,6	-9,6	-15,8	1,4	-17,0	-17,0
Abruzzo	0,63	3,9	0,44	0,40	0,54	3,7	0,40	0,40	-14,9	-5,4	-9,8	-9,8	-18,4	0,1	-18,4	-18,4
Molise	0,51	2,6	0,55	0,18	0,18	2,8	0,18	0,18	-64,3	10,8	-67,7	-67,7	-16,5	7,5	-22,3	-22,3
Campania	0,35	2,6	0,37	0,30	0,26	2,4	0,30	0,30	-26,3	-7,1	-20,4	-20,4	-14,2	2,1	-15,9	-15,9
Puglia	0,62	2,3	0,73	0,72	0,59	2,2	0,72	0,72	-5,1	-4,2	-0,7	-0,7	-6,2	1,1	-7,2	-7,2
Basilicata	0,37	1,8	0,57	0,75	0,62	2,3	0,75	0,75	66,0	26,2	31,8	31,8	-4,1	3,9	-7,8	-7,8
Calabria	0,54	1,9	0,77	0,40	0,31	2,1	0,40	0,40	-41,6	11,0	-47,3	-47,3	-18,7	-0,3	-18,4	-18,4
Sicilia	0,22	1,5	0,40	0,34	0,20	1,7	0,34	0,34	-5,6	12,5	-15,9	-15,9	-15,7	-0,8	-15,0	-15,0
Sardegna	0,31	2,2	0,38	0,22	0,17	2,1	0,22	0,22	-43,5	-4,0	-41,0	-41,0	-25,0	-1,1	-24,2	-24,2
Italia	0,44	2,5	0,49	0,43	0,37	2,4	0,43	0,43	-16,1	-4,2	-12,3	-12,3	-13,1	0,5	-13,5	-13,5
Nord	0,45	2,3	0,54	0,50	0,40	2,2	0,50	0,50	-11,3	-4,5	-6,8	-6,8	-11,2	0,0	-11,2	-11,2
Centro	0,46	3,1	0,40	0,33	0,34	2,9	0,33	0,33	-25,5	-7,9	-18,9	-18,9	-16,1	1,0	-16,9	-16,9
Sud e Isole	0,41	2,2	0,50	0,42	0,34	2,2	0,42	0,42	-17,4	-0,4	-16,8	-16,8	-14,0	0,7	-14,6	-14,6

Esposizione nella popolazione

Attraverso i dati della Tessera Sanitaria, è stata condotta un'analisi per stimare l'esposizione e l'intensità d'uso 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 superare il 2,5% nella fascia di età più estrema (85+ anni). Le donne hanno un livello di esposizione maggiore in tutte le fasce di età, in particolare nelle ultra-ottantacinquenni si raggiunge un livello di prevalenza del 2,8% rispetto al 2,5% negli uomini. In questa fascia d'età le donne hanno un consumo maggiore del di circa il 20% (19 vs 16 DDD) rispetto agli uomini (Figura 3.6.8d).

Nel complesso della popolazione la prevalenza d'uso è dello 0,3% con alcune differenze tra le Regioni (Tabella 3.6.8c) con valori che passano dallo 0,1% nella PA di Trento allo 0,6% in Abruzzo e Umbria. Come atteso, l'età mediana degli utilizzatori è di 82 anni senza marcate differenze tra le singole Regioni. In media ogni utilizzatore è rimasto in trattamento per 8 mesi con una spesa pari a 117,6 euro e un'ampia variabilità tra Regioni: da 39,7 euro del Piemonte a 249,9 della Lombardia. Metà degli utilizzatori rimane in trattamento per meno di 224 giorni, con alcune differenze tra le diverse aree geografiche. Nel dettaglio delle singole Regioni si passa da un valore più basso in Val d'Aosta di 180 giorni a 300 nella PA di Bolzano (da 6 a 10 mesi). A livello nazionale il 7,6% degli utilizzatori ha ricevuto una sola prescrizione nel corso dell'anno, le Regioni in cui si registra la più elevata proporzione di utilizzatori con una sola prescrizione sono Sardegna, Lazio (rispettivamente pari a 11,5% e 10,6%) rispetto a Lombardia e Sicilia in cui invece si registra la percentuale più bassa (meno del 4%). Per quanto riguarda il calcolo di quest'ultimo indicatore, e per le DDD per utilizzatore, 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 interrompono la terapia nel corso dell'anno per effetti indesiderati, per ospedalizzazioni o per decesso (*outliers*).

Figura 3.6.8d Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 di farmaci antidemenza in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

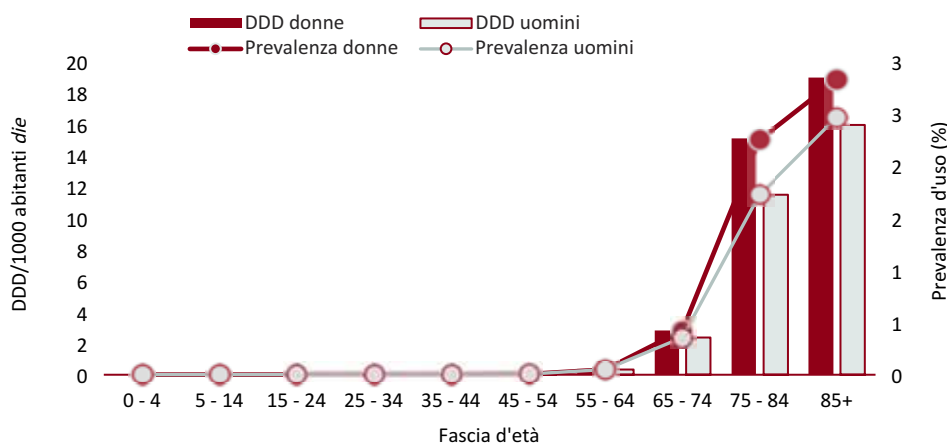


Tabella 3.6.8c Esposizione e durata di terapia di farmaci antidemenza per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)			Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine	totale					
Piemonte	0,2	0,4	0,3	81	39,7	241,1	224,0	5,3
Valle d'Aosta	0,2	0,4	0,3	81	82,0	227,1	180,0	4,7
Lombardia	0,2	0,4	0,3	82	249,9	255,8	224,0	3,8
PA Bolzano	0,2	0,4	0,3	84	208,6	307,1	300,0	7,1
PA Trento	0,1	0,1	0,1	81	92,2	239,2	205,3	5,3
Veneto	0,2	0,4	0,3	82	57,5	254,2	224,0	4,4
Friuli VG	0,2	0,3	0,3	82	167,7	265,5	252,0	4,2
Liguria	0,4	0,7	0,5	83	62,1	255,8	224,0	7,3
Emilia R.	0,2	0,3	0,2	82	63,3	210,0	196,0	9,5
Toscana	0,3	0,5	0,4	83	79,1	244,7	205,3	9,8
Umbria	0,4	0,7	0,6	83	163,9	261,5	242,7	7,5
Marche	0,3	0,5	0,4	83	73,2	237,1	224,0	7,3
Lazio	0,3	0,5	0,4	82	83,4	236,6	202,3	10,6
Abruzzo	0,4	0,7	0,6	82	98,1	245,7	224,0	8,4
Molise	0,3	0,5	0,4	82	71,8	241,4	196,0	7,9
Campania	0,3	0,5	0,4	80	66,3	221,2	210,0	9,8
Puglia	0,3	0,4	0,3	81	219,3	239,1	224,0	9,1
Basilicata	0,2	0,4	0,3	82	182,0	252,0	242,7	9,5
Calabria	0,2	0,4	0,3	81	93,7	228,2	196,0	9,7
Sicilia	0,1	0,2	0,2	80	97,8	253,8	224,0	3,9
Sardegna	0,2	0,4	0,3	82	60,1	242,8	224,0	11,5
Italia	0,2	0,4	0,3	82	117,6	246,1	224,0	7,6
Nord	0,2	0,4	0,3	82	137,2	252,4	224,0	5,3
Centro	0,3	0,5	0,4	82	90,4	244,0	210,5	9,7
Sud e isole	0,2	0,4	0,3	81	113,2	238,9	224,0	8,8

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**. Anche per il 2021 viene rilevata la stessa prevalenza d'uso osservata nel 2020.
- 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 e nell'uso off-label della memantina per trattare anche i disturbi comportamentali.
- 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 di **sperimentazione clinica** dei nuovi farmaci.

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.
- Clerici F, Vanacore N, Elia A, et al. Memantine effects on behaviour in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a post-marketing surveillance study. *Neurol Sci*. 2012 Feb;33(1):23-31.
- 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 si confermano nel 2021 la settima categoria terapeutica a maggior spesa pubblica, pari a 1.325,5 milioni di euro, corrispondenti al 5,6% 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 22,37 euro, prevalentemente derivante dall'assistenza farmaceutica convenzionata (16,13 euro *pro capite*), in riduzione rispetto all'anno precedente (-5,9%). Il contributo dato dagli acquisti delle strutture sanitarie pubbliche risulta, al contrario, di minore entità (6,24 euro *pro capite*), seppure in crescita rispetto al 2020 (+31,3%; Tabella 3.1).

I consumi per questa categoria di farmaci sono stati pari a 41,8 DDD/1000 abitanti *die*, in riduzione del 4,9% rispetto al 2020 (Tabella 3.2).

L'analisi relativa all'esposizione a tali farmaci 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 (101,7 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 50 euro *pro capite* nella fascia di età superiore ai 75 anni, con un diverso contributo da parte dei due generi (65,6 euro negli uomini e 39,4 euro nelle donne).

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa *pro capite* è stata pari a 16,13 euro, in calo in valori assoluti del 6,5% rispetto al 2020. Tale andamento è determinato da una significativa riduzione dei consumi (-5,7%) e dei prezzi (-1,2%) e da un lieve ricorso a specialità più costose (effetto mix: +0,4%) (Tabella 3.9). Si evidenzia anche una stabilità del costo medio per giornata di terapia (-0,9%). Nell'ambito di questa categoria, i beta-adrenergici in associazione a corticosteroidi o altri farmaci, esclusi gli anticolinergici, rappresentano i farmaci a maggior spesa e consumo, rispettivamente 7,81 euro *pro capite* e 12,7 DDD/1000 abitanti *die*. L'associazione beclometasone/formoterolo rappresenta il farmaco a maggior impatto di spesa (15,3%), seguito da vilanterolo/fluticasone furoato (14,6%) (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 146,2 e 139,3 milioni di euro (Tabella 3.11).

La tripla associazione vilanterolo/umeclidinio/fluticasone furoato (LABA+LAMA+ICS), insieme al tiotropio e glicopirronio/beclometasone/formoterolo, rientrano nella lista dei primi 30 principi attivi a maggior costo medio per giornata di terapia, con un costo medio DDD rispettivamente pari a 2,83 euro, 1,53 euro e 3,06 euro (Tabella 3.13). La tripla associazione a base di glicopirronio/beclometasone/formoterolo e vilanterolo/umeclidinio/fluticasone furoato rientrano nella lista dei primi 30 principi attivi

a maggior variazione di spesa farmaceutica convenzionata rispetto al 2020, registrando entrambi un incremento del 30% (Tabella 3.14). Nella stessa lista rientra anche l'umeclidinio, un broncodilatatore anticolinergico usato per la BPCO, con una variazione di spesa del +5,8%, determinata principalmente da un aumento dei consumi (+6,1%) (Tabella 3.14). Tra i primi 30 principi attivi a maggiore riduzione di spesa appartenenti a questa categoria, troviamo salmeterolo/fluticasone (-29,2%), tiotropio (-10,0%), acilidinio (-9,9%), budesonide/formeterolo (-3,1%) e beclometasone/formeterolo (-2,1%). Tra i primi trenta principi attivi per consumo erogati in regime di assistenza convenzionata non troviamo nessun farmaco appartenente alla categoria del sistema respiratorio (Tabella 3.16).

Sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, rispetto al 2020, è stato registrato un aumento della spesa (+30,4%), a fronte di una riduzione dei consumi (-8,2%), dei prezzi (-4,8%), e dello spostamento dell'acquisto di farmaci verso specialità più costose (effetto mix: +49,2%; Tabella 3.18). I farmaci che incidono maggiormente sulla spesa, per questa categoria, sono ivafactor (21%) e l'associazione lumacaftor/ivacaftor (18,9%), utilizzati per il trattamento della fibrosi cistica, seguiti da omalizumab (15,5%), usato nell'asma allergica IgE (Tabella 3.19). L'ivacaftor, inoltre, rientra nella lista dei primi 30 principi attivi per variazione della spesa, rispetto al 2020, dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, con un aumento dell'87,5% (Tabella 3.22), mentre in associazione con lumafactor, presenta una riduzione della spesa pari al 15% (Tabella 3.23). Tra i primi trenta principi attivi per costo medio per giornata di terapia dei farmaci acquistati dalle strutture pubbliche troviamo l'associazione elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, farmaco di recente commercializzazione e indicato per il trattamento della fibrosi cistica, con un valore di 299,6 euro e una spesa di 0,86 euro *pro capite* (Tabella 3.24).

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. Tali analisi hanno avuto ad oggetto farmaci per asma e BPCO e i farmaci per la fibrosi cistica (Tabella 3.7.1 e seguenti).

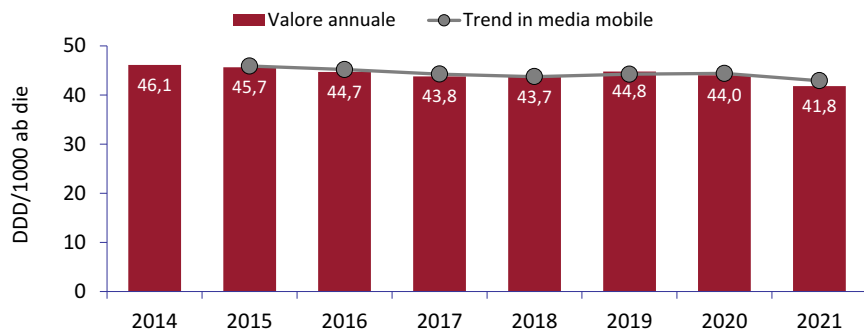
PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

Sistema respiratorio

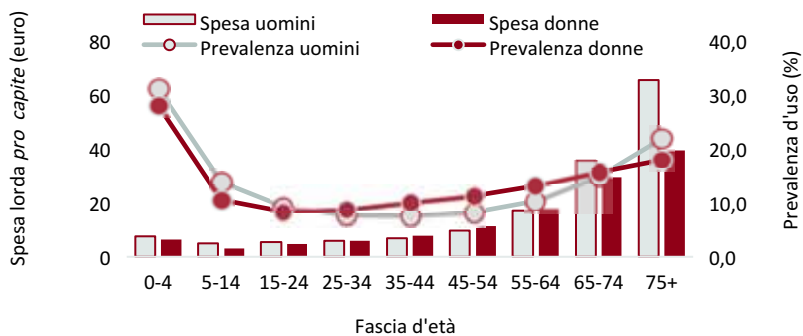
Spesa pubblica* in milioni di euro (% sul totale)	1.325,5	(5,6)
Δ % 2021-2020		2,2
Range regionale spesa lorda <i>pro capite</i> :	17,5	30,0

DDD/1000 ab die* (% sul totale)	41,8	(3,2)
Δ % 2021-2020		-4,9
Range regionale DDD/1000 ab die:	30,3	60,5

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



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2021 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda <i>pro capite</i>			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	7,6	6,3	7,0	22,2	18,0	20,2
5-14	4,9	3,2	4,1	18,3	11,6	15,0
15-24	5,4	4,6	5,0	21,2	17,7	19,5
25-34	5,8	5,8	5,9	19,7	19,8	19,7
35-44	6,9	7,8	7,4	20,1	23,9	22,0
45-54	9,7	11,4	10,5	25,3	32,6	29,0
55-64	17,1	18,2	17,7	38,6	44,8	41,8
65-74	35,8	29,6	32,5	70,7	65,1	67,7
75+	65,6	39,4	50,0	126,6	85,0	101,7

3.7.1 Farmaci per asma e BPCO

Inquadramento epidemiologico

Le patologie croniche delle vie respiratorie, e 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 sia asma che BPCO 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. 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 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 riconoscono varie cause scatenanti, come patologie infettive (maggiormente virali), allergeni, esercizio fisico, inquinanti atmosferici, farmaci, alimenti e 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 e sono, nei soggetti con ostruzione severa, 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 che 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 antileucotrieni (l'utilizzo nella BPCO è *off-label*). 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 IC- S+LABA+LAMA nello stesso device è ad oggi subordinata al piano terapeutico di pertinenza specialistica. 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.

Dati nazionali di consumo e spesa

Negli ultimi otto anni si è assistito ad un decremento del consumo di farmaci per asma e BPCO, circa del 10,7% nel 2021 rispetto al 2014 e con una variazione media annua del -1,6%. Nel 2021 il consumo è stato di 31,0 DDD, in calo del 6,3% rispetto al 2020. La spesa si attesta a 17,38 euro *pro capite* con una contrazione del 4,4% rispetto all'anno precedente, e una variazione media annua nel periodo 2014-2021 del +0,7%. Una giornata di terapia con questi farmaci ha un costo di 1,54 euro, in aumento del 2,3% 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 2021, con valori di consumo pari a 9,0 DDD/1000 abitanti *die* e di spesa *pro capite* pari a 5,42 euro, sebbene entrambi i valori registrino una riduzione rispettivamente del 6,0% e 10,2% rispetto al 2020, seguiti dagli anticolinergici/antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), con 5,5 DDD (-6,7% rispetto al 2020), e dagli ULTRA-LABA+ICS, con 3,8 DDD. Si conferma il trend in crescita nei consumi sia per gli anticorpi monoclonali (+12,5%), utilizzati nell'asma grave non controllata con altre terapie, sia per la triplice associazione LAMA+LABA+ICS (+30,5%), che registra anche un aumento della spesa (+32,8%). In calo sono invece i consumi dei LABA+LAMA (-6,0%), dei SABA (-8,4%) e degli antileucotrieni (-5,2%). Le prime tre sostanze a maggior prescrizione si confermano beclometasone+formoterolo, fluticasone+vilanterolo e salmeterolo+fluticasone, nonostante la leggera riduzione dei consumi dell'1,6% e 0,5%, per le prime due associazioni; mentre nel caso di salmeterolo+fluticasone si registra un forte calo del 15,4% rispetto al 2020.

La Campania si conferma la Regione con il più elevato consumo (41,4 DDD) e la PA di Bolzano quella con il più basso (23,7 DDD). Rispetto al 2020, si osserva un calo dei consumi in tutte le Regioni, con le maggiori riduzioni osservate in Friuli Venezia Giulia (-13,3%) e Valle d'Aosta (-9,8%). Le Regioni del Sud presentano generalmente sia consumi (34,2 DDD) sia un costo medio per giornata di terapia (1,57 euro) più elevati rispetto alla media nazionale (31,0 DDD e 1,54 euro); al contrario le Regioni del Nord presentano consumi (28,3 DDD) e un costo medio per giornata di terapia (1,51 DDD) inferiori al valore medio nazionale. Nonostante la riduzione dei consumi e della spesa *pro capite* su tutto il territorio nazionale, il costo medio di una giornata di terapia aumenta del 2,3%; un maggior incremento si registra in Puglia (+5%) e in Sicilia (+4,3%). Solo Le Marche presentano una riduzione del costo medio DDD rispetto al 2020 del -1,8% (Tabella 3.7.1b).

Figura 3.7.1a Farmaci per asma e BPCO, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

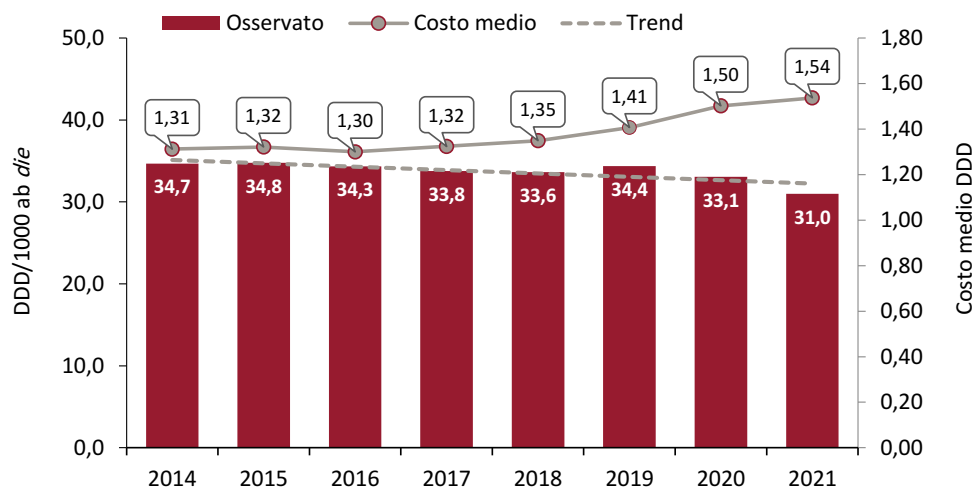


Tabella 3.7.1a Farmaci per asma e BPCO, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
LABA+ICS	5,42	-10,2	-5,2	9,0	-6,0	-2,2	1,66	-4,3
LAMA	3,07	-6,8	-1,2	5,5	-6,7	-0,3	1,54	0,2
Ultra-LABA+ICS	2,37	-0,7	-	3,8	-0,5	-	1,72	0,1
Anticorpi monoclonali	2,12	9,8	29,2	0,2	12,5	32,1	27,68	-2,2
ICS	1,28	-8,9	-9,8	3,5	-11,0	-9,7	0,99	2,6
LAMA+LABA+ICS	1,01	32,8	-	1,0	30,5	-	2,89	2,0
LABA+LAMA	0,82	-9,7	321,9	1,1	-6,0	182,7	2,01	-3,6
Antileucotrieni (LTRA)	0,46	-6,7	-2,2	2,1	-5,2	-0,6	0,61	-1,2
LABA	0,20	-14,4	-12,0	0,6	-13,0	-11,8	0,97	-1,3
SABA	0,17	-8,0	-7,5	2,4	-8,4	-5,5	0,19	0,7
Ultra-LABA	0,16	-16,5	-13,5	0,4	-16,4	-13,7	1,07	0,2
SABA+SAMA	0,11	-12,2	-8,5	0,5	-15,0	-8,6	0,65	3,6
SABA+ICS	0,10	-11,0	-8,2	0,2	-11,1	-8,1	1,21	0,4
Broncodilatatori teofillinici	0,05	-13,7	-10,2	0,4	-12,6	-12,1	0,34	-1,0
SAMA	0,04	-23,2	-12,9	0,5	-25,0	-7,1	0,24	2,7
Inibitori PDE-4	<0,005	-13,0	-13,7	0,0	-15,8	-13,3	1,56	3,6
Cromoni	<0,005	-88,9	-44,9	0,0	-88,9	-43,8	0,63	0,1
Farmaci per asma e BPCO	17,38	-4,4	0,7	31,0	-6,3	-1,6	1,54	2,3
beclometasone/ formoterolo	2,50	-1,9	5,0	4,0	-1,6	5,5	1,72	-0,1
fluticasone furoato/ vilanterolo	2,37	-0,7	-	3,8	-0,5	-	1,72	0,1
budesonide/formoterolo	1,42	-3,1	2,6	2,1	-2,3	4,7	1,87	-0,6
salmeterolo/fluticasone	1,25	-29,0	-17,4	2,4	-15,4	-12,1	1,43	-15,9
tiotropio	1,20	-9,9	-10,0	2,2	-10,1	-8,6	1,49	0,4
omalizumab	0,97	8,1	15,6	0,1	8,6	19,4	25,70	-0,2
umeclidinio	0,85	5,7	-	1,5	6,0	-	1,59	0,0
mepolizumab	0,63	-1,3	-	0,1	8,6	-	30,16	-8,9
aclidinio	0,61	-9,9	7,7	1,0	-9,0	7,3	1,58	-0,7
glicopirronio/ beclometasone/ formoterolo	0,53	33,5	-	0,5	34,8	-	2,99	-0,7

Tabella 3.7.1b Farmaci per asma e BPCO, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Costo medio DDD
Piemonte	17,05	29,7	1,57	1,60	16,33	28,0	1,60	1,60	-4,2	-5,9	2,2	2,2	0,6	-1,7	2,3	2,3
Valle d'Aosta	17,50	32,9	1,45	1,49	16,13	29,6	1,49	1,49	-7,8	-9,8	2,5	2,5	-2,9	-4,1	1,2	1,2
Lombardia	16,91	30,8	1,50	1,53	16,09	28,8	1,53	1,53	-4,8	-6,4	1,9	1,9	0,4	-1,1	1,5	1,5
PA Bolzano	13,82	25,4	1,49	1,49	12,89	23,7	1,49	1,49	-6,7	-6,5	0,0	0,0	0,1	-1,6	1,7	1,7
PA Trento	15,43	30,5	1,38	1,39	14,64	28,8	1,39	1,39	-5,1	-5,6	0,8	0,8	0,0	-1,3	1,3	1,3
Veneto	15,07	28,4	1,45	1,50	14,29	26,2	1,50	1,50	-5,2	-7,7	3,0	3,0	0,7	-1,6	2,3	2,3
Friuli VG	16,49	31,8	1,42	1,42	14,33	27,5	1,42	1,42	-13,1	-13,3	0,5	0,5	0,2	-1,3	1,6	1,6
Liguria	18,49	33,3	1,51	1,54	17,59	31,2	1,54	1,54	-4,8	-6,3	1,9	1,9	1,5	-0,9	2,4	2,4
Emilia R.	15,33	30,7	1,37	1,42	15,23	29,4	1,42	1,42	-0,7	-4,0	3,8	3,8	0,3	-1,8	2,1	2,1
Toscana	18,75	33,9	1,51	1,53	17,74	31,8	1,53	1,53	-5,4	-6,3	1,2	1,2	1,3	-1,2	2,5	2,5
Umbria	17,32	31,7	1,49	1,53	16,17	28,9	1,53	1,53	-6,6	-8,8	2,6	2,6	1,0	-1,4	2,5	2,5
Marche	17,58	29,2	1,64	1,61	15,95	27,1	1,61	1,61	-9,3	-7,4	-1,8	-1,8	-0,4	-2,0	1,7	1,7
Lazio	20,18	36,7	1,50	1,54	19,00	33,9	1,54	1,54	-5,9	-7,7	2,3	2,3	0,1	-2,1	2,3	2,3
Abruzzo	17,77	29,9	1,62	1,62	16,51	27,9	1,62	1,62	-7,1	-6,8	-0,1	-0,1	1,6	-0,9	2,5	2,5
Molise	14,58	25,2	1,58	1,62	14,26	24,1	1,62	1,62	-2,2	-4,5	2,6	2,6	-0,1	-2,2	2,2	2,2
Campania	23,08	43,0	1,47	1,48	22,35	41,4	1,48	1,48	-3,2	-3,8	0,9	0,9	1,3	-0,8	2,1	2,1
Puglia	20,24	35,3	1,57	1,65	19,90	33,1	1,65	1,65	-1,7	-6,1	5,0	5,0	0,4	-3,0	3,4	3,4
Basilicata	22,56	35,6	1,73	1,75	21,79	34,0	1,75	1,75	-3,4	-4,5	1,4	1,4	2,4	-1,8	4,3	4,3
Calabria	19,51	32,8	1,62	1,69	18,76	30,4	1,69	1,69	-3,8	-7,4	4,1	4,1	1,4	-1,8	3,2	3,2
Sicilia	18,43	33,3	1,51	1,58	17,90	31,1	1,58	1,58	-2,8	-6,6	4,3	4,3	1,2	-1,6	2,9	2,9
Sardegna	19,03	35,8	1,45	1,48	18,28	33,8	1,48	1,48	-3,9	-5,6	2,1	2,1	-0,9	-2,5	1,6	1,6
Italia	18,18	33,1	1,50	1,54	17,38	31,0	1,54	1,54	-4,4	-6,3	2,3	2,3	0,7	-1,6	2,3	2,3
Nord	16,35	30,3	1,47	1,51	15,60	28,3	1,51	1,51	-4,6	-6,5	2,3	2,3	0,5	-1,4	1,9	1,9
Centro	19,17	34,5	1,52	1,54	17,98	31,9	1,54	1,54	-6,2	-7,3	1,5	1,5	0,5	-1,8	2,3	2,3
Sud e Isole	20,20	36,2	1,53	1,57	19,57	34,2	1,57	1,57	-3,2	-5,5	2,8	2,8	0,9	-1,7	2,7	2,7

Esposizione e aderenza nella popolazione

La prevalenza d'uso dei farmaci per asma e BPCO è stata nel 2021, a livello nazionale, pari al 8,9%. 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 30,2% e del 27,2%, rispettivamente nei maschi e nelle femmine, e nella fascia di età uguale o superiore agli 85 anni con una percentuale del 22,4% e del 15,0%, rispettivamente negli uomini e nelle donne (Figura 3.7.1b). 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 di prevalenza d'uso più elevati al Sud (10,5%), rispetto al Centro (9,2%) e Nord Italia (7,6%). L'età mediana degli utilizzatori si abbassa di un anno rispetto al 2020 (53 anni), e per ogni utilizzatore sono state dispensate in media 121,6 DDD, a fronte di un costo per utilizzatore pari a 176 euro. Circa il 38% degli utilizzatori, senza sostanziali differenze tra le aree geografiche, ha ricevuto una sola prescrizione nell'anno (Tabella 3.7.1c).

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 117.143 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 (55,5% vs 44,5%).

La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento è stata rispettivamente del 24,2% e del 43,5%, registrando, rispetto al 2020, un aumento dei soggetti con alta aderenza (+4%), soprattutto negli uomini (+8%) e una lieve riduzione dei soggetti con bassa aderenza (-1%). 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 (26,8% vs 22,2%). La percentuale dei soggetti con alta aderenza al trattamento è risultata superiore al Nord (26,8%) e al Centro (25,5%) rispetto al Sud e Isole (22,2%) (Tabella 3.7.1d).

Prendendo in considerazione la persistenza al trattamento con farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie, a 12 mesi i soggetti persistenti variano dall'8,1% al 12,9% 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 (13,5%). Gli uomini mostrano percentuali di persistenza più elevate delle donne (13,7% vs 9,4%) (Tabella 3.7.1e).

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, probabilità che aumenta nel tempo soprattutto al Sud e Isole (Figura 3.7.1c).

Figura 3.7.1b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 di farmaci per asma e BPCO in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

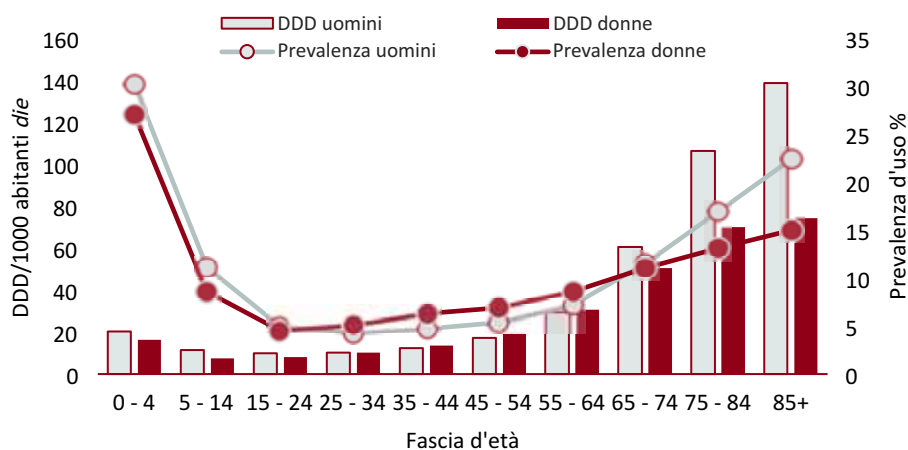


Tabella 3.7.1c Esposizione e durata di terapia di farmaci per asma e BPCO per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)		Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine					
Piemonte	7,0	6,9	56	234,8	145,4	60,0	32,6
Valle d'Aosta	8,2	8,3	51	167,0	121,1	41,3	35,8
Lombardia	7,8	7,8	49	183,8	127,6	50,0	35,6
PA Bolzano	6,6	6,3	45	163,9	115,9	30,0	38,5
PA Trento	9,2	9,0	44	147,4	106,6	30,0	39,1
Veneto	7,3	7,0	49	172,5	126,6	41,7	36,9
Friuli VG	7,0	6,9	56	194,9	142,9	50,0	35,0
Liguria	8,7	8,8	57	190,1	135,1	55,0	32,3
Emilia R.	8,4	8,5	49	143,6	107,8	30,0	40,3
Toscana	7,6	7,6	57	208,5	146,5	60,0	35,5
Umbria	8,4	8,2	58	180,6	127,0	34,8	41,2
Marche	7,9	7,5	54	192,0	128,1	42,7	39,7
Lazio	10,2	11,1	53	173,8	112,3	30,7	37,9
Abruzzo	8,8	8,8	53	185,4	114,5	30,0	43,6
Molise	8,4	8,3	58	170,8	110,7	30,0	43,3
Campania	13,0	13,7	51	151,9	102,6	30,0	38,8
Puglia	9,5	8,9	56	174,4	125,4	45,0	37,9
Basilicata	9,3	9,2	59	186,5	130,0	45,0	39,0
Calabria	9,4	9,3	59	171,9	111,5	31,3	41,4
Sicilia	9,5	9,5	57	154,6	112,9	35,0	40,5
Sardegna	9,9	10,6	54	164,4	122,2	33,3	40,3
Italia	8,8	8,9	53	176,0	121,6	40,0	38,1
Nord	7,6	7,6	51	183,3	128,0	46,3	36,4
Centro	8,9	9,2	55	186,8	124,9	40,7	38,0
Sud e isole	10,4	10,5	54	163,0	113,2	33,3	39,9

Tabella 3.7.1d Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci per asma e BPCO nella popolazione di età ≥45 anni nel periodo 2019-2021 e variazione 2021-2020

	Totale N=117.143			Nord ^ N=33.316			Centro N=26.805			Sud N=57.022						
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	Δ % 21-20	Δ % 21-20		
Bassa aderenza*^																
45-54 anni	55,0	49,7	48,6	-2	51,6	45,5	41,8	-8	54,8	49,7	48,7	-2	57,3	52,4	52,7	0
55-64 anni	51,8	44,7	44,8	0	49,6	40,7	38,8	-5	52,2	44,3	44,6	1	52,9	47,2	48,0	2
65-74 anni	48,8	42,8	42,3	-1	46,3	39,4	37,4	-5	47,9	40,9	40,3	-2	50,7	45,7	45,9	0
75-84 anni	46,1	41,1	39,8	-3	44,5	38,2	34,3	-10	44,6	39,9	36,9	-7	48,2	43,8	44,9	2
>85 anni	48,9	43,2	42,5	-2	48,6	41,2	39,5	-4	46,5	41,2	39,3	-5	50,5	45,9	46,2	1
Donne	51,9	45,4	46,1	2	50,0	42,1	40,4	-4	50,5	43,7	44,7	2	53,9	48,5	50,2	4
Uomini	47,2	42,2	40,2	-5	44,6	38,7	35,1	-9	47,0	41,8	38,0	-9	48,9	44,7	44,1	-1
Totale	49,9	44,0	43,5	-1	47,7	40,6	38,0	-6	49,1	42,9	41,8	-2	51,8	46,8	47,5	1
Alta aderenza*^																
45-54 anni	15,8	18,0	20,4	13	17,3	19,1	22,9	20	16,3	18,9	20,3	8	14,6	16,9	19,0	12
55-64 anni	18,6	22,1	23,1	5	20,4	25,1	25,6	2	18,9	22,5	24,3	8	17,4	20,0	21,2	6
65-74 anni	20,9	24,2	25,2	4	22,7	26,9	27,8	3	22,0	25,7	26,6	3	19,3	21,9	23,2	6
75-84 anni	22,3	25,9	27,0	4	24,3	28,2	29,5	5	22,9	27,6	28,8	4	20,6	23,4	24,5	5
>85 anni	21,4	25,3	25,2	0	22,7	27,5	27,9	1	23,8	26,4	26,5	0	19,1	23,1	22,8	-1
Donne	18,6	22,0	22,2	1	19,8	24,2	24,3	0	19,9	23,4	23,2	-1	16,9	19,9	20,5	3
Uomini	21,7	24,7	26,8	8	24,1	27,3	29,8	9	22,0	25,8	28,6	11	20,1	22,5	24,2	8
Totale	19,9	23,2	24,2	4	21,7	25,6	26,8	5	20,8	24,4	25,5	4	18,3	21,0	22,2	5

*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.

^ Esclusa Emilia Romagna.

Tempo mediano (IQR) di follow-up:244 (114-330)

Tabella 3.7.1e Persistenza a un anno al trattamento con farmaci per asma e BPCO nella popolazione di età ≥45 anni nel periodo 2019-2021 e variazione 2021-2020

Persistenza a 12 mesi	Totale N=117.143			Nord ^ N=33.316			Centro N=26.805			Sud N=57.022		
	2019	2020	2021	Δ %	2019	2020	2021	Δ %	2019	2020	2021	Δ %
45-54 anni	5,2	6,5	8,1	25	6,6	8,0	10,3	28	5,5	6,2	8,5	37
55-64 anni	6,9	9,2	9,9	7	8,7	11,3	11,8	4	6,2	9,1	10,8	18
65-74 anni	8,9	11,0	12,3	12	11,0	13,3	14,9	12	8,9	11,8	13,7	16
75-84 anni	10,2	12,3	13,5	10	11,9	14,3	15,2	6	9,8	12,6	15,2	21
≥85 anni	9,5	10,8	12,9	19	9,8	11,3	14,6	29	10,0	10,7	12,8	20
Donne	6,5	8,2	9,4	14	7,9	9,8	11,4	15	6,7	8,6	10,3	20
Uomini	10,4	12,6	13,7	9	12,5	14,9	15,9	6	10,0	12,8	15,2	19
Totale	8,2	10,1	11,3	12	9,9	12,0	13,4	11	8,1	10,3	12,4	20

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

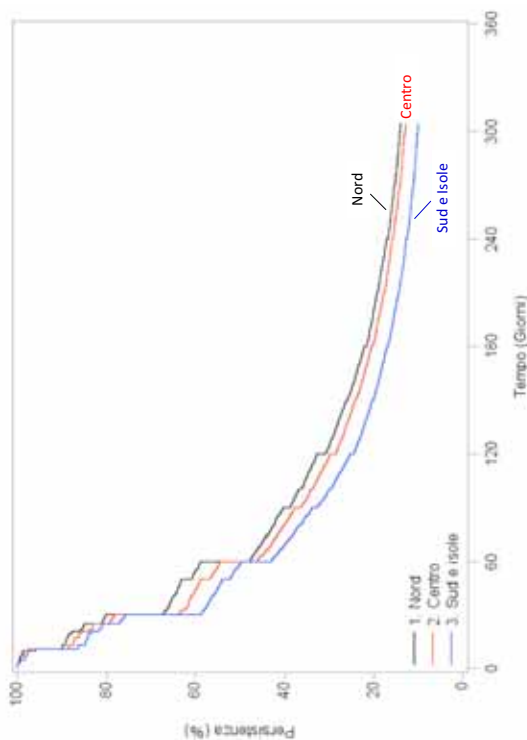


Figura 3.7.1c Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con farmaci per asma e BPCO nella popolazione di età ≥45 anni stratificato per area geografica, le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza). L'area geografica del

nord non comprende l'Emilia Romagna

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 2021 è stata analizzata l'incidenza e la prevalenza di asma o BPCO per gli anni 2019, 2020 e 2021, nonché le relative variazioni tra il 2021 ed il 2020. Inoltre, è stata analizzata la prevalenza d'uso di farmaci per il trattamento di tali condizioni per i medesimi tre anni.

L'incidenza di asma nella popolazione in carico agli 800 MMG del network HS è stata nel 2021 pari al 2,4%. Sebbene emerga con una riduzione della stima pari al 18,1% rispetto all'anno precedente, è comunque evidente come tale variazione sia inferiore rispetto alla riduzione osservata tra il 2019 ed il 2020. Per quanto concerne le nuove diagnosi di BPCO nel 2021, si osserva un'incidenza di malattia pari all'1,6%, in aumento rispetto al 2020 (12,9%) (Tabella 3.7.1f). Stratificando l'analisi per area geografica, emerge una riduzione nella stima di incidenza di asma rispetto al 2020 pari al 20,8% per il Nord, al 17,2% per il Centro, e al 16,5% per il Sud e Isole. Trend opposto si osserva per la BPCO, con un aumento delle stime per tutte e tre le aree considerate.

Dall'analisi per sesso, gli uomini risultano caratterizzati dalla riduzione maggiore nell'incidenza di asma rispetto al 2020 (-21,4%); riduzione che aumenta inoltre, anche all'aumentare dell'età. Diversamente, per quanto riguarda la BPCO, la crescita maggiore nell'incidenza si osserva nelle donne (13,9%), e nella fascia d'età 46-65 anni (25,0%).

Analizzando la prevalenza di asma nel 2021, questa è risultata pari all'8,8%, in lieve aumento rispetto al 2020 (4,2%). Diversamente, per la BPCO, si osserva una prevalenza di malattia pari al 2,9%, con una contrazione dello 0,7% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.7.1g).

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 (11,2% per asma e 3,6% per BPCO) rispetto al Centro (7,4% per asma e 3,0% per BPCO) e al Nord (7,4% per asma e 2,2% per BPCO). Rispetto al 2020, la prevalenza di asma risulta in aumento per tutte e tre le aree geografiche, al contrario di quanto emerso per la BPCO.

L'asma risulta più frequente nelle donne (9,6% vs 8,1%), mentre la BPCO mostra una prevalenza più elevata negli uomini (3,4% vs 2,4%). Come per l'analisi geografica, anche in questo caso si osserva una crescita nelle stime di prevalenza di asma in entrambi i sessi rispetto al 2020, ed una riduzione per quanto riguarda la BPCO. Stratificando l'analisi per classe d'età, 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 11,6% degli ultra-ottantacinquenni.

La prevalenza d'uso dei farmaci per il trattamento dell'asma e BPCO è risultata rispettivamente pari al 21,9% e del 38,9%, in diminuzione rispetto al 2020 (asma: -11,0;

BPCO: -2,8%). A livello geografico, le prevalenze d'uso più elevate si riscontrano al Nord per entrambe le patologie respiratorie, mentre la variazione più elevata, rispetto al 2020, emerge al Centro (per la BPCO) e al Sud e Isole (per l'asma). Stratificando l'analisi per sesso, le prevalenze d'uso più elevate si riscontrano nelle donne e negli uomini per quanto riguarda rispettivamente il trattamento della patologia asmatica e della BPCO. Per entrambi le condizioni tuttavia le riduzioni maggiori nelle stime si osservano nei maschi (asma: -12,1; BPCO: -3,7%).

Infine, per entrambe le condizioni patologiche, la prevalenza d'uso aumenta con il crescere dell'età, con una flessione nei pazienti di età maggiore o uguale ad 85 anni (Tabella 3.7.1h).

Nel 2021, i farmaci maggiormente utilizzati per il trattamento dell'asma risultano essere i LABA in combinazione con gli ICS (LABA+ICS: 12,0%), seguiti dai SABA (da soli) (4,8%), dagli ICS (da soli) (4,0%), e dagli ULTRA-LABA+ICS (3,7%) (Tabella 3.7.1i). Quasi tutte le categorie terapeutiche considerate sono caratterizzate da una riduzione nella stima di prevalenza d'uso rispetto al 2020; riduzione particolarmente evidente per i SABA+SAMA (-36,4%), i SAMA (-33,3%), per i broncodilatatori teofillinici (-25,0%), gli ICS (-24,5%) e per i LABA (-20,0%).

Nei pazienti con BPCO, la prevalenza d'uso più elevata si osserva per i LAMA (da soli) (18,1%), seguiti dai LABA in combinazione con gli ICS (LABA+ICS: 11,8%), dagli ULTRA-LABA+ICS (7,2%) e dagli ICS (da soli) (5,5%). Come per l'asma, le prevalenze d'uso per la quasi totalità delle categorie terapeutiche considerate mostrano un calo rispetto al 2020, con la variazione più elevata per i SAMA+SABA (-25,9%), i SAMA (-25,0%), i broncodilatatori teofillinici (-21,1%), gli ICS (-20,3%) ed i SABA+ICS (-20,0%). Solo per la triplice combinazione fissa LAMA+LABA+ICS (30,0%), la combinazione LABA+LAMA (6,8%) e per la categoria ULTRA-LABA+ICS si osserva una variazione positiva nella stima di prevalenza.

Infine, analizzando il trend di prevalenza d'uso dei farmaci per il trattamento dell'asma (Figura 3.7.1d-A) nel periodo 2019-2021, emerge un andamento decrescente per tutte le categorie terapeutiche. Trend simile emerge nei pazienti con BPCO (Figura 3.7.1d-B), sebbene in maniera meno marcata. Inoltre, per alcune categorie terapeutiche si osserva una risalita nelle stime di prevalenza d'uso, dopo una contrazione riscontrata tra il 2019 e il 2020.

Tabella 3.7.1f Incidenza di asma e BPCO nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (anni 2019-2021)

	Asma					BPCO						
	Incidenza (%) 2019	Incidenza (%) 2020	Incidenza (%) 2021	Δ % 21-20	Incidenza (%) 2019	Incidenza (%) 2020	Incidenza (%) 2021	Δ % 21-20	Incidenza (%) 2019	Incidenza (%) 2020	Incidenza (%) 2021	Δ % 21-20
Analisi geografica												
Nord	3,2	2,2	1,7	-20,8	1,6	1,0	1,2	27,1	1,2	1,0	1,2	27,1
Centro	4,4	2,6	2,2	-17,2	2,6	1,6	1,8	11,1	1,6	1,6	1,8	11,1
Sud e Isole	6,2	4,1	3,4	-16,5	2,6	1,8	1,9	4,4	2,6	1,8	1,9	4,4
Analisi per genere												
Uomini	3,7	2,6	2,0	-21,4	2,5	1,6	1,8	11,9	2,5	1,6	1,8	11,9
Donne	5,3	3,3	2,8	-14,7	1,9	1,2	1,4	13,9	1,9	1,2	1,4	13,9
Analisi per età												
≤45	4,2	2,9	2,4	-16,4	0,1	0,1	0,1	-16,7	0,1	0,1	0,1	-16,7
46-65	4,5	2,9	2,4	-18,4	1,5	1,0	1,2	25,0	1,5	1,0	1,2	25,0
66-74	5,2	3,0	2,6	-13,1	4,8	3,1	3,5	15,4	4,8	3,1	3,5	15,4
75-84	4,9	3,0	2,2	-26,2	6,3	4,4	5,4	21,9	6,3	4,4	5,4	21,9
≥85	4,4	2,7	2,1	-21,4	6,3	4,9	5,7	16,2	6,3	4,9	5,7	16,2
Totale	4,5	2,9	2,4	-18,1	2,2	1,4	1,6	12,9	2,2	1,4	1,6	12,9

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 3.7.1g Prevalenza di asma e BPCO nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (anni 2019-2021)

	Asma					BPCO						
	Prevalenza (%) 2019	Prevalenza (%) 2020	Prevalenza (%) 2021	Δ % 21-20	Prevalenza (%) 2019	Prevalenza (%) 2020	Prevalenza (%) 2021	Δ % 21-20	Prevalenza (%) 2019	Prevalenza (%) 2020	Prevalenza (%) 2021	Δ % 21-20
Analisi geografica												
Nord	7,0	7,1	7,4	3,8	2,3	2,2	2,2	-1,0	2,2	2,2	2,2	-1,0
Centro	7,0	7,1	7,4	3,9	3,2	3,1	3,0	-2,1	3,2	3,1	3,0	-2,1
Sud e Isole	10,5	10,8	11,2	4,3	3,7	3,6	3,6	-0,4	3,7	3,6	3,6	-0,4
Analisi per genere												
Uomini	7,5	7,7	8,1	4,4	3,5	3,4	3,4	-1,2	3,5	3,4	3,4	-1,2
Donne	9,0	9,2	9,6	4,2	2,5	2,5	2,4	-0,3	2,5	2,5	2,4	-0,3
Analisi per età												
≤45	8,7	8,9	9,2	4,2	0,2	0,2	0,2	7,5	0,2	0,2	0,2	7,5
46-65	8,1	8,3	8,7	4,8	1,6	1,7	1,8	8,4	1,6	1,7	1,8	8,4
66-74	8,1	8,3	8,5	2,2	5,5	5,8	6,2	6,7	5,5	5,8	6,2	6,7
75-84	8,0	8,2	8,5	2,7	9,1	9,3	9,6	3,0	9,1	9,3	9,6	3,0
≥85	7,2	7,4	7,8	4,6	11,5	11,5	11,6	1,1	11,5	11,5	11,6	1,1
Totale	8,3	8,5	8,8	4,2	3,0	2,9	2,9	-0,7	3,0	2,9	2,9	-0,7

Indicatori utilizzati:

Prevalenza di asma: numero di pazienti con diagnosi di asma [numeratore], sul totale della popolazione assistibile [denominatore].**Prevalenza di BPCO:** numero di pazienti con diagnosi di BPCO [numeratore], sul totale della popolazione assistibile [denominatore].

Tabella 3.7.1h Prevalenza d'uso dei farmaci per asma e BPCO nei pazienti affetti da tali condizioni e confronto 2021-2020: analisi per sesso, classi d'età e area geografica (anni 2019-2021)

	Asma					BPCO				
	Prevalenza (%) 2019	Prevalenza (%) 2020	Prevalenza (%) 2021	Δ % 21-20	Prevalenza (%) 2019	Prevalenza (%) 2020	Prevalenza (%) 2021	Δ % 21-20		
Analisi geografica										
Nord	27,6	26,6	24,0	-9,8	43,4	41,8	41,1	-1,7		
Centro	26,5	25,5	22,4	-12,2	41,9	39,6	38,8	-2,0		
Sud e Isole	24,8	22,7	20,1	-11,5	40,6	38,8	37,3	-3,9		
Analisi per genere										
Uomini	24,4	23,1	20,3	-12,1	43,1	41,1	39,6	-3,7		
Donne	27,5	25,8	23,3	-9,7	40,1	38,6	38,0	-1,6		
Analisi per età										
≤45	21,0	19,2	17,1	-10,9	13,4	11,4	10,2	-10,5		
46-65	29,3	27,2	23,8	-12,5	32,3	28,0	26,1	-6,8		
66-74	32,4	29,9	27,6	-7,7	44,7	41,2	40,6	-1,5		
75-84	31,0	29,3	27,4	-6,5	49,1	47,0	47,2	0,4		
≥85	24,3	24,2	22,8	-5,8	43,5	43,5	43,4	-0,2		
Totale	26,1	24,6	21,9	-11,0	41,8	40	38,9	-2,8		

Indicatore utilizzato:

Prevalenza d'uso di farmaci per l'asma: numero di pazienti con almeno un farmaco prescritto per il trattamento dell'asma [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di asma [denominatore].

Prevalenza d'uso di farmaci per la BPCO: numero di pazienti con almeno un farmaco prescritto per il trattamento della BPCO [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di BPCO [denominatore].

Tabella 3.7.1i Prevalenza d'uso dei farmaci per il trattamento di asma e BPCO in pazienti affetti da tali condizioni e confronto 2021-2020: analisi per categoria terapeutica (anno 2021)

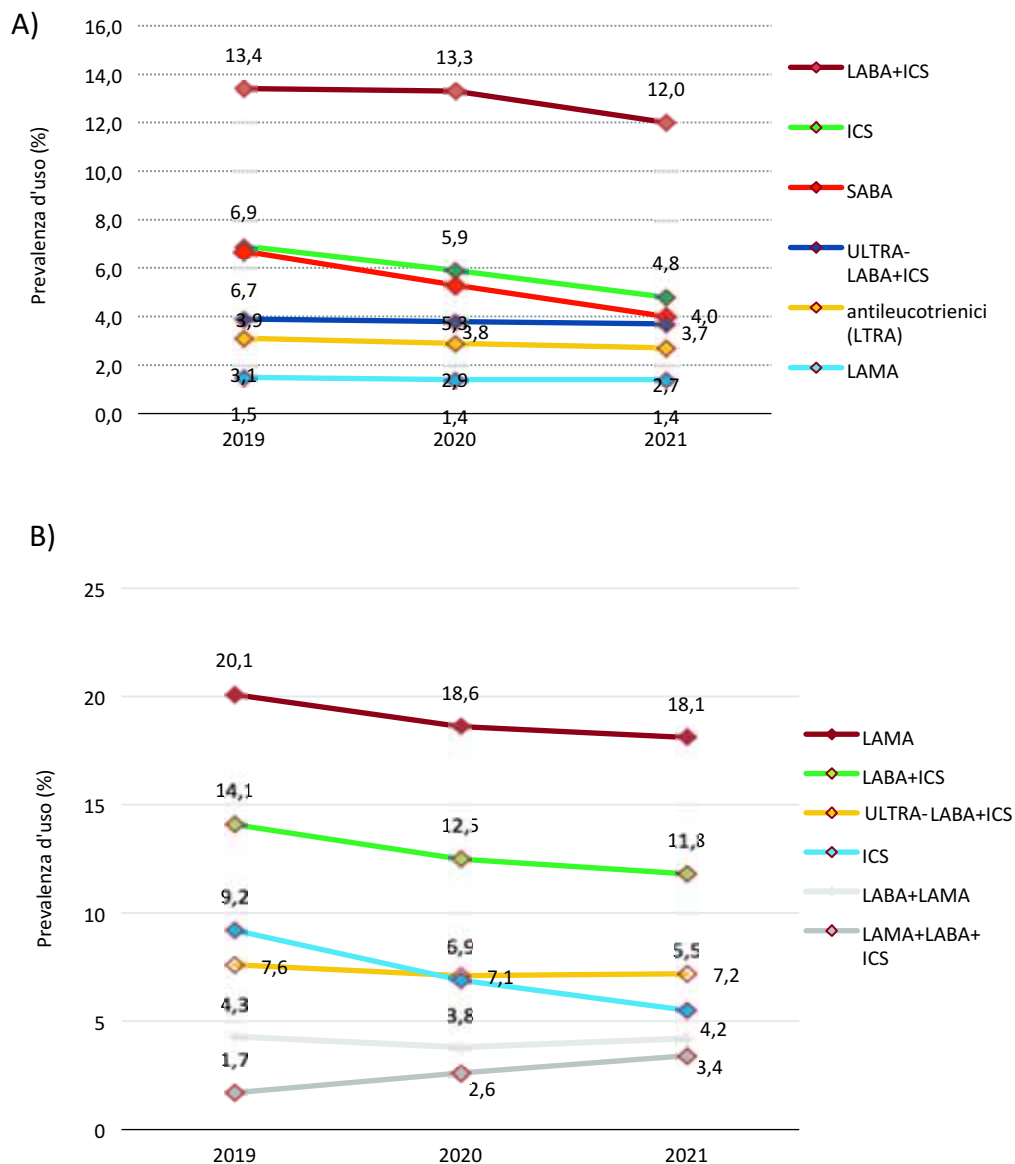
	Prevalenza d'uso (%)			
	Asma	Δ % 21-20	BPCO	Δ % 21-20
Anticorpi monoclonali	0,1	0,0	0,0	0,0
Antileucotrienici (LTRA)	2,7	-6,9	0,6	0,0
Broncodilatatori teofillinici	0,3	-25,0	1,5	-21,1
Cromoni	0,0	0,0	0,0	0,0
ICS	4,0	-24,5	5,5	-20,3
Inibitori PDE-4	0,0	0,0	0,0	0,0
LABA	0,4	-20,0	1,1	-15,4
LABA+ICS	12,0	-9,8	11,8	-5,6
LABA+LAMA	0,1	0,0	4,2	10,5
LAMA	1,4	0,0	18,1	-2,7
LAMA+LABA+ICS	0,1	0,0	3,4	30,8
SABA	4,8	-18,6	2,8	-17,7
SABA+ICS	0,5	-16,7	0,4	-20,0
SABA+SAMA	0,7	-36,4	2	-25,9
SAMA	0,2	-33,3	0,9	-25,0
ULTRA-LABA	0,0	0,0	1,4	-6,7
ULTRA-LABA+ICS	3,7	-2,6	7,2	1,4

Indicatore utilizzato:

Prevalenza d'uso di farmaci per l'asma: numero di pazienti trattati con una specifica categoria terapeutica prescritta per l'asma [**numeratore**], sul totale dei pazienti con diagnosi di asma [**denominatore**].

Prevalenza d'uso di farmaci per la BPCO: numero di pazienti trattati con una specifica categoria terapeutica prescritta per la BPCO [**numeratore**], sul totale dei pazienti con diagnosi di BPCO [**denominatore**].

Figura 3.7.1e Prevalenza d'uso dei farmaci per il trattamento di asma (A) e BPCO (B) (prime sei categorie più frequenti) in pazienti affetti da tali condizioni: analisi per categoria terapeutica (anni 2019-2021)



Indicatore utilizzato:

Prevalenza d'uso di farmaci per l'asma: numero di pazienti trattati con una specifica categoria terapeutica prescritta per l'asma [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di asma [denominatore].

Prevalenza d'uso di farmaci per la BPCO: numero di pazienti trattati con una specifica categoria terapeutica prescritta per la BPCO [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di BPCO [denominatore].

Key message

- Si osserva, nel corso degli ultimi otto anni, una costante riduzione del consumo di farmaci per asma e BPCO (CAGR 14-21: -1,6%), che si attesta nel 2021 a 31,0 DDD/1000 abitanti *die*. Al contrario, la spesa mostra un andamento in costante aumento (CAGR 14-21: 0,7%) con una spesa *pro capite* nel 2021 pari a 17, 38 euro. Questa tendenza suggerisce il ricorso a farmaci ad alto costo come confermato dal crescente consumo della tripla associazione LABA+LAMA+ICS (+30,5% rispetto al 2020) e degli anticorpi monoclonali per l'asma grave (+12,5% rispetto al 2020).
- All'interno della categoria, LABA+ICS e LAMA rappresentano nel 2021 circa il 50% del consumo complessivo. Tuttavia, è interessante osservare come tutti i farmaci, incluse le combinazioni fisse, mostrino una riduzione del consumo rispetto al 2020, ad eccezione di omalizumab (+8,6%), umeclidinio (+6,0%) e mepolizumab (+8,6%).
- I dati regionali indicano un'ampia variabilità nel consumo, nella spesa e nell'esposizione di farmaci per l'asma e la BPCO. Nel 2021 la Campania è risultata la regione a maggiore spesa (22,4 euro *pro capite*), consumo (42,4 DDD/1000 abitanti *die*) e prevalenza d'uso (13,0%), circa il doppio rispetto alla PA Bolzano che ha registrato il dato di minore per tutte e tre le misure analizzate.
- La distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo per età dei farmaci per asma e BPCO nel 2021 mostra un andamento bimodale con un picco di consumo nelle fasce d'età più estreme. Questa osservazione è in linea con l'epidemiologia delle malattie respiratorie con l'asma ad esordio prevalente durante l'età pediatrica e la BPCO in età adulta.
- Seppure con sensibili differenze geografiche (Nord: 64,9% vs. Sud e Isole: 55,2%), si osserva una proporzione crescente di soggetti con aderenza ottimale intorno al 24,2%. A differenza di altre categorie terapeutiche, non si osservano riduzioni significative in relazione all'aumento dell'età. Tuttavia, resta particolarmente elevata la proporzione di soggetti con bassa aderenza (43,5%) che mostra però una tendenza decrescente rispetto al 2020 sia a Nord (-6%) che al Centro (-2%), ma non al Sud e Isole.
- I dati della medicina generale, focalizzati specificamente sui soggetti affetti dalle due patologie, mostra nel 2021 una prevalenza d'uso nei pazienti asmatici pari al 27,9% e nella BPCO pari al 47,7%. In questa analisi il trend nord-sud osservato in precedenza appare invertito, con maggiore prevalenza d'uso al nord rispetto al sud sia per asma (Nord: 29,8% vs. Sud: 25,8%) che per BPCO (Nord: 50,6% vs. Sud: 45,8%).

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. URL: <http://www.ginasthma.org> (ultimo accesso maggio 2020).
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. Updated 2019 URL: <https://goldcopd.org> (ultimo accesso maggio 2020).
- Quaderi SA, Hurst JR. The Unmet Global Burden of COPD. *Glob Health Epidemiol Genom.* 2018 Apr 6;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 Oct 30;5(4).

3.7.2 Farmaci per la fibrosi cistica

Inquadramento epidemiologico

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica autosomica recessiva a prognosi infausta che colpisce indifferentemente entrambi i sessi 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*). 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; pertanto, 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 in Italia, per merito dei continui progressi terapeutici e assistenziali, il 20% dei soggetti con diagnosi di FC supera i 36 anni. Secondo il Rapporto 2017-2018 del Registro Italiano sulla Fibrosi Cistica (RIFC) la prevalenza di FC stimata nel 2017 e nel 2018 è risultata pari a 9,2 malati per 100.000 residenti. Il 51,65% dei pazienti era maschio con la quota maggiore compresa tra i 7 e i 35 anni di età. L'incidenza è risultata pari a 1 caso su 5.214 nati vivi nel 2017 e 1 caso su 5.442 nel 2018, simile rispetto ai dati rilevati nel periodo 2015-2016.

Dati nazionali di consumo e spesa

La spesa *pro capite* per i farmaci per la fibrosi cistica è aumentata notevolmente nel corso degli ultimi otto anni, arrivando a 3,70 euro nel 2021 (+52,9% rispetto al 2020 e CAGR 2014- 2021 +61,0%). Anche il costo per DDD ha registrato un importante incremento passando da 21,4 euro del 2014 a 184,0 euro nel 2021, con una crescita del 21,7% rispetto al 2020 (Figura e Tabella 3.7.2a).

La categoria a maggior spesa è rappresentata dai modulatori del CFTR (3,43 euro *pro capite*), su cui incide prevalentemente ivacaftor (1,31 euro *pro capite*; +87,5% rispetto al 2020) e l'associazione lumacaftor/ivacaftor (1,18 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; Questo incide in misura minoritaria sulla spesa complessiva della categoria dei farmaci per la fibrosi cistica e nel 2021 registra un calo sia della spesa (-1,5%) sia dei consumi (-1,3%).

Sebbene con bassi valori di spesa e consumo si nota come ivacaftor/tezacaftor continui a registrare incrementi sia in termini di spesa *pro capite* che di consumi, rispettivamente del 22,5% e del 63,0% (Tabella 3.7.2a). Si evidenzia l'ingresso nel mercato di un nuovo trattamento per la fibrosi cistica, la triplice associazione elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

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 20% superiore rispetto al dato medio nazionale (Tabella 3.7.2b).

Basilicata, Calabria, Sicilia, Puglia, Umbria e le PA di Bolzano e Trento registrano valori di spesa *pro capite* superiori alla media nazionale; al contrario, Valle d'Aosta, Molise, Veneto, Sardegna, Piemonte, Lazio, Toscana, Abruzzo, Liguria, Lombardia e Campania presentano valori di spesa inferiori alla media nazionale. Il costo medio DDD, pari a livello nazionale a

184,0 euro oscilla tra un massimo di 271,1 rilevato in Emilia Romagna e un minimo di 79,3 euro della Valle d'Aosta (Figura 3.7.2b).

Figura 3.7.2a. Farmaci per la fibrosi cistica, andamento temporale 2014-2021 della spesa *pro capite* e del costo medio per giornata di terapia

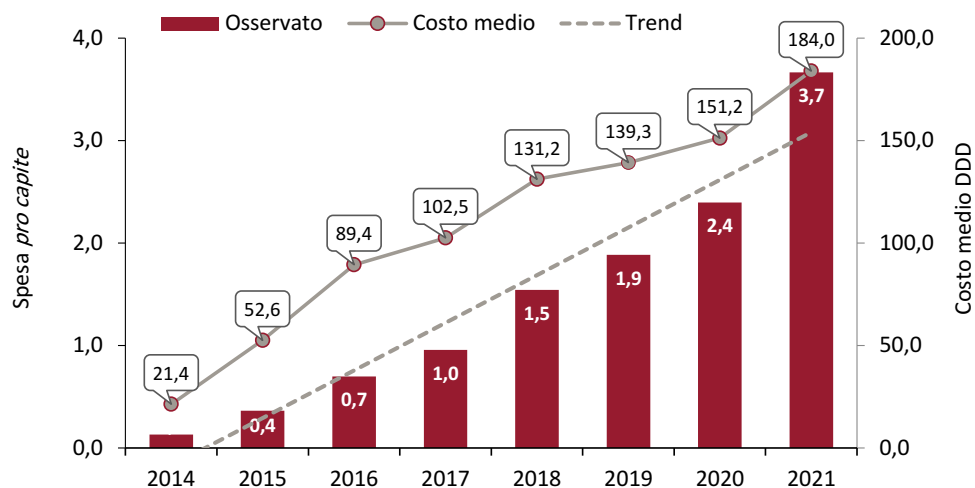


Tabella 3.7.2a Farmaci per la fibrosi cistica, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Modulatori del CFTR	3,43	59,0	-	0,0	94,2	-	390,26	-17,9
Mucolitici ad azione specifica	0,24	-1,5	8,9	0,0	-1,3	9,0	21,31	0,1
Farmaci per la fibrosi cistica	3,67	52,9	61,0	0,1	26,0	18,4	184,00	21,7
ivacaftor	1,31	87,5	-	0,0	156,7	-	495,55	-26,8
lumacaftor/ivacaftor	1,18	-15,0	-	0,0	-13,2	-	418,52	-1,8
elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	0,86	-	-	0,0	-	-	292,59	-
desossiribonucleasi	0,24	-1,5	8,9	0,0	-1,3	9,0	21,31	0,1
ivacaftor/tezacaftor	0,08	22,5	-	0,0	63,0	-	208,86	-24,6

Tabella 3.7.2b Farmaci per la fibrosi cistica, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	1,88	0,1	99,09		2,72	0,1	132,37		44,6	8,5	33,6		48,9	14,7	29,8	
Valle d'Aosta	1,42	0,1	76,00		1,62	0,1	79,32		13,6	9,1	4,4		43,2	19,0	20,3	
Lombardia	2,04	0,0	135,81		3,40	0,1	174,65		66,0	29,5	28,6		62,6	20,6	34,9	
PA Bolzano	3,94	0,1	109,08		5,70	0,1	133,40		44,6	18,6	22,3		44,2	11,3	29,6	
PA Trento	3,06	0,1	144,31		5,42	0,1	190,59		76,9	34,3	32,1		61,1	18,1	36,4	
Veneto	1,61	0,0	91,31		2,80	0,1	127,15		73,7	25,1	39,2		50,6	17,0	28,7	
Friuli VG	1,98	0,0	212,43		3,57	0,0	257,32		80,1	49,1	21,1		79,2	25,7	42,5	
Liguria	1,87	0,0	123,76		3,21	0,1	158,11		71,4	34,6	27,8		51,2	13,8	32,8	
Emilia R.	2,17	0,0	251,51		3,70	0,0	271,07		70,9	59,0	7,8		82,8	27,1	43,8	
Toscana	1,76	0,0	119,78		3,45	0,1	178,38		95,7	31,7	48,9		58,5	17,3	35,1	
Umbria	2,87	0,0	166,73		3,33	0,1	168,30		16,3	15,5	0,9		49,8	11,6	34,3	
Marche	2,25	0,0	136,42		3,79	0,1	174,28		68,3	32,1	27,7		56,2	16,0	34,7	
Lazio	1,97	0,0	120,15		3,03	0,1	165,25		53,8	12,2	37,5		49,2	11,3	34,0	
Abruzzo	2,06	0,0	128,44		3,48	0,1	165,53		68,7	31,3	28,9		62,8	21,8	33,7	
Molise	1,00	0,0	89,55		2,12	0,0	125,32		111,3	51,4	39,9		42,2	10,7	28,5	
Campania	2,74	0,0	171,70		3,58	0,1	195,88		30,4	14,6	14,1		63,4	19,3	36,9	
Puglia	3,55	0,0	223,82		5,30	0,1	238,49		49,2	40,4	6,6		79,6	27,3	41,0	
Basilicata	4,81	0,1	187,28		6,85	0,1	225,09		42,4	18,8	20,2		48,0	5,9	39,7	
Calabria	4,42	0,1	206,06		4,84	0,1	196,99		9,5	14,8	-4,4		66,4	21,1	37,4	
Sicilia	3,78	0,0	242,85		5,27	0,1	234,45		39,2	44,5	-3,5		82,3	27,5	43,0	
Sardegna	1,68	0,0	111,44		2,54	0,0	165,35		51,3	2,3	48,4		64,5	23,1	33,7	
Italia	2,40	0,0	151,24		3,67	0,1	184,00		52,9	26,0	21,7		61,0	18,4	36,0	
Nord	2,00	0,0	130,25		3,30	0,1	169,01		65,1	27,6	29,8		58,9	18,3	34,2	
Centro	2,01	0,0	126,04		3,29	0,1	171,06		63,7	20,9	35,7		53,0	13,7	34,5	
Sud e Isole	3,21	0,0	194,30		4,42	0,1	211,38		37,9	27,1	8,8		69,5	22,0	38,9	

Key message

- Il consumo di farmaci ha subito un **costante aumento** nel corso degli ultimi otto anni sia nel consumo (CAGR 14-21: 18,4%) che nella spesa *pro capite* (CAGR 14-21: 61,0%), attestandosi rispettivamente nel 2021 a 0,1 DDD/1000 abitanti *die* e a 3,67 euro *pro capite*. All'aumento della spesa corrisponde anche l'aumento del costo per DDD che per questi farmaci è passato da 21,4 euro del 2014 a 184,0 euro nel 2021.
- I dati di spesa sono certamente condizionati dalla recente approvazione in regime di rimborsabilità a carico del SSN dei nuovi e promettenti modulatori della proteina CFTR, farmaci con un costo medio per DDD stimato nel 2021 pari a 390,3 euro rispetto ai 21,3 euro stimati per i mucolitici ad azione specifica.
- Si conferma, come nella maggior parte delle categorie terapeutiche, un'**ampia variabilità geografica sia in termini di spesa che in termini di consumo**. La tendenza vede sempre le regioni del Sud e Isole a maggiore impatto rispetto a quelle del Nord sia in termini di spesa *pro capite* (Nord: 3,3 euro vs. Sud e Isole: 4,4 euro) sia in termini di costo medio della DDD (Nord: 169,0 euro vs. Sud e Isole: 211,4 euro). Tuttavia, l'analisi più dettagliata indica che il costo medio per DDD più elevato si osserva in Emilia Romagna (271,1 euro), seguita dal Friuli VG (257,3 euro) e dalla Puglia (238,5 euro).

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/ECFSR_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 2021, con un importo pari a 533,5 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 9,00 euro, prevalentemente giustificata dalla spesa derivante dall'assistenza farmaceutica convenzionata (5,18 euro *pro capite*), in aumento rispetto all'anno precedente +3,1%), analogamente aumenta anche la spesa relativa all'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche (+3,0%) attestandosi a 3,82 euro *pro capite* (Tabella 3.1).

I consumi per questa categoria di farmaci sono stati pari a 43,2 DDD/1000 abitanti *die*, in aumento del 4,0% rispetto al 2020. Anche per l'utilizzo è possibile evidenziare una profonda differenza tra farmaceutica convenzionata (37,6 DDD/1000 abitanti *die*) e strutture sanitarie pubbliche (5,6 DDD/1000 abitanti *die*).

Anche se non appartiene alla categoria ATC M secondo la classificazione dell'OMS, la vitamina D è stata inclusa, per analogia terapeutica, ai farmaci utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi, per ulteriori approfondimenti si rimanda pertanto alla sezione 3.8.1.

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, sia in termini di spesa che di prevalenza d'uso, al crescere dell'età e per entrambi i generi, raggiungendo i valori massimi negli ultrasessantacinquenni (prevalenza: 46,1% nelle donne e 41,7% negli uomini; spesa: 25,66 euro nelle donne e 12,42 negli uomini) e con le donne che registrano un utilizzo maggiore rispetto agli uomini per tutte le classi di età. Anche i valori di consumo più elevati si raggiungono nella fascia di età degli ultrasessantacinquenni (donne 153,6 e uomini 110,4 DDD/abitanti *die*). Tale differenza è verosimilmente attribuibile alla maggiore frequenza d'uso nelle donne dei farmaci contro l'osteoporosi o di altre patologie osteo-articolari.

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa *pro capite* è stata pari a 5,18 euro, con un aumento del 2,4% rispetto al 2020 (Tabella 3.9). Tale andamento è stato determinato esclusivamente da un aumento dei consumi (+2,5%) mentre rimangono stabili i prezzi, il costo medio per DDD e l'effetto mix. Nell'ambito del regime di questo canale erogativo, i bifosfonati presentano la maggiore incidenza sulla spesa (1,33 euro *pro capite*), stabile rispetto al 2020. Seguono i preparati inibenti la formazione di acido urico, con una spesa *pro capite* di 0,87 euro, in aumento del 4,3% per l'effetto combinato di un aumento del 2,6% dei consumi e di uno spostamento verso molecole più costose (effetto mix: +1,7%). La categoria dei coxib è quella che rileva la maggiore variazione di spesa e di consumi (+8,9% e +9,1% rispettivamente). La categoria che invece rileva le maggiori contrazioni è quella dei bifosfonati in associazione (-5,4% di spesa e -5,0% delle DDD). L'acido alendronico è il principio attivo, tra i bifosfonati, a maggior impatto sulla spesa (0,78 euro *pro capite*, pari al 15,1% della categoria) con un incremento dell'2,2% rispetto al 2020 mentre l'allopurinolo è quello a maggior consumo (8,5 DDD/abitanti *die* e +22,5%). Il diclofenac è il secondo principio attivo a maggiore spesa *pro capite* (0,60 euro) rappresentando l'11,6% della spesa per la categoria seguito da etoricoxib con 0,59 euro in

aumento del 10,6% rispetto al 2020 (Tabella 3.10). Va sottolineato come per il febuxostat, dopo una riduzione di spesa e consumi avvenuta nel 2020 per effetto della scadenza brevettuale, nel corso del 2021 si è assistito ad un incremento di entrambi gli indicatori rispettivamente del 6,3% e del 6,8%. L'ibuprofene nel corso del 2021 registra aumenti di spesa e di consumi del 14,3%, tale aspetto è attribuibile al suo utilizzo per la terapia sintomatica del COVID-19 a livello domiciliare secondo le raccomandazioni AIFA.

Nessun farmaco di questa categoria rientra tra i primi 30 principi attivi a maggior spesa convenzionata, a maggior costo medio per DDD e a maggior riduzione di spesa. Etoricoxib, febuxostat e diclofenac sono tra i primi 30 principi attivi a maggiore variazione di spesa convenzionata (Tabella 3.14). L'allopurinolo si colloca al ventottesimo posto per consumo in regimi di assistenza convenzionata (Tabella 3.16 e 3.17).

Sul versante delle strutture sanitarie pubbliche, nel 2021 si rileva un aumento della spesa (+2,3%) determinato sia da un aumento dei consumi (+6,4%) che da uno spostamento verso farmaci più costosi (effetto mix: +2,3%) controbilanciato da una riduzione dei prezzi del 5,9% (Tabella 3.18). La Categoria "altri farmaci che agiscono su struttura ossea e demineralizzazione" rappresentata principalmente dal denosumab registrano incrementi dei consumi e dell'effetto mix rispettivamente del 15,2% e 6,8% con conseguente aumento del 22,4% della spesa. È opportuno sottolineare che, dopo l'aumento consistente di utilizzo osservato nel 2020 dei composti ammoniaci quaternari (categoria che comprende pancuronio, vecuronio, rocuronio e atracurio) nelle terapie intensive per l'esecuzione di intubazioni di pazienti con COVID-19, si rileva nel 2021 una contrazione delle DDD del 39% e del 57% della spesa a conferma di una riduzione dei casi ospedalizzati in terapia intensiva.

Considerando i principi attivi a maggiore spesa, nusinersen, indicato nel trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA), è ancora il primo per spesa *pro capite* (1,32 euro) e da solo rappresenta il 35% della spesa della categoria, con una riduzione del 14,8% (Tabella 3.19). Questo principio attivo è anche presente tra i primi 30 a maggior riduzione di spesa e a maggior costo medio per DDD (Tabelle 3.23 e 3.24). Denosumab e ataluren, rispettivamente autorizzati per osteoporosi/perdita di massa ossea e distrofia muscolare di Duchenne del tipo nmDMD, con 1,19 e 0,31 euro sono il secondo e terzo principio attivo per spesa (Tabella 3.19), il denosumab compare tra i primi 30 principi attivi a maggior consumo (nono posto).

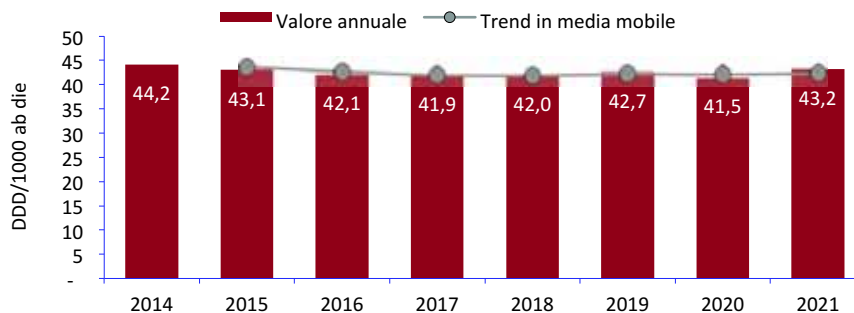
Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzo di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto i farmaci per il trattamento dell'osteoporosi e gli antinfiammatori non steroidei (Sezioni 3.8.1 e 3.8.2).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

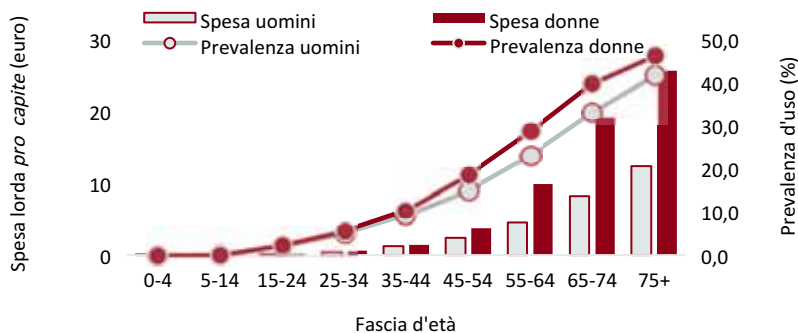
Sistema muscolo-scheletrico

Spesa pubblica* in milioni di euro (% sul totale)	533,5	(2,3)
Δ % 2021-2020		3,1
Range regionale spesa lorda <i>pro capite</i> :	5,3	11,1
DDD/1000 ab die* (% sul totale)	43,2	(3,3)
Δ % 2021-2020		4,0
Range regionale DDD/1000 ab die:	32,2	59,6

* 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 2021 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda <i>pro capite</i>			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5-14	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,2
15-24	0,2	0,2	0,2	1,7	1,7	1,7
25-34	0,6	0,6	0,6	4,3	4,3	4,3
35-44	1,2	1,4	1,3	9,3	9,9	9,6
45-54	2,4	3,8	3,1	18,9	24,4	21,6
55-64	4,6	10,1	7,4	37,9	58,6	48,5
65-74	8,2	19,5	14,2	72,0	111,1	92,6
75+	12,4	26,0	20,5	110,4	153,6	136,2

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 che solitamente possono localizzarsi e a livello della colonna vertebrale, alle estremità prossimali del femore e dell'omero e all'estremità distale del radio. Vengono identificate schematicamente due diverse tipologie di osteoporosi: l'osteoporosi primaria (giovanile, postmenopausale, osteoporosi maschile e senile) e una osteoporosi secondaria causata da malattie o farmaci (assunzione protratta di glucocorticoidi). 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 con l'aumento previsto della popolazione ultra-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 ha un impatto notevole sulla salute e sulla qualità di vita del paziente, in quanto non solo sono associate a un aumento del rischio di morte di 5-8 volte nei primi tre mesi successivi all'evento (fratture vertebrali e dell'anca), ma comportano anche 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 (misure per rallentare la demineralizzazione), o con trattamenti da utilizzare in soggetti affetti da osteoporosi ad alto rischio di frattura (con o senza fratture preesistenti). 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. In Italia sono disponibili diversi farmaci con effetto anti-riassorbitivo, mentre la categoria dei farmaci anabolici sino al 2021 era limitata al solo teriparatide, mentre dal 2022 la commercializzazione del romosozumab (anabolico e anti-riassorbitivo) è destinata a modificare il profilo prescrittivo. Le misure non farmacologiche si basano sull'eliminazione dei fattori di rischio modificabili e su un approccio nutrizionale appropriato ad esempio a base di calcio (sostanza con un ruolo primario nella genesi dell'osteoporosi) che, se assunto in quantità e modalità 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. La supplementazione di calcio spesso deve essere associata ad una terapia sostitutiva con vitamina D (mediante la dieta contribuisce solo al 20% del fabbisogno mentre la quota restante è prodotta per effetto dei raggi ultravioletti di tipo B sulla cute), che 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, 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 indiscriminata della vitamina D nella riduzione del rischio di frattura è stata posta in dubbio e la reale utilità di supplementi di vitamina D è ad oggi uno dei temi più dibattuti, anche per ipotizzare azioni

extra-scheletriche. Nell'analisi della appropriatezza nella prescrizione dei vari principi attivi va quindi 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.

Il riscontro di incongruenze tra i parametri adottati in passato e quelli suggeriti dall'OMS nella definizione delle dosi giornaliere raccomandate per la vitamina D, ha portato alla correzione dei parametri precedentemente in uso con ovvie ricadute nel calcolo delle DDD dell'anno 2021. Per correttezza espositiva e affidabilità, nell'analisi delle variazioni annuali di prescrizione, i parametri corretti sono stati applicati anche nel calcolo del costo medio per giornata di terapia oltre che delle DDD relative agli anni 2016-2020.

Dati nazionali di consumo e spesa

Il trend di consumo dei farmaci per l'osteoporosi (comprensivi della vitamina D e metaboliti) mostra un notevole incremento tra il 2014 e il 2019 con una flessione nel 2020 per l'entrata in vigore della Nota AIFA 96 del 26% e un nuovo incremento del 20,7% nel 2021 (Figura e Tabella 3.8.1a). Il costo medio per giornata di terapia si è mantenuto abbastanza stabile nell'intero periodo attestandosi a 0,16 euro nel 2021. La spesa *pro capite* per questi farmaci è pari a 9,33 euro, in aumento del 9% rispetto all'anno precedente.

La spesa per la vitamina D e analoghi (5,16 euro *pro capite*) rappresenta circa il 50% della spesa dell'intera categoria con un aumento del 20% rispetto al 2020. Il motivo di questo incremento va attribuito principalmente al non dimostrato effetto protettivo contro il COVID e solo in parte alla fisiologica diluizione dell'effetto frenante della nota sulla prescrizione. Questo rilievo sottolinea l'ampio utilizzo di colecalciferolo e metaboliti per indicazioni extra-scheletriche per le quali gli RCT non hanno fornito prove di efficacia.

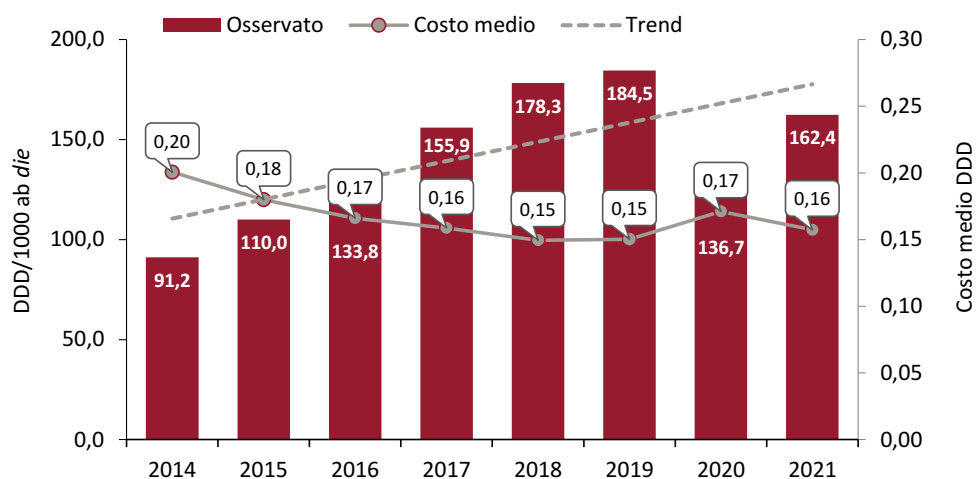
Gli anticorpi monoclonali, rappresentati principalmente dall'antirassorbitivo denosumab, occupano il secondo posto in termini di spesa con 1,39 euro, in aumento del 23,2% rispetto al 2020 pur rappresentando una quota ridotta del consumo (3,9 DDD/1000 abitanti *die*). Al contrario il teriparatide, farmaco 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 sia di spesa (-27,3%) che di consumi (-20,9%).

Analizzando i singoli principi attivi, il colecalciferolo rappresenta la molecola a maggiore spesa *pro capite* (4,18 euro) e consumo (142,9 DDD/1000 abitanti *die*). Il teriparatide, nonostante la disponibilità di medicinali biosimilari, fa registrare il maggiore costo per giornata di terapia dell'intera categoria (14,23 euro), in leggera diminuzione rispetto al 2020 (-7,8%).

Analizzando il consumo regionale (Tabella 3.8.1b) risulta che le macroaree del Sud e Isole (178,0 DDD/1000 abitanti *die*) abbiano un consumo superiore del 30% alle regioni del Centro (137,2 DDD/1000 abitanti *die*) e del Nord (162,3 DDD/1000 abitanti *die*), con un aumento del 21,4% rispetto all'anno precedente.

Analogamente al Sud si rileva un aumento di spesa del 12% rispetto al 4,5% del centro e al 8,3% del Nord. Tra le singole Regioni la Campania registra i consumi più alti (226,6 DDD) mentre la Valle d'Aosta registra i consumi minori (127 DDD) con una differenza tra le due di quasi l'80%. Per quanto riguarda le variazioni rispetto al 2020, in tutte le Regioni si rileva un aumento dei consumi con il Molise che aumenta del 33,6% mentre il Veneto del 8,4%, in termini di spesa si notano le stesse differenze a livello regionale.

Figura 3.8.1a Farmaci per l'osteoporosi*, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia



* escluso raloxifene

Tabella 3.8.1a Farmaci per l'osteoporosi, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Vitamina D e analoghi	5,16	19,9	10,6	148,7	20,7	9,7	0,09	-0,4
Anticorpi monoclonali per l'osteoporosi	1,39	23,2	22,8	3,9	16,3	20,9	0,99	6,2
Bifosfonati da soli	1,37	0,7	-2,2	7,0	1,2	0,1	0,54	-0,2
Teriparatide	0,87	-27,3	0,1	0,2	-20,9	0,9	14,23	-7,8
Bifosfonati in associazione	0,42	-4,8	-13,3	2,0	-4,1	-7,6	0,58	-0,4
Calcio	0,10	-10,4	-2,8	0,6	-36,9	-13,2	0,47	42,5
SERM - Modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni	0,01	4,4	-5,4	0,0	3,0	-5,3	0,76	1,7
Farmaci per l'osteoporosi	9,33	9,0	4,9	162,4	18,8	8,6	0,16	-8,0
colecalfiferolo	4,18	23,3	14,2	142,9	21,6	10,6	0,08	1,7
denosumab	1,19	15,7	20,2	3,9	16,3	20,9	0,85	-0,3
teriparatide	0,87	-27,3	0,1	0,2	-20,9	0,9	14,23	-7,8
acido alendronico	0,78	2,2	3,6	4,2	3,6	5,3	0,52	-1,1
acido alendronico/ colecalfiferolo	0,42	-4,8	-13,3	2,0	-4,1	-7,6	0,58	-0,4
acido risedronico	0,37	-2,5	-5,8	2,1	-1,6	-4,0	0,48	-0,7
calcio/colecalfiferolo	0,32	0,3	-6,7	3,4	0,3	-7,3	0,26	0,3
calcifediolo	0,23	25,7	15,8	0,2	25,8	15,7	0,07	12,4
alfacalcidolo	0,22	12,2	14,5	1,3	12,7	14,8	0,45	-0,2
calcitriolo	0,22	-2,2	0,2	1,0	-1,4	-0,4	0,60	-0,6

Tabella 3.8.1b Farmaci per l'osteoporosi andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	6,97	116,7	0,16		7,34	138,8	0,14		5,2	19,0	-11,4		4,1	8,7	-4,2	
Valle d'Aosta	7,02	111,6	0,17		6,84	127,7	0,15		-2,5	14,4	-14,6		4,1	11,8	-6,9	
Lombardia	8,88	150,9	0,16		9,80	179,1	0,15		10,4	18,7	-6,7		7,1	11,1	-3,5	
PA Bolzano	7,51	136,5	0,15		7,85	158,8	0,14		4,6	16,3	-9,9		4,9	2,6	2,2	
PA Trento	7,09	137,4	0,14		7,76	161,9	0,13		9,5	17,8	-6,8		6,6	9,0	-2,2	
Veneto	6,34	151,8	0,11		6,68	164,6	0,11		5,3	8,4	-2,6		0,7	-2,6	3,4	
Friuli VG	7,42	126,3	0,16		8,61	164,3	0,14		16,0	30,1	-10,6		6,7	9,6	-2,7	
Liguria	8,06	122,6	0,18		8,34	143,3	0,16		3,5	16,9	-11,2		4,6	8,9	-3,9	
Emilia R.	6,23	128,4	0,13		6,79	154,0	0,12		9,0	20,0	-8,9		2,3	5,1	-2,7	
Toscana	6,53	114,8	0,16		6,63	130,8	0,14		1,5	13,9	-10,7		1,2	3,0	-1,8	
Umbria	7,06	112,6	0,17		7,97	137,7	0,16		12,9	22,3	-7,4		7,7	11,3	-3,2	
Marche	8,58	100,6	0,23		9,44	128,5	0,20		10,1	27,8	-13,6		4,9	7,8	-2,7	
Lazio	10,17	122,7	0,23		10,52	143,8	0,20		3,5	17,1	-11,4		4,1	10,9	-6,1	
Abruzzo	10,61	133,1	0,22		11,78	166,5	0,19		11,0	25,1	-11,0		4,2	7,7	-3,2	
Molise	8,62	128,4	0,18		10,11	171,5	0,16		17,3	33,6	-12,0		7,1	13,3	-5,5	
Campania	11,74	183,9	0,17		13,45	226,6	0,16		14,6	23,2	-6,8		13,0	22,5	-7,7	
Puglia	9,91	152,1	0,18		10,87	181,2	0,16		9,7	19,1	-7,7		2,8	8,5	-5,3	
Basilicata	10,17	143,5	0,19		11,48	181,7	0,17		12,9	26,6	-10,6		7,8	14,5	-5,8	
Calabria	8,92	110,8	0,22		10,16	138,2	0,20		13,9	24,7	-8,4		5,7	13,6	-6,9	
Sicilia	9,19	111,2	0,23		10,15	133,3	0,21		10,5	19,9	-7,6		4,1	12,4	-7,4	
Sardegna	8,59	170,9	0,14		9,42	196,5	0,13		9,7	15,0	-4,3		-1,5	9,8	-10,3	
Italia	8,56	136,7	0,17		9,33	162,4	0,16		9,0	18,8	-8,0		4,9	8,6	-3,4	
Nord	7,52	138,4	0,15		8,14	162,3	0,14		8,3	17,3	-7,4		4,7	6,0	-1,3	
Centro	8,56	116,5	0,20		8,94	137,2	0,18		4,5	17,7	-11,0		3,7	7,6	-3,7	
Sud e Isole	10,06	146,6	0,19		11,27	178,0	0,17		12,0	21,4	-7,5		5,8	13,6	-6,8	

Esposizione e aderenza nella popolazione

È stata condotta, attraverso i dati della Tessera Sanitaria, un'analisi per stimare l'esposizione e la durata di trattamento ai farmaci per l'osteoporosi nella popolazione generale, nonché l'aderenza e la persistenza al trattamento.

Come atteso in base alla prevalenza della patologia osteoporotica nella popolazione, l'esposizione è nettamente superiore nelle donne rispetto agli uomini (19,6% vs 5,2%), tale differenza permane in tutte le fasce di età e raggiunge valore massimo del 48,7% per le donne nella fascia 75-84 anni e del 22,3% per gli uomini ultra-ottantacinquenni (Figura 3.8.1b). Se si approfondisce l'andamento della prevalenza d'uso per area geografica (Tabella 3.8.1d), appare evidente come le Regioni del Sud registrino un dato più elevato (14,8%) sia del Centro (11,5%) che del Nord (11,4%) e che l'Abruzzo sia la Regione con la maggiore esposizione nella popolazione generale (17,1%), nelle donne (25,9%) ed anche negli uomini (7,9%). L'età mediana dei pazienti è risultata essere pari a 68 anni e, per ogni utilizzatore, la spesa annuale è di 67,4 euro con un range regionale compreso tra 43,4 euro in Emilia Romagna e 79,6 euro nel Lazio. In media, ogni utilizzatore ha ricevuto 454 dosi di farmaci per l'osteoporosi e metà è stato trattato per più di 10 mesi e il 14,7% 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 41.571 nuovi utilizzatori, con età mediana pari a 69 anni (IQR 61-76), con una proporzione di donne nettamente maggiore a quella degli uomini (91,7% vs 8,3%). La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con farmaci per l'osteoporosi è stata rispettivamente pari a 68,8% e 7% (Tabella 3.8.1d). L'alta aderenza inoltre registra un aumento dell'2% e risulta maggiore nei soggetti di età compresa tra 45 e 54 anni e residenti al Nord (75,9%). La bassa aderenza tende ad aumentare con l'età, passando da 6,8% per la fascia 45-54 anni al 9,9% negli ultra-ottantacinquenni, percentuale in aumento rispetto all'anno precedente, mentre per le altre fasce di età risulta stabile. Vi sono differenze tra uomini e donne in termini di aderenza alla terapia con i primi che hanno il maggior livello di bassa aderenza (11,4% vs 6,6%). I pazienti con più di 85 anni e residenti nel Centro Italia sono quelli che presentano il valore maggiore di bassa aderenza, pari al 12,2%.

Analizzando la persistenza ai farmaci per l'osteoporosi (Tabella 3.8.1e), si evidenzia come poco più della metà dei nuovi utilizzatori risulti essere persistente al trattamento a distanza di un anno (51,5%), con un andamento migliore al Nord (56,5%) e al Centro (53,3%), rispetto al Sud, in cui solo meno della metà dei pazienti non osserva un'interruzione al trattamento per un periodo inferiore ai 60 giorni (45,1%). Le donne sono più persistenti rispetto agli uomini (52,3% e 42,8%), che hanno tra l'altro mostrato una diminuzione del numero dei soggetti persistenti del 9% rispetto all'anno precedente. Confrontando i dati di persistenza tra aree geografiche (Figura 3.8.1c) si riscontra una maggiore discontinuazione al trattamento nelle regioni del Sud e Isole. Tale tempo di discontinuazione diminuisce progressivamente con l'età e nella popolazione sopra gli 85 anni è di 227 giorni, inoltre si riscontrano differenze di genere con gli uomini che hanno una minore persistenza al trattamento rispetto alle donne (224 vs 365 giorni).

Figura 3.8.1b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 di farmaci per l'osteoporosi in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

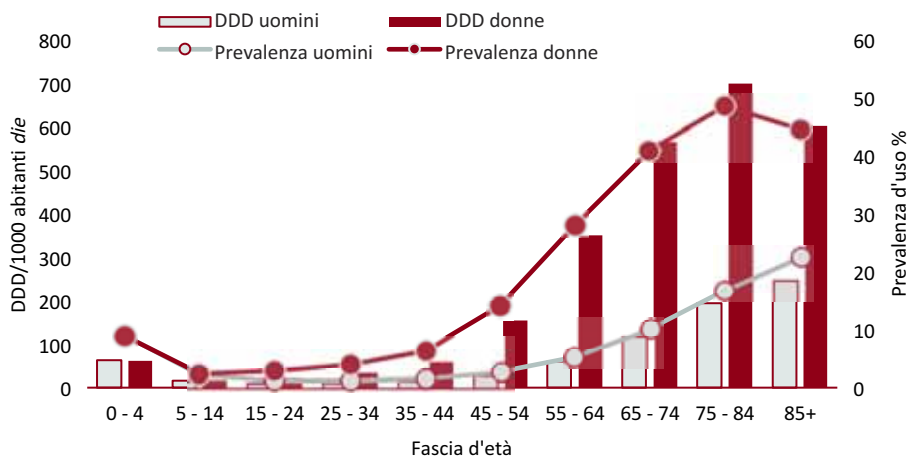


Tabella 3.8.1c Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di farmaci per l'osteoporosi in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)		Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine					
Piemonte	4,5	17,4	11,1	62,6	451,6	340,0	13,6
Valle d'Aosta	4,5	16,0	10,4	60,1	435,2	312,5	6,2
Lombardia	5,5	19,4	12,6	73,6	501,1	375,0	9,0
PA Bolzano	3,6	12,4	8,0	65,2	557,8	375,0	13,2
PA Trento	5,5	17,6	11,7	60,1	462,5	312,5	9,0
Veneto	4,4	14,9	9,7	58,9	586,7	400,0	17,2
Friuli VG	5,7	19,4	12,7	69,0	479,6	348,0	11,9
Liguria	4,4	19,0	12,0	71,1	452,4	375,0	12,2
Emilia R.	4,6	17,8	11,4	43,4	444,1	278,0	15,7
Toscana	3,9	15,3	9,7	58,0	489,1	306,0	28,9
Umbria	4,6	20,0	12,6	63,9	404,7	250,0	20,0
Marche	4,5	18,2	11,5	74,0	399,3	250,0	15,5
Lazio	4,7	20,0	12,6	79,6	405,3	250,0	13,7
Abruzzo	7,9	25,9	17,1	66,4	352,9	250,0	19,8
Molise	6,8	25,9	16,5	63,5	398,7	250,0	13,1
Campania	7,2	25,0	16,3	70,6	461,2	355,5	10,0
Puglia	6,5	24,5	15,7	62,1	405,9	250,0	17,1
Basilicata	6,0	25,8	16,0	72,1	416,7	300,0	12,7
Calabria	5,9	22,1	14,2	64,3	340,9	250,0	17,1
Sicilia	4,8	20,4	12,8	69,0	361,7	250,0	16,3
Sardegna	4,6	21,4	13,1	67,7	558,3	406,0	22,4
Italia	5,2	19,6	12,6	67,4	453,9	308,0	14,7
Nord	4,9	17,7	11,4	64,6	497,1	375,0	12,5
Centro	4,4	18,1	11,5	72,5	430,2	250,0	18,6
Sud e isole	6,1	23,1	14,8	67,9	418,4	250,0	15,2

Tabella 3.8.1e Persistenza a un anno al trattamento con farmaci per l'osteoporosi nella popolazione di età ≥ 45 anni nel periodo 2019-2021 e variazione 2021-2020

Persistenza a 12 mesi	Totale N=41.571			Nord N=16.764			Centro N=9.271			Sud N=15.536				
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	Δ %	21-20
45-54 anni	51,1	54,7	55,4	58,8	59,6	60,6	54,1	58,9	62,4	45,9	47,8	45,5	-5	
55-64 anni	51,8	54,1	55,1	58,0	59,0	60,4	55,6	56,4	58,6	47,2	48,3	47,7	-1	
65-74 anni	49,9	51,3	51,8	57,6	57,3	57,2	50,5	53,0	52,9	46,0	44,9	45,6	2	
75-84 anni	47,9	48,7	48,0	54,0	53,2	52,1	48,8	46,9	47,7	43,7	44,3	42,9	-3	
≥ 85 anni	41,4	43,7	41,8	44,5	48,9	48,6	44,4	41,1	37,1	37,8	39,1	37,4	-5	
Donne	49,8	51,2	52,3	55,9	56,2	57,1	51,7	52,4	54,2	45,7	45,8	46,1	1	
Uomini	43,5	47,1	42,8	53,0	53,8	50,4	42,9	44,0	42,6	37,3	39,7	32,6	-18	
Totale	49,3	50,9	51,5	55,6	55,9	56,5	50,9	51,7	53,3	45,1	45,4	45,1	-1	

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).

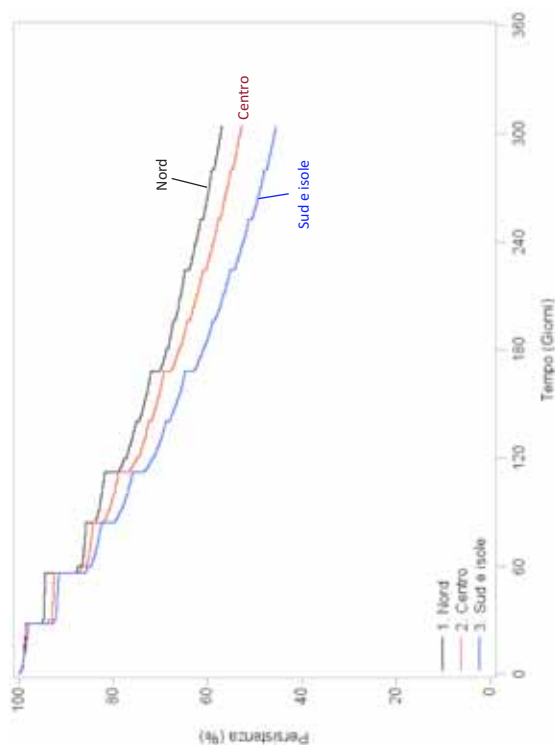


Figura 3.8.1c Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con antiosteoporotici nella popolazione di età ≥ 45 anni stratificato per area geografica, le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)

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, rete che fa confluire verso Health Search-IQ-VIA Health LPD le informazioni relative a: diagnosi di patologia, informazioni demografiche, prescrizione farmaceutica, ed altro.

Per il Rapporto OsMed 2021 le analisi si sono focalizzate sulle stime di prevalenza e incidenza di osteoporosi, nonché con o senza pregressa di frattura vertebrale o femorale, nella popolazione in carico agli 800 MMG del network HS per gli anni 2019, 2020 e 2021. Inoltre, sono state calcolate le prevalenze d'uso dei farmaci, comprensive delle classi terapeutiche a maggior utilizzo, e relativo trend per il triennio 2019-2021.

L'incidenza di osteoporosi nel 2021 risulta pari al 5,7%, in aumento del 14,9% rispetto al 2020. Inoltre, circa 4 nuovi casi su 1000 non presentano una pregressa frattura vertebrale o di femore (Tabella 3.8.1f). A livello geografico, l'incidenza di osteoporosi risulta essere maggiore nel Sud e Isole (6,6%), rispetto al Nord (5,1%) ed al Centro (5,4%). Per tutte e tre le aree geografiche, emerge un aumento delle stime di incidenza rispetto al 2020, con il valore più elevato per il Nord (18,8%).

Stratificando l'analisi per sesso, le donne mostrano una stima incidenza più elevata (9,6%) rispetto ai maschi, con una variazione del +18,5 rispetto al 2020, mentre per età, emerge un aumento della stima all'aumentare di quest'ultima. Analizzando la variazione percentuale rispetto all'anno precedente, per tutte le classi d'età si osserva un aumento nella diagnosi di malattia; aumento particolarmente evidente nelle fasce d'età più giovani.

La prevalenza di osteoporosi nella popolazione assistibile dai MMG del network HS nel 2021 si attesta al 9,3% (Tabella 3.8.1g), in aumento dell'1,1% rispetto al 2020. Tale prevalenza presenta un gradiente geografico crescente, andando dal valore minimo del 7,7% 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. Inoltre, solo quest'ultima area geografica si caratterizza da un aumento nella stima di prevalenza (1,3%) rispetto a quanto emerso per il 2020.

La prevalenza di osteoporosi risulta più elevata nelle donne rispetto agli uomini (15,6% vs 2,9%), con un trend stabile nei tre anni considerati. In generale, la prevalenza aumenta con l'età, sebbene 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 37,5% nei soggetti con età maggiore o uguale a 85 anni. Come per l'incidenza, anche in questo caso tutte le classi d'età mostrano un aumento nella stima di prevalenza di malattia rispetto al 2020.

La prevalenza dei pazienti affetti da osteoporosi senza pregressa frattura vertebrale o di femore si attesta al 6,8% della popolazione assistibile, con stime variabili in base all'area geografica (5,1% al Nord, 5,9% al Centro e 9,1% al Sud e nelle Isole). Analizzando tale prevalenza in funzione delle classi d'età, questa raggiunge il valore massimo nei soggetti con 85 anni o oltre (22,7%).

La Tabella 3.8.1h mostra come nel 2021 il 51% dei soggetti affetti da osteoporosi sia stato trattato con almeno un farmaco, in aumento del 4,1% rispetto a quanto osservato per il 2020. Inoltre, la stratificazione per età mostra una crescita nella prevalenza d'uso fino alle fasce d'età 66 -74 anni (58,1%; $\Delta\%$ 21-20: 6,2%) e 75-84 anni (58,2%; $\Delta\%$ 21-20: 4,1%), per poi diminuire nei più anziani (≥ 85 : 48,3%). Complessivamente, la prevalenza d'uso in ognuna delle classi d'età risulta aumentata rispetto a quanto osservato per il 2020.

Stratificando l'analisi in base alla presenza o assenza di una pregressa frattura vertebrale o di femore, emerge una prevalenza d'uso pari al 55,8% e 37,9% rispettivamente per i pazienti con osteoporosi non fratturati e fratturati.

In quest'ultimi la stima più elevata si riscontra nella fascia d'età compresa tra i 75 e gli 84 anni (52,5%), mentre nei pazienti senza pregressa frattura il picco di prevalenza d'uso si riscontra nella fascia 66-74 anni (60,6%).

Calcolando la prevalenza d'uso delle principali categorie terapeutiche utilizzate nel trattamento dell'osteoporosi, la categoria della vitamina D e analoghi mostra, anche per il 2021, la stima più elevata (46,9%), seguita dai bifosfonati da soli (10,4%) e dai bifosfonati in associazione (2,9%) (Tabella 3.8.1i). Analizzando il trend di prevalenza d'uso nel corso degli ultimi tre anni, si osserva un calo nelle stime per tutte le categorie terapeutiche (fatta eccezione per gli anticorpi monoclonali) tra il 2019 ed il 2020; stime che tuttavia, tornano ad aumentare nel corso del 2021 (Figura 3.8.1d). Solo il calcio si associa ad una diminuzione della prevalenza d'uso anche per quest'ultimo anno.

Tabella 3.8.1f 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 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (anni 2019-2021)

	Osteoporosi				Pregressa frattura vertebrale o di femore (2021)	
	Incidenza (‰)			Δ %	senza	con
	2019	2020	2021			
Analisi geografica						
Nord	5,7	4,3	5,1	18,8	3,3	1,9
Centro	6,8	5,1	5,4	5,5	3,6	1,8
Sud e Isole	8,3	5,7	6,6	15,6	5,1	1,5
Analisi per genere						
Uomini	2,5	2,1	2,2	6,7	0,9	1,4
Donne	11,5	8,1	9,6	18,5	7,5	2,1
Analisi per età						
≤45	0,6	0,4	0,6	30,2	0,3	0,3
46-65	6,9	4,7	6,1	29,2	5,1	0,9
66-74	13,9	9,8	11,7	19,1	9,1	2,6
75-84	16,5	14,5	16,9	16,1	9,7	7,2
≥85	16,9	21,0	22,4	6,9	8,1	14,3
Totale	6,9	5,0	5,7	14,9	4,0	1,7

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 nei pazienti 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 3.8.1g 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 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (anni 2019-2021)

	Osteoporosi				Pregressa frattura vertebrale o di femore (2021)	
	Prevalenza (%)			Δ % 21-20	senza	con
	2019	2020	2021			
Analisi geografica						
Nord	7,7	7,6	7,7	1,3	5,1	2,6
Centro	8,9	8,8	8,8	0,0	5,9	2,9
Sud e Isole	11,6	11,5	11,5	0,0	9,1	2,4
Analisi per genere						
Uomini	2,8	2,8	2,9	3,6	1,1	1,9
Donne	15,5	15,4	15,6	1,3	12,3	3,3
Analisi per età						
≤45	0,8	0,8	0,9	12,5	0,2	0,7
46-65	5,5	6	6,6	10,0	5,1	1,5
66-74	17,7	18,4	19,1	3,8	15,6	3,5
75-84	26,1	27	28,6	5,9	21,1	7,5
≥85	35,4	36	37,5	4,2	22,7	14,8
Totale	9,4	9,2	9,3	1,1	6,8	2,6

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 3.8.1h 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 2021-2020: analisi per genere, classi d'età e area geografica (anni 2019-2021)

	Osteoporosi				Pregressa frattura vertebrale o di femore (2021)	
	Prevalenza d'uso (%)			Δ %	senza	con
	2019	2020	2021			
Analisi geografica						
Nord	53,5	49,7	51,4	3,4	58,8	36,6
Centro	53,3	48,1	48,8	1,5	54,1	37,2
Sud e Isole	57,8	48,7	51,6	6,0	54,5	39,9
Analisi per genere						
Uomini	23,8	22,0	23,2	5,5	37,1	15,3
Donne	60,6	53,6	56,0	4,5	57,3	50,7
Analisi per età						
≤45	19,2	8,6	8,7	1,2	29,4	3,5
46-65	57,8	41,5	43,4	4,6	50,0	21,9
66-74	63,0	54,7	58,1	6,2	60,6	46,2
75-84	54,0	55,9	58,2	4,1	60,0	52,5
≥85	40,6	46,5	48,3	3,9	49,9	45,7
Totale	55,4	49,0	51,0	4,1	55,8	37,9

Indicatore utilizzato:

Prevalenza d'uso di farmaci per il trattamento dell'osteoporosi: numero di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi nell'anno [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 3.8.1i 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 2021-2020: analisi stratificata per categoria terapeutica (anni 2019-2021)

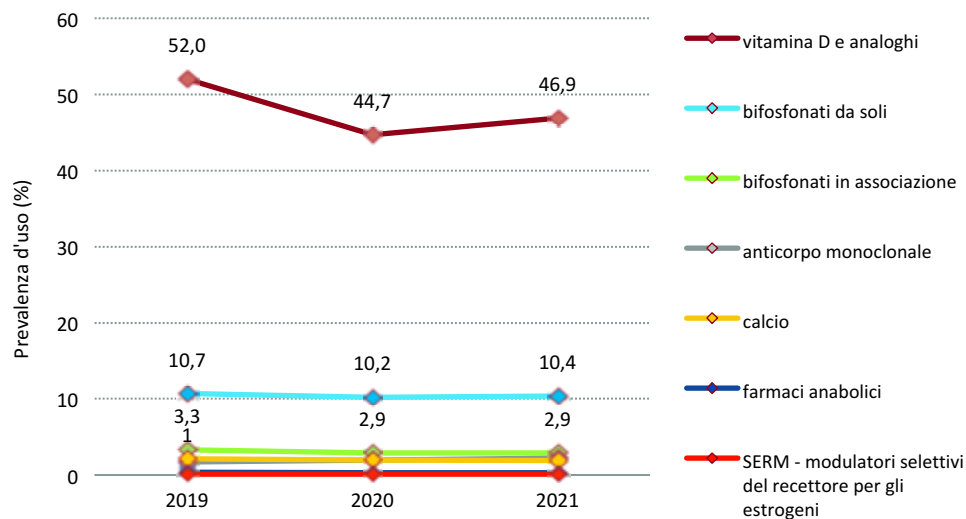
	Osteoporosi				Pregressa frattura vertebrale o di femore (2021)	
	Prevalenza d'uso (%)			Δ % 21-20	senza	con
	2019	2020	2021			
Bifosfonati da soli	10,7	10,2	10,4	2,0	11,3	7,9
Bifosfonati in associazione	3,3	2,9	2,9	0,0	3,1	2,3
Anticorpo monoclonale	1,7	2,0	2,2	10,0	2,1	2,8
SERM - modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0
Farmaci anabolici	0,4	0,3	0,3	0,0	0,2	0,6
Farmaci a doppia azione	-	-	-	-	-	-
Vitamina D e analoghi	52,0	44,7	46,9	4,9	51,4	34,7
Calcio	2,1	2,0	1,9	-5,0	2,0	1,6
Altri farmaci osteoporosi	-	-	-	-	-	-
Totale	10,7	10,2	10,4	2,0	11,3	7,9

Indicatori utilizzati:

Prevalenza d'uso di farmaci per il trattamento dell'osteoporosi: 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].

Figura 3.8.1d Prevalenza d'uso dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi nella popolazione affetta da tale condizione: analisi per categoria terapeutica (anni 2019-2021)



Prevalenza d'uso di farmaci per il trattamento dell'osteoporosi: numero di pazienti in trattamento con una specifica categoria terapeutica [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di osteoporosi [denominatore]

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).
- Nonostante una riduzione rispetto al picco massimo del 2019 rispettivamente del 21,3% e 24,6% **consumo e spesa per vitamina D ed analoghi** hanno fatto registrare nel canale dell'assistenza convenzionata un incremento del rispetto al 2020. Questo incremento è da attribuirsi alla diluizione degli effetti dell'applicazione della Nota 96 ed alla prescrizione inappropriata della vitamina D come protettivo anti-COVID. 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 andamento, 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 bisfosfonati.
- 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

- 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.
- 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 Endocrinologist (AACE) position statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults. Nutrients 2018; 10(5):546.

- 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.
- 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

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. 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. 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. 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.

Dati nazionali di consumo e spesa

Nel 2021 si arresta il trend di diminuzione nel consumo di FANS riscontrato fino al 2020 (Figura e Tabella 3.8.2a). Nel dettaglio, nell'ultimo anno vi è stato un aumento del 5,5% dei consumi (17,8 DDD), mentre il costo per giornata di terapia si è mantenuto stabile a 0,38 euro. Ampliando l'analisi agli ultimi otto anni si rileva comunque una variazione media annuale in riduzione del 3,4%. La spesa *pro capite* di questi farmaci è stata pari a 2,48 euro in aumento del 5,9% rispetto al 2020 e le principali categorie terapeutiche (FANS tradizionali e Coxib) evidenziano aumenti del 5,0% e del 9,7% rispettivamente. I FANS tradizionali in particolare rappresentano la categoria a maggiore spesa *pro capite* (1,65 euro), e consumo (12,8 DDD, in aumento del 4,6%) che rappresentano entrambi circa il 70% dell'intera categoria. La seconda categoria a maggior spesa (0,70 euro) e consumo (4,2 DDD/1000 abitanti *die*; in aumento del 10,1%), è rappresentata dai Coxib, che rileva una stabilità del costo medio DDD (-0,1%). L'analisi delle singole molecole mostra un andamento analogo a quanto osservato per le categorie. In particolare, il principio attivo a maggiore spesa è rappresentato dal diclofenac (0,61 euro), seguito da etoricoxib (0,59 euro) e ketoprofene (0,27 euro), le prime due in aumento rispettivamente del 6,1% e 10,6% mentre la spesa del ketoprofene si mantiene stabile (-0,3%). Importanti aumenti di spesa e consumo si registrano per l'ibuprofene (+15,3% e +13,9% rispettivamente).

Ketorolac, approvato solo per il trattamento a breve termine (massimo cinque giorni) del dolore post-operatorio di grado moderato-severo, è la molecola a maggiore costo medio per DDD (0,53 euro), in decremento dell'8,1% rispetto al 2020, al contrario il consumo aumenta del 10,2%.

Analizzando la variabilità regionale del consumo di FANS (Tabella 3.8.2b), si rileva che le Regioni del Sud (25,8 DDD/1000 abitanti *die*) hanno un consumo più che doppio in confronto al Nord (12,4 DDD/1000 abitanti *die*) e del 50% superiore a quelle del Centro (17,6 DDD/1000 abitanti *die*). Calabria, Campania e Puglia sono le Regioni che mostrano i valori più elevati, rispettivamente pari a 28,2, 27,9 e 27,1 DDD; mentre, Lombardia, PA di Bolzano ed Emilia Romagna sono quelle che registrano i minori valori (11,2, 11,4 e 11,7 DDD). In media nelle macroaree del Nord vi è stato un incremento dei consumi rispetto al 2020 superiore alla media nazionale (+7,9%), con l'Emilia Romagna che registra il dato maggiore (+16,7%), mentre in Sicilia vi sono incrementi meno marcati (+1,1%). Dal momento che il costo medio per DDD è piuttosto simile nelle varie Regioni italiane, quelle a maggior consumo, come Calabria, Campania e Puglia, sono anche quelle che registrano la spesa più elevata con 3,82, 3,86, 3,85 euro rispettivamente.

Figura 3.8.2a Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

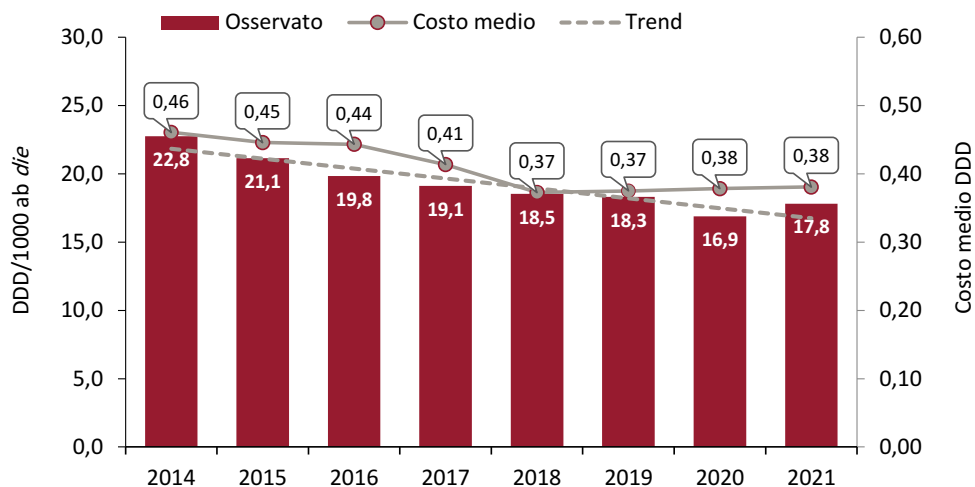


Tabella 3.8.2a Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
FANS tradizionali	1,65	5,0	-3,5	12,8	4,6	-3,6	0,35	0,7
Coxib	0,70	9,7	-10,3	4,2	10,1	-1,9	0,46	-0,1
Oxicam	0,12	-0,8	-5,6	0,8	-0,8	-6,3	0,38	0,2
Altri antinfiammatori/ antireumatici non steroidei	0,01	-9,1	-13,9	0,0	-11,1	-16,8	0,65	2,5
Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)	2,48	5,9	-6,0	17,8	5,5	-3,4	0,38	0,7
diclofenac	0,61	6,1	0,2	4,2	5,9	0,0	0,40	0,4
etoricoxib	0,59	10,6	-9,6	3,5	11,3	-1,1	0,46	-0,3
ibuprofene	0,30	15,3	-1,8	2,0	13,9	-1,3	0,40	1,5
ketoprofene	0,27	-0,3	-6,9	2,7	-0,6	-6,3	0,28	0,6
nimesulide	0,15	4,5	-5,4	1,9	3,8	-5,8	0,22	1,0
celecoxib	0,12	5,0	-12,6	0,7	4,3	-5,3	0,47	1,0
ketorolac	0,10	0,9	-4,3	0,5	10,2	-3,4	0,53	-8,1
piroxicam	0,08	-0,8	-3,6	0,5	-0,4	-4,2	0,45	-0,1
aceclofenac	0,07	-5,3	-10,8	0,4	-5,2	-9,7	0,50	0,2
dexibuprofene	0,06	3,8	-1,8	0,3	4,1	-1,8	0,49	0,0

Tabella 3.8.2b Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *d/ie*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				CAGR % 14-21			
	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Costo medio DDD	Spesa <i>pro capite</i>	DDD/1000 <i>ab die</i>	Costo medio DDD	Costo medio DDD
Piemonte	1,86	13,4	0,38	0,38	2,01	14,4	0,38	1,1	8,0	7,1	0,6	-2,4
Valle d'Aosta	2,10	15,1	0,38	0,39	2,23	15,8	0,39	2,1	5,9	4,1	0,3	-2,3
Lombardia	1,41	10,3	0,37	0,38	1,55	11,2	0,37	1,3	9,6	8,5	0,3	-2,5
PA Bolzano	1,43	10,8	0,36	0,37	1,53	11,4	0,37	1,5	7,2	5,9	0,3	-3,9
PA Trento	2,01	14,9	0,37	0,37	2,19	16,3	0,37	0,0	9,2	9,4	0,0	-3,2
Veneto	1,52	11,1	0,37	0,38	1,58	11,5	0,38	0,6	4,3	3,9	0,6	-3,2
Friuli VG	2,32	17,8	0,36	0,36	2,38	18,1	0,36	1,3	2,4	1,5	1,3	-3,5
Liguria	1,69	11,7	0,39	0,40	1,80	12,4	0,40	1,1	6,5	5,7	1,1	-3,3
Emilia R.	1,39	10,1	0,38	0,36	1,56	11,7	0,36	-3,9	11,8	16,7	1,1	-2,4
Toscana	1,71	12,5	0,37	0,38	1,81	13,2	0,38	0,6	5,8	5,5	0,6	-2,2
Umbria	1,77	13,0	0,37	0,37	1,87	13,7	0,37	0,8	5,7	5,2	0,8	-2,2
Marche	1,80	12,5	0,39	0,39	1,91	13,3	0,39	0,2	6,3	6,4	0,2	-2,9
Lazio	2,98	21,5	0,38	0,38	3,10	22,4	0,38	0,5	4,1	3,9	0,5	-3,4
Abruzzo	2,58	18,4	0,38	0,39	2,76	19,6	0,39	0,9	7,2	6,5	0,9	-2,2
Molise	3,14	21,5	0,40	0,40	3,36	22,9	0,40	1,0	7,0	6,2	1,0	-3,1
Campania	3,59	26,2	0,37	0,38	3,86	27,9	0,38	1,2	7,4	6,4	1,2	-2,2
Puglia	3,67	26,0	0,39	0,39	3,85	27,1	0,39	1,0	4,9	4,1	1,0	-2,0
Basilicata	3,11	22,2	0,38	0,38	3,43	24,4	0,39	0,9	10,5	9,9	0,9	-2,1
Calabria	3,86	27,8	0,38	0,38	3,92	28,2	0,38	0,5	1,7	1,5	0,5	-2,3
Sicilia	3,22	22,9	0,38	0,39	3,28	23,2	0,39	1,1	2,0	1,1	1,1	-2,8
Sardegna	3,47	24,9	0,38	0,38	3,67	26,1	0,38	0,9	5,7	5,1	0,9	-2,4
Italia	2,34	16,9	0,38	0,38	2,48	17,8	0,38	0,7	5,9	5,5	0,7	-2,7
Nord	1,57	11,5	0,38	0,38	1,70	12,4	0,38	0,3	8,0	7,9	0,3	-3,0
Centro	2,32	16,8	0,38	0,38	2,44	17,6	0,38	0,5	4,9	4,7	0,5	-3,0
Sud e Isole	3,44	24,7	0,38	0,38	3,61	25,8	0,38	1,0	4,9	4,2	1,0	-3,5

Esposizione nella popolazione

È stata condotta, attraverso i dati della Tessera Sanitaria, un'analisi per stimare l'esposizione e l'intensità d'uso dei FANS nella popolazione generale.

Nel corso dell'anno 2021 circa 15 cittadini su 100 hanno ricevuto almeno una prescrizione di FANS, con un livello di esposizione maggiore nelle donne: 17% rispetto al 12,7% negli uomini. Come atteso, in base all'epidemiologia di alcune condizioni cliniche come l'artrite e l'osteoartrite in cui questi farmaci vengono utilizzati, il consumo aumenta con l'età fino a raggiungere un valore massimo di 50,4 nelle donne e di 34,6 DDD/1000 abitanti *die* negli uomini nella fascia di età 75-84 anni. In questa stessa fascia la prevalenza d'uso è compresa tra il 35,4% nelle donne e il 28,3% negli uomini (Figura 3.8.2b) mentre fino ai 44 anni non raggiunge il 10% e comunque in tutte le fasce le donne hanno valori superiori a quelli degli uomini.

Dall'analisi del profilo prescrittivo nella popolazione e per Regione emerge che l'età mediana degli utilizzatori è di 63 anni, con oscillazioni regionali comprese tra 61 e 67 anni (Tabella 3.8.2c). La variabilità territoriale viene evidenziata anche dal maggiore valore di prevalenza d'uso riscontrabile al Sud (20,5%) rispetto al Centro (16,1%) e soprattutto al Nord (10,3%) e un livello massimo del 23,1% in Puglia e minimo del 6,2% nella PA di Bolzano. Nella valutazione di queste differenze territoriali va tenuto conto del possibile maggior ricorso all'acquisto privato di farmaci fascia A o di automedicazione nelle Regioni del Nord. Come atteso, questa categoria di farmaci viene utilizzata al bisogno e per brevi periodi, infatti metà degli utilizzatori viene tratta con FANS per un mese all'anno e il 50,2% riceve una sola prescrizione.

Figura 3.8.2b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

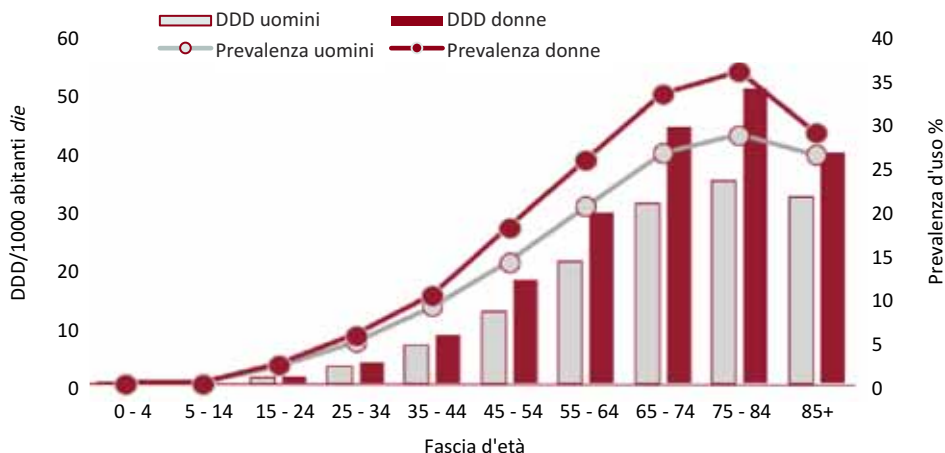


Tabella 3.8.2c Esposizione e durata di terapia di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)		Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine					
Piemonte	10,6	14,6	12,7	16,1	41,2	25,0	52,8
Valle d'Aosta	9,9	14,2	12,1	17,6	44,8	30,0	52,5
Lombardia	7,4	10,7	9,1	16,1	41,3	30,0	53,9
PA Bolzano	5,0	7,3	6,2	21,1	53,1	30,0	49,3
PA Trento	11,1	14,7	12,9	15,8	41,7	28,3	50,2
Veneto	7,2	10,5	8,9	17,2	43,6	30,0	54,7
Friuli VG	12,0	16,6	14,4	16,8	45,1	30,0	48,9
Liguria	10,2	14,0	12,2	15,5	37,8	21,0	55,9
Emilia R.	9,2	12,3	10,8	13,3	33,0	20,0	55,5
Toscana	11,2	14,9	13,1	13,8	35,5	20,0	56,1
Umbria	12,6	15,9	14,3	13,4	34,9	20,0	55,7
Marche	12,2	15,2	13,7	14,0	34,4	20,0	56,8
Lazio	16,5	21,7	19,2	15,7	40,8	28,5	48,1
Abruzzo	17,1	21,7	19,5	14,0	35,5	20,0	53,5
Molise	19,0	24,1	21,6	16,3	39,9	24,0	48,3
Campania	17,8	24,1	21,0	16,7	43,3	30,0	46,9
Puglia	20,5	25,7	23,1	16,0	40,8	30,0	46,0
Basilicata	18,8	24,4	21,6	15,7	40,0	26,9	49,4
Calabria	17,4	22,8	20,1	18,7	48,4	30,0	43,2
Sicilia	15,5	20,3	18,0	17,5	44,4	30,0	46,3
Sardegna	19,2	25,0	22,2	16,8	43,1	30,0	46,0
Italia	12,7	17,0	14,9	16,1	41,3	30,0	50,2
Nord	8,5	12,0	10,3	15,9	40,6	25,0	54,0
Centro	13,9	18,2	16,1	15,0	38,6	22,5	51,8
Sud e isole	17,8	23,2	20,5	16,8	43,0	30,0	46,9

Key message

- Nel 2021 si registra un **incremento nel consumo dei FANS**, che si riporta con 17,8 DDD/1000 abitanti *die* ai livelli pre-pandemia, in aumento del 5,5% in confronto al 2020 ma con una riduzione media annuale del 3,4% nel periodo 2014-2021.
- Le principali categorie terapeutiche (Fans e Coxib) rilevano un **aumento di spesa e consumi rispetto al 2020**, sebbene l'andamento del costo medio DDD risulti stabile. La categoria a maggiore spesa *pro capite* e consumo è rappresentata dai **FANS tradizionali**, per i quali si osserva un valore di 1,65 euro e un consumo di 12,8 DDD/1000 abitanti *die*.
- **Diclofenac** si conferma il principio attivo a maggiore spesa (0,61 euro), seguito da eterocoxib (0,59 euro), ibuprofene (0,30 euro) e ketoprofene (0,27 euro).
- Circa 15 cittadini su 100 hanno ricevuto nel 2021 almeno una confezione di FANS con un'**esposizione** nella popolazione maggiore nelle donne rispetto agli uomini: 17,1 vs 12,7% 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.
- Per questa categoria è presente un alto livello di acquisto privato (v. Sezione 2), ciò limita la possibilità di effettuare un adeguato monitoraggio relativo all'appropriatezza prescrittiva dei farmaci a cui si correla anche una difficile valutazione della compliance dei soggetti utilizzatori e alla conseguente potenziale insorgenza di eventi avversi. Per tale motivo è auspicabile condurre analisi ad hoc sull'impatto dell'acquisto privato di FANS da parte dei cittadini.
- Nella scelta terapeutica di ricorrere ad un FANS andrebbe tenuto conto sia del profilo complessivo beneficio/rischio del farmaco che delle caratteristiche delle popolazioni che potrebbero presentare controindicazioni o fattori di rischio predisponenti l'insorgenza di effetti collaterali.

Bibliografia di riferimento

- Aifa. Nota Informativa Importante su ketorolac trometamina disponibile al link <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-ketorolac-trometamina>. Ultimo aggiornamento 15 aprile 2015.
- 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, et al. 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

Nel 2021 la categoria terapeutica dei preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali e le insuline (H), risulta nona per spesa pubblica, pari a 477,4 milioni di euro e al 2,0% 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 8,06 euro, derivante prevalentemente dall'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche con 4,24 euro *pro capite* in riduzione dell'11,5%. Il contributo dato dall'assistenza farmaceutica convenzionata risulta di minore entità (3,82 euro *pro capite*) in contrazione del 2,7% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.1).

I consumi per questa categoria di farmaci hanno raggiunto nel 2021 le 41,5 DDD/1000 abitanti *die*, in lieve aumento dello 0,2% rispetto al 2020, confermando il trend di incremento degli ultimi otto anni (CAGR 2014-2021: +0,8%), che colloca questa categoria all'ottavo posto in termini 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 maggiore incremento a partire dai 55 anni. Tuttavia, l'utilizzo rimane costantemente superiore nelle donne rispetto agli uomini, con l'eccezione della fascia di età compresa tra i 5 e i 14 anni, verosimilmente giustificabile con la tendenza al precoce utilizzo di corticosteroidi e al trattamento dell'ipotiroidismo subclinico in età pediatrica. Circa una donna su tre, nella fascia di età superiore ai 75 anni ha ricevuto almeno una prescrizione nel corso dell'anno. Parallelamente, anche la spesa *pro capite* sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il valore massimo di 12,2 euro *pro capite* nei pazienti con più di 75 anni (14,6 euro per le donne e 9,2 per gli uomini).

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa *pro capite* è stata pari a 3,82 euro, in riduzione del 3,4% rispetto all'anno precedente. Laddove il consumo aumenta leggermente dell'1,6%, si nota un ricorso a specialità meno costose (effetto mix: -5,4%) e una riduzione del 4,9% rispetto al 2020 del costo medio per giornata di terapia (Tabella 3.9).

Le categorie che maggiormente incidono sulla spesa farmaceutica convenzionata sono i glicocorticoidi (1,44 euro *pro capite*, pari al 38% del totale della categoria), seguiti dagli ormoni tiroidei (1,26 euro *pro capite*). I glicocorticoidi presentano un aumento sia di spesa che di consumi (rispettivamente di +4,4% e +3,9%) rispetto all'anno precedente, con uno spostamento verso specialità meno costose (effetto mix: -1,3%). Anche gli ormoni tiroidei, che hanno i consumi più elevati dell'intero gruppo dei preparati ormonali sistemici, registrano aumenti sia in termini di spesa che di consumo rispetto al 2020 (+7,1% e +0,5% rispettivamente), con una maggior propensione all'utilizzo di farmaci più costosi (effetto mix: +6,6%). Gli ormoni paratiroidei continuano a registrare una contrazione di spesa e consumo (-26,5% e -21,3% rispettivamente) e una riduzione del costo medio per DDD del 6,6%, spiegabile dalla recente scadenza brevettuale della teriparatide. Il principio attivo a maggior spesa è la levotiroxina (1,22 euro), seguita dalla teriparatide (0,78 euro; Tabella 3.10); entrambe sono le molecole più prescritte all'interno della rispettiva categoria. In particolare, i consumi della levotiroxina (21,6 DDD) rappresentano il 60% dei preparati

ormonali sistemici (36,8 DDD). Questa sostanza si colloca al quattordicesimo posto tra i 30 principi attivi a più ampia variazione di spesa convenzionata rispetto al 2020 (+8,2%) (Tabella 3.14) e al nono posto tra i principi attivi a maggior consumo (Tabella 3.16). La teriparatide è invece al primo posto tra i farmaci con il costo per giornata di terapia più elevato (Tabella 3.13) e al secondo posto tra i principi attivi a maggior riduzione di spesa (Tabella 3.15).

Sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, rispetto al 2020, è stata registrata una marcata riduzione della spesa (-12,1%) e dei consumi (-16,1%) e una minore dei prezzi (-2,5%); nonostante uno spostamento verso specialità medicinali più costose (effetto mix: +7,5%) con un corrispondente aumento del costo medio per giornata di terapia (+4,8%) (Tabella 3.18).

La categoria a maggior impatto sulla spesa è rappresentata dalla somatostatina e analoghi (1,54 euro *pro capite*) in riduzione del 6,6% rispetto al 2020 e che incide per il 36,0% sulla spesa dell'intera classe, seguita da somatotropina e analoghi (1,21 euro *pro capite*). Rispetto al 2020 si registra una diminuzione dei consumi per entrambe le sottocategorie (-3,9% e -4,8% rispettivamente); tuttavia per somatotropina e analoghi vi è stata una più marcata riduzione dei prezzi (-5,7% vs 0,0%) e del costo medio per giornata di terapia (-7,4% vs -2,8%) (Tabella 3.18).

La somatotropina è il principio attivo che occupa il primo posto sia in termini di consumi (0,3 DDD/1000 abitanti *die*) che di spesa *pro capite* (1,20 euro, -11,2% rispetto al 2020), mentre il etelcalcetide, indicato per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti adulti con malattia renale cronica in emodialisi, è il principio attivo che registra l'aumento di spesa *pro capite* maggiore rispetto al 2020 (+12,3%) (Tabella 3.19).

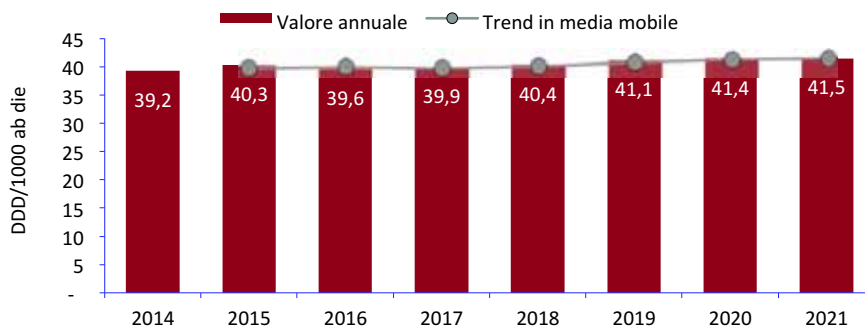
Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzo di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto come oggetto i farmaci per la tiroide (Sezione 3.9.1).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

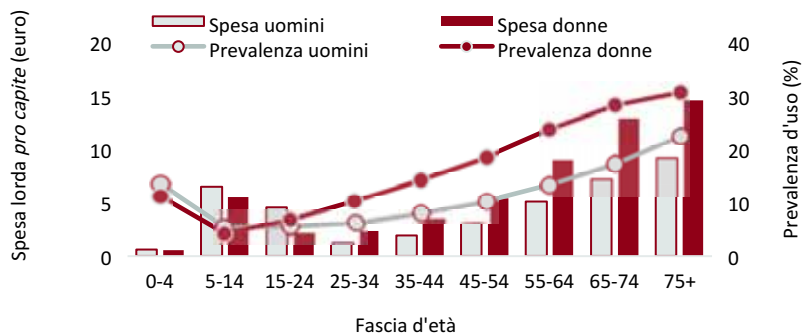
Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali

Spesa pubblica* in milioni di euro (% sul totale)	477,4	(2,0)
Δ % 2021-2020		-7,6
Range regionale spesa lorda <i>pro capite</i> :	6,3	9,6
DDD/1000 ab die* (% sul totale)	41,5	(3,2)
Δ % 2021-2020		0,2
Range regionale DDD/1000 ab die:	27,5	51,0

* 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 2021 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda <i>pro capite</i>			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	0,6	0,6	0,6	3,1	2,6	2,9
5-14	6,5	5,5	6,0	3,8	3,3	3,6
15-24	4,6	2,2	3,4	6,0	8,4	7,2
25-34	1,3	2,4	1,8	8,3	19,4	13,8
35-44	2,0	3,6	2,8	12,5	33,0	22,8
45-54	3,1	5,4	4,3	19,1	50,4	34,9
55-64	5,1	9,0	7,1	30,3	74,0	52,8
65-74	7,2	12,9	10,2	44,5	94,6	71,0
75+	9,2	14,6	12,4	59,7	99,1	83,2

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. La sindrome di Basedow-Graves, detta anche "malattia di Graves" è la forma più comune di ipertiroidismo (patogenesi di tipo autoimmune); è 7-8 volte più comune nelle donne e, generalmente, compare prima dei 40 anni. 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 a livello nazionale. Uno studio retrospettivo italiano condotto su database amministrativi della Regione Piemonte nel periodo compreso tra il 2012 e il 2018, ha stimato 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. Per quanto riguarda 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), dovuto principalmente a tireopatie autoimmuni, come la tiroidite di Hashimoto. Anche in questo caso 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. Forme meno diffuse, come ipotiroidismo secondario o terziario, dovute a disfunzioni ipotalamo-ipofisarie, si riscontrano invece solo nell'1% dei casi. Il trattamento dell'ipotiroidismo è normalmente inteso per tutta la vita a meno di remissione (descritta nel 20% dei casi), mentre 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.

Dati nazionali di consumo e spesa

Negli ultimi 8 anni il consumo di farmaci per la tiroide è rimasto stabile con lievi variazioni medie annuali (CAGR: +1,5%) (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 2021 a 23,4 DDD/1000 abitanti *die*, in aumento dell'1,4% rispetto al 2020. Negli ultimi anni si registra anche la maggior variazione in termini di costo medio per giornata

di terapia, che è cresciuto complessivamente del 41% passando da 0,11 euro nel 2014 a 0,15 euro nel 2021, verosimilmente per un ricorso a specialità più costose.

Su una spesa *pro capite* di 1,32 euro e un consumo di 23,4 DDD/1000 abitanti *die*, gli ormoni tiroidei rappresentano la quasi totalità dell'intera categoria (circa 95%) rispettivamente con 1,26 euro e 22,0 DDD. In particolare, negli ultimi otto anni, a fronte di un contenuto aumento dei consumi (CAGR: +1,5%), si registrano variazioni più marcate in termini di spesa (CAGR: +6,7%) con un aumento del 7,5% rispetto al 2020 (Tabella 3.9.1a).

Quanto emerso per gli ormoni tiroidei si riscontra anche nell'analisi dei singoli principi attivi. Infatti, 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, rappresenta la quasi totalità della prescrizione del sottogruppo registrando nel 2021 una spesa di 1,23 euro *pro capite*, in costante e progressivo aumento negli anni (CAGR: +7,2% e Δ % 21-20 +8,2), e livelli di consumo di 22 DDD/1000 abitanti *die*. Al contrario l'utilizzo dei preparati antitiroidei (tiamazolo) è leggermente diminuito negli anni (CAGR: -0,9%).

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 degli ultimi due anni, raggiungendo il valore di 28,6 DDD/1000 abitanti *die* nel 2021, in aumento dell'1,7% rispetto al 2020 (Tabella 3.9.1b). Il Molise è la regione che evidenzia il maggior consumo (31,1 DDD), seguita da Umbria e Basilicata (entrambe con 30,6 DDD), la Toscana è invece quella con il maggior incremento in confronto al 2020 (+6,5%) mentre in Friuli il consumo si riduce dell'1,9%.

Figura 3.9.1a Farmaci per la tiroide, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

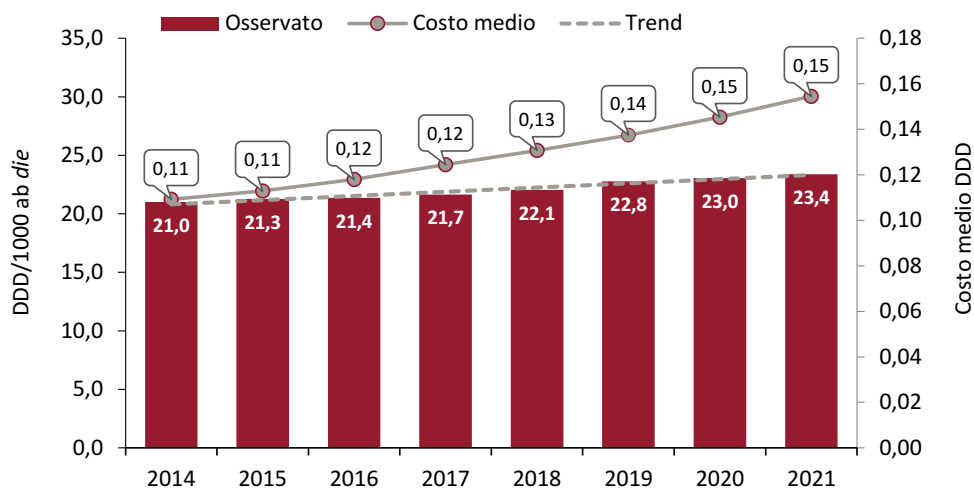


Tabella 3.9.1a Farmaci per la tiroide, consumo (DDD/1000 abitanti *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Ormoni tiroidei	1,26	7,9	7,0	22,0	1,5	1,7	0,16	6,6
Preparati antitiroidei	0,06	0,4	0,5	1,4	0,4	-0,9	0,11	0,2
Farmaci per la tiroide	1,32	7,5	6,7	23,4	1,4	1,5	0,15	6,3
levotiroxina	1,23	8,2	7,2	22,0	1,5	1,7	0,15	7,0
tiamazolo	0,06	0,4	0,5	1,4	0,4	-0,9	0,11	0,2
liotironina	0,04	-3,5	2,2	0,0	-3,2	2,2	2,07	0,0

Tabella 3.9.1b Farmaci per la tiroide, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	1,10	22,3	0,13		1,18	22,7	0,14		7,6	1,4	6,4		6,5	2,1	4,4	
Valle d'Aosta	0,97	19,7	0,13		1,04	20,2	0,14		7,1	2,5	4,7		0,1	-2,8	3,0	
Lombardia	0,88	15,8	0,15		0,96	16,2	0,16		8,9	2,5	6,5		8,4	2,4	5,9	
PA Bolzano	0,96	22,1	0,12		0,99	22,0	0,12		2,6	-0,4	3,3		3,9	0,5	3,3	
PA Trento	1,60	29,5	0,15		1,67	29,6	0,15		4,8	0,4	4,6		7,2	2,3	4,9	
Veneto	1,27	20,1	0,17		1,40	20,4	0,19		9,5	1,2	8,5		9,8	2,0	7,6	
Friuli VG	1,33	26,5	0,14		1,42	26,0	0,15		6,9	-1,9	9,3		7,1	2,1	4,9	
Liguria	0,63	11,2	0,15		0,68	11,3	0,16		7,8	0,9	7,0		5,6	-0,6	6,2	
Emilia R.	1,32	29,4	0,12		1,43	30,2	0,13		8,1	2,8	5,4		5,0	1,2	3,7	
Toscana	1,09	23,8	0,13		1,21	25,4	0,13		10,8	6,5	4,3		5,6	1,9	3,7	
Umbria	1,60	30,1	0,14		1,69	30,6	0,15		5,9	1,5	4,6		7,5	2,9	4,5	
Marche	1,21	26,0	0,13		1,27	26,4	0,13		5,4	1,6	4,0		5,2	1,7	3,4	
Lazio	1,77	31,2	0,15		1,88	31,0	0,17		6,4	-0,7	7,4		6,3	0,5	5,8	
Abruzzo	1,38	25,2	0,15		1,46	25,2	0,16		5,3	0,2	5,5		7,8	2,4	5,3	
Molise	1,67	30,9	0,15		1,79	31,1	0,16		7,5	0,7	7,0		5,2	0,5	4,6	
Campania	1,06	18,7	0,15		1,15	19,1	0,16		8,6	1,9	6,9		6,0	1,3	4,6	
Puglia	1,55	28,4	0,15		1,64	28,5	0,16		5,7	0,5	5,5		6,7	2,2	4,4	
Basilicata	1,39	29,0	0,13		1,51	30,6	0,13		8,6	5,6	3,1		6,1	2,4	3,7	
Calabria	1,21	23,9	0,14		1,28	23,7	0,15		5,6	-0,9	6,9		4,8	0,6	4,2	
Sicilia	1,26	22,2	0,16		1,34	22,2	0,17		6,2	0,1	6,4		7,3	1,7	5,6	
Sardegna	1,46	28,9	0,14		1,56	28,9	0,15		6,6	0,0	6,8		5,2	-0,2	5,3	
Italia	1,23	23,0	0,15		1,32	23,4	0,15		7,5	1,4	6,3		6,7	1,5	5,1	
Nord	1,08	20,4	0,14		1,16	20,8	0,15		8,3	1,7	6,8		7,3	1,8	5,4	
Centro	1,47	28,1	0,14		1,57	28,6	0,15		7,3	1,7	5,8		6,1	1,2	4,9	
Sud e Isole	1,29	23,7	0,15		1,38	23,9	0,16		6,7	0,7	6,2		6,4	1,5	4,9	

Esposizione nella popolazione

Attraverso i dati della Tessera Sanitaria, è stata condotta un'analisi per stimare l'esposizione e l'intensità d'uso dei farmaci per la tiroide nella popolazione generale.

Come atteso, in base evidenze epidemiologiche sulla prevalenza della condizione nella popolazione, le donne utilizzano più farmaci degli uomini. I livelli di consumo aumentano progressivamente con l'età fino a raggiungere per entrambi i generi valori più elevati nella fascia di età 75-84 anni: 71,2 DDD nelle donne e 24,9 DDD negli uomini. L'andamento della prevalenza è in linea con i consumi e per le donne, nelle fasce di età 65-74 e 75-84, si registrano valori percentuali di 15,3% e 16,4% rispettivamente, oltre 3 volte superiori rispetto agli uomini delle stesse fasce di età; le differenze maggiori tra uomini e donne, però, si osservano nella fascia 35-44 (5,7% vs 1,0%) (Figura 3.9.1b).

La prevalenza d'uso nella popolazione italiana è del 5,1% con un'età mediana di 64 anni e un rapporto uomini/donne di 1:4 (1,9%/8,2%). La Liguria, nonostante la più elevata età mediana (75 anni), presenta la minore prevalenza d'uso (3,0%) a livello regionale, mentre il Molise la cui popolazione trattata è leggermente più giovane di quella nazionale (63 anni rispetto a 64) registra una prevalenza d'uso del 7,3% che raggiunge l'11,7% nelle donne. In media ogni utilizzatore è in trattamento per circa 5,5 mesi, sebbene metà dei pazienti rimanga in terapia per meno di 5 mesi senza marcate differenze tra aree geografiche. A conferma dell'utilizzo non cronico di questi farmaci e del costo per DDD non elevato, va sottolineato come la spesa media per utilizzatore è di poco superiore ai 25 euro. In questo caso il range regionale varia dai 21,1 euro delle Marche ai 32,5 euro del Veneto (pari ad una differenza del 55%; Tabella 3.9.1c). Circa il 6% degli utilizzatori ha ricevuto nel corso del 2021 una sola prescrizione con, in questo caso, ampia variabilità nelle varie Regioni: si passa infatti dal 2,9% della PA di Trento al 9,4% della Liguria.

Figura 3.9.1b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 di farmaci per la tiroide in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

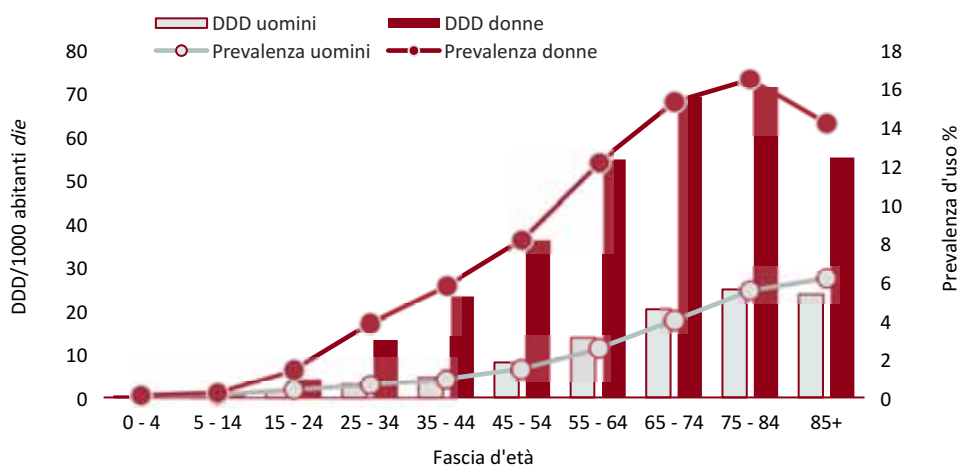


Tabella 3.9.1c Esposizione e durata di terapia di farmaci per la per la tiroide per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)		Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine					
Piemonte	2,0	9,0	66	21,8	149,7	133,3	5,8
Valle d'Aosta	1,6	7,8	67	21,7	150,1	133,3	3,6
Lombardia	1,3	5,8	64	26,1	160,0	150,0	4,9
PA Bolzano	1,7	7,1	67	20,5	157,8	150,0	3,8
PA Trento	2,3	10,3	61	25,3	161,1	150,0	2,9
Veneto	1,5	6,9	62	32,5	168,2	150,0	4,7
Friuli VG	2,1	9,9	65	24,5	160,6	150,0	3,7
Liguria	1,1	4,7	75	24,5	141,0	133,3	9,4
Emilia R.	2,3	10,3	64	21,5	161,1	150,0	4,1
Toscana	2,3	9,6	66	20,6	155,4	141,7	8,1
Umbria	2,7	11,3	64	24,7	160,9	150,0	5,9
Marche	2,3	9,8	65	21,1	158,4	150,0	5,9
Lazio	2,4	10,6	64	27,9	166,3	150,0	4,4
Abruzzo	2,2	9,0	64	26,0	163,5	150,0	6,1
Molise	2,8	11,7	63	26,2	164,1	150,0	5,2
Campania	1,6	6,8	61	24,5	148,3	133,3	8,5
Puglia	2,3	10,1	62	25,4	161,1	150,0	4,7
Basilicata	2,6	10,5	63	23,2	170,2	166,7	6,4
Calabria	2,1	8,3	65	23,8	160,5	150,0	8,1
Sicilia	1,7	7,6	65	27,7	166,6	150,0	6,8
Sardegna	2,0	9,8	64	27,0	181,4	175,0	4,6
Italia	1,9	8,2	64	25,5	162,8	150,0	5,7
Nord	1,6	7,4	65	25,3	160,8	150,0	4,9
Centro	2,3	10,1	65	25,0	163,9	150,0	5,9
Sud e isole	1,9	8,2	63	26,0	163,8	150,0	6,6

Key message

- Negli ultimi 8 anni il **consumo** dei farmaci per la tiroide si è stabilizzato intorno a 23 DDD/1000 ab *die* con una variazione media annuale del +1,5%.
- Gli **ormoni tiroidei** sono la categoria che registra i consumi più elevati nel 2021 (22 DDD/1000 abitanti *die*) con un incremento delle dosi dell'1,5% e del costo medio per giornata di terapia pari al 6,6%, rispetto all'anno precedente.
- In accordo con i **dati di prevalenza presenti in letteratura**, le Regioni del Centro mostrano i maggiori livelli di consumo (28,6 DDD/1000 abitanti *die*), rispetto al Sud (23,9) e al Nord (20,8) e di prevalenza (6,3%) in confronto ad una media nazionale del 5,1%.
- 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 2020 (+8,2%) e al nono posto tra i principi attivi a maggior consumo (21,6 DDD). Se i consumi per questa molecola risultano in leggero aumento (+1,5%), appare evidente l'importante aumento del costo medio DDD (+6,3%).
- Come atteso le **donne** hanno livelli di **utilizzo** superiori agli uomini con un rapporto di 4:1; la prevalenza nelle donne si attesta all'8,2% mentre negli uomini è dell'1,9%.
- In media ogni utilizzatore è in **trattamento** per circa 5,5 mesi, sebbene metà dei pazienti rimanga in terapia per meno di 5 mesi senza marcate differenze tra aree geografiche.

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 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 2021 i farmaci per il sistema genito-urinario e gli ormoni sessuali rappresentano la decima categoria a maggior spesa pubblica, pari a 409,4 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 6,89 euro, relativa prevalentemente alla spesa derivante dall'assistenza farmaceutica convenzionata (5,53 euro *pro capite*), in aumento del 2,1% rispetto all'anno 2020. La spesa delle strutture sanitarie pubbliche è inferiore alla convenzionata (1,36 euro *pro capite*), ma registra un aumento del 12,5% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.1).

Questa categoria di farmaci occupa invece il quinto posto in termini di consumi in regime SSN con 46,2 DDD/1000 abitanti *die*, in aumento del 4,4% rispetto al 2020 e con un andamento piuttosto costante negli ultimi anni (CAGR 2014-2021: +0,9%; 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 pressoché esclusivo 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 supera 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 64 anni giustificabile con l'uso dei preparati ormonali; la spesa più elevata viene raggiunta nella fascia di età 35-44 anni, con un valore di 11,5 euro *pro capite*.

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa *pro capite* dei farmaci del sistema genito-urinario è stata pari a 5,53 euro, in aumento rispetto al 2020. Tale andamento è stato determinato esclusivamente da una crescita dei consumi (+2,9%), mentre si riduce il costo medio per DDD (-1,5%) e vi è un ricorso a specialità meno costose (effetto mix -0,3%) (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 consumo dell'intera categoria, con 2,88 euro di spesa *pro capite* e 27,7 DDD/1000 abitanti *die*, seguiti dagli inibitori dell'enzima testosterone-5-alfa reduttasi, con 1,59 euro e 10,9 DDD (Tabella 3.9). Mentre i farmaci inibitori di testosterone-5-alfa reduttasi mostrano lievi contrazioni di spesa e consumo rispetto all'anno 2020 (-2,0% e -1,0% rispettivamente), gli antagonisti dei recettori alfa-adrenergici evidenziano aumenti soprattutto in termini di consumo (+3,9%) con un leggero aumento della spesa (+0,8%) dovuto ad uno spostamento verso specialità meno costose (effetto mix: -1,2%). Le molecole a maggior impatto sulla spesa *pro capite* della categoria sono rappresentate da tamsulosina (1,12 euro) e dutasteride (1,04 euro) che rappresentano circa il 40% dell'intera categoria (Tabella 3.10) e che insieme all'alfuzosina rientrano tra i primi 30 principi attivi a maggior consumo (Tabella 3.16). La dutasteride è l'unica molecola della categoria che fa parte dei 30 principi attivi a maggior riduzione di spesa (Tabella 3.15).

Sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche è stata registrato un incremento di spesa *pro capite* (+11,8%), di consumo (+11,7%) e uno spostamento verso

farmaci a maggior costo (effetto mix: +6,6%), a fronte di una stabilità del costo medio per giornata di terapia (Tabella 3.18). La sottocategoria delle gonadotropine registra la maggior spesa *pro capite* (0,95 euro) pari al 70% della categoria; ed è anche quella dove si rilevano i maggiori incrementi rispetto al 2020 (+27,4% per spesa e +22,1% per 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.

Il principio attivo a maggiore incidenza di spesa (27%) è rappresentato dalla follitropina alfa da DNA ricombinante con un costo per giornata di terapia pari a 18,30 euro e un consumo pari a 0,1 DDD che rappresenta meno dell'1% dell'intera categoria, anche se in aumento del 34% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.19). Anche la spesa di menotropina e dell'associazione follitropina alfa/lutropina alfa è in crescita nell'ultimo anno (rispettivamente +23,0% e +43,6%).

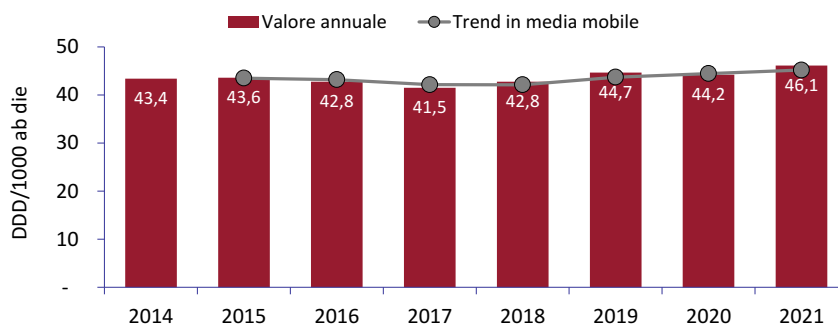
Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzazione di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto i farmaci per i disturbi genito-urinari (Sezione 3.10.1).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

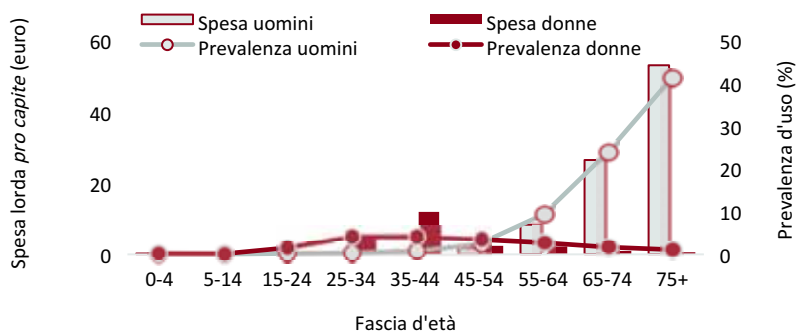
Sistema genito-urinario e ormoni sessuali

Spesa pubblica* in milioni di euro (% sul totale)	409,4	(1,7)
Δ % 2021-2020		4,0
Range regionale spesa lorda <i>pro capite</i> :	5,0	7,7
DDD/1000 ab die* (% sul totale)	46,1	(3,5)
Δ % 2021-2020		4,4
Range regionale DDD/1000 ab die:	31,5	54,1

* 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 2021 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda <i>pro capite</i>			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	0,2
15-24	0,3	0,7	0,5	0,5	4,0	2,2
25-34	0,6	5,4	3,0	1,2	11,3	6,2
35-44	1,0	11,9	6,5	2,6	14,6	8,6
45-54	1,8	2,5	2,1	11,8	14,5	13,1
55-64	8,4	2,2	5,2	68,2	15,1	40,9
65-74	26,6	0,9	13,0	222,2	7,8	108,9
75+	53,1	0,5	21,7	432,2	4,0	176,6

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 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.

Dati nazionali di consumo e spesa

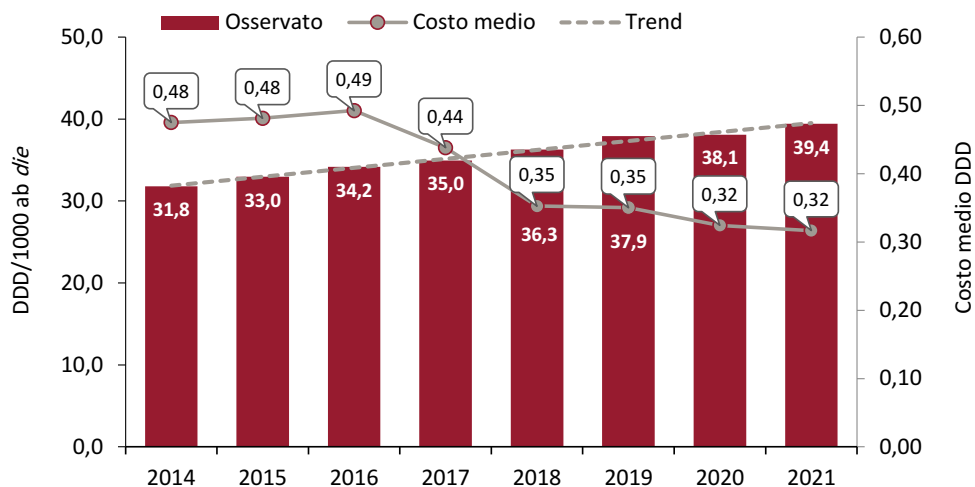
Tra il 2014 e il 2021 il consumo di farmaci per i disturbi genito-urinari è cresciuto da 31,8 a 39,4 DDD/1000 abitanti *die*, pari ad un aumento medio annuale (CAGR) del 3,1% (Figura e Tabella 3.10.1a). Nello stesso periodo il costo medio per giornata di terapia si è ridotto passando da 0,48 euro nel 2014 a 0,32 euro nel 2021 (CAGR: -33,3%), tuttavia la maggior contrazione del costo medio per DDD è avvenuta nel 2017 per effetto della scadenza brevettuale della dutasteride, uno tra i farmaci più utilizzati. Per quanto riguarda invece la spesa *pro capite* (4,56 euro) i valori risultano stabili rispetto al 2020 (+0,7%).

I farmaci per l'IPB rappresentano la quasi totalità del consumo della categoria dei farmaci per i disturbi genito-urinari (39,0 su 39,4 DDD), in lieve aumento rispetto al 2020 (+3,2%), e della spesa *pro capite* (4,48 su 4,56 euro), mentre è marginale l'utilizzo dei farmaci per incontinenza e disturbi della frequenza urinaria (0,4 DDD), ma con aumento medio annuale dal 2014 dell'11,7% (+36% rispetto al 2020) (Tabella 3.10.1a).

Analogamente all'anno 2020, anche per il 2021 le molecole più prescritte sono tamsulosina, dutasteride, alfuzosina e silodosina con variazioni rispetto all'anno precedente che vanno dal -0,8% di dutasteride al +15,3% di silodosina. Nonostante queste siano le molecole con i consumi più alti, registrano il minore costo medio per giornata di terapia della categoria, con valori che oscillano tra 0,26 (alfuzosina) e 0,34 euro (dutasteride), circa la metà della 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 dell'intera categoria con 0,65 euro.

Sul versante della spesa, il doxazosin è il farmaco per cui si osserva la più ampia riduzione della spesa *pro capite* (-7,3%); mentre la solifenacina registra i maggiori aumenti di spesa (+328,4%) e di consumo (+453,8%) rispetto al 2020, legati probabilmente alla scadenza brevettuale della molecola, avvenuta a febbraio 2020 e per la quale sono attualmente disponibili diversi prodotti equivalenti. Anche se ancora ridotto, l'utilizzo di tolterodina è in aumento del 15,4% rispetto all'anno precedente, con una variazione media annuale dal 2014 del 51,7%. Questo farmaco, assieme a oxibutinina e solifenacina, 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 e sclerosi multipla).

A livello delle macroaree si osserva un gradiente Nord-Sud di aumento sia in termini di spesa (da 4,09 euro al Nord a 5,05 al Sud) che di consumi (da 36,2 DDD al Nord a 42,7 al Sud) con una differenza per entrambi gli indicatori intorno al 20% (Tabella 3.10.1b). Le Marche sono la Regione con consumo e spesa più elevati (48,1 DDD e 5,65 euro), mentre i valori minori sono registrati nella PA di Bolzano (24,2 DDD e 2,62 euro). In tutte le Regioni si rilevano aumenti dei consumi che variano da +1,1% Calabria e Sicilia a +8,5% del Friuli Venezia Giulia.

Figura 3.10.1a Farmaci per i disturbi genito-urinari, andamento temporale 2014-2021 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 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna	4,48	0,4	-2,8	39,0	3,2	3,1	0,31	-2,5
Farmaci per incontinenza e disturbi della frequenza urinaria	0,08	24,0	9,3	0,4	36,0	11,7	0,58	-8,5
Altri farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna	<0,005	2,6	-1,1	0,0	0,1	-2,8	1,17	2,7
Farmaci per i disturbi genito-urinari	4,56	0,7	-2,7	39,4	3,5	3,1	0,32	-2,4
tamsulosina	1,12	1,7	1,9	11,1	2,7	2,3	0,28	-0,6
dutasteride	1,04	-1,9	-10,7	8,4	-0,8	3,8	0,34	-0,9
alfuzosina	0,89	2,6	3,0	9,4	2,6	3,0	0,26	0,3
silodosina	0,71	1,4	1,7	6,2	15,3	9,2	0,31	-11,7
finasteride	0,55	-0,5	-0,9	2,6	0,8	-0,4	0,57	-1,0
terazosina	0,15	-5,5	-5,4	1,2	-4,9	-5,1	0,33	-0,4
oxibutinina	0,05	3,4	4,5	0,2	3,9	4,6	0,61	-0,3
doxazosin	0,02	-7,3	-7,6	0,2	-7,1	-7,6	0,42	0,0
solifenacina	0,02	328,4	31,4	0,1	453,8	51,7	0,43	-22,4
tolterodina	0,01	13,8	30,2	0,0	15,4	51,7	0,65	-1,1

Tabella 3.10.1b Farmaci per i disturbi genito-urinari, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	4,17	35,4	0,32	4,16	36,6	0,31	-0,1	3,5	-3,2	-3,6	2,1	-5,6				
Valle d'Aosta	3,57	30,3	0,32	3,53	31,1	0,31	-1,2	2,6	-4,8	-4,8	1,3	-6,0				
Lombardia	3,88	33,5	0,32	3,94	35,4	0,31	1,6	5,4	-3,3	-3,3	3,1	-6,2				
PA Bolzano	2,60	23,2	0,31	2,62	24,2	0,30	1,1	4,2	-2,7	-3,9	1,7	-5,5				
PA Trento	3,99	33,7	0,32	4,09	36,0	0,31	2,5	6,6	-3,6	-3,4	3,2	-6,4				
Veneto	3,94	33,5	0,32	3,98	34,6	0,31	0,8	3,5	-2,4	-2,8	3,2	-5,8				
Friuli VG	3,68	31,4	0,32	3,86	34,1	0,31	4,9	8,5	-3,0	-3,6	2,7	-6,2				
Liguria	4,56	38,8	0,32	4,59	40,3	0,31	0,7	3,9	-2,8	-3,5	2,6	-6,0				
Emilia R.	4,44	39,0	0,31	4,54	40,1	0,31	2,3	3,0	-0,4	-1,3	2,7	-3,9				
Toscana	4,30	37,1	0,32	4,33	38,6	0,31	0,7	4,0	-2,8	-2,8	2,9	-5,6				
Umbria	5,39	44,9	0,33	5,38	45,8	0,32	-0,3	2,1	-2,1	-3,1	3,2	-6,1				
Marche	5,67	46,7	0,33	5,65	48,1	0,32	-0,4	3,0	-3,0	-3,6	2,8	-6,2				
Lazio	4,86	39,8	0,33	4,86	40,9	0,33	-0,1	2,8	-2,6	-3,2	2,5	-5,6				
Abruzzo	4,71	39,9	0,32	4,74	41,2	0,32	0,6	3,2	-2,2	-2,6	3,6	-6,0				
Molise	4,57	36,9	0,34	4,66	38,5	0,33	1,9	4,4	-2,1	-2,2	3,5	-5,5				
Campania	5,09	41,5	0,33	5,16	42,9	0,33	1,4	3,3	-1,6	-0,8	4,5	-5,1				
Puglia	5,20	43,1	0,33	5,23	44,2	0,32	0,5	2,5	-1,7	-2,3	4,0	-6,0				
Basilicata	5,62	45,8	0,34	5,69	47,2	0,33	1,2	3,0	-1,5	-1,3	4,6	-5,6				
Calabria	5,04	40,8	0,34	4,96	41,2	0,33	-1,7	1,1	-2,5	-3,2	2,8	-5,8				
Sicilia	5,04	42,1	0,33	4,99	42,6	0,32	-1,0	1,1	-1,8	-2,5	3,2	-5,5				
Sardegna	4,60	38,8	0,32	4,68	41,0	0,31	1,8	5,7	-3,5	-1,7	3,9	-5,4				
Italia	4,52	38,1	0,32	4,56	39,4	0,32	0,7	3,5	-2,4	-2,7	3,1	-5,6				
Nord	4,04	34,7	0,32	4,09	36,2	0,31	1,4	4,3	-2,6	-3,0	2,8	-5,6				
Centro	4,83	40,2	0,33	4,83	41,5	0,32	0,1	3,1	-2,7	-3,2	2,7	-5,7				
Sud e Isole	5,04	41,6	0,33	5,05	42,7	0,32	0,3	2,6	-1,9	-2,0	3,8	-5,6				

Esposizione e aderenza nella popolazione

Attraverso i dati della Tessera Sanitaria è stato descritto 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 rappresentato graficamente) si rileva un aumento dell'uso di farmaci per i disturbi genito-urinari con l'età, che raggiunge valori di prevalenza (48,5%) e di consumo (497,0 DDD/1000 ab *die*) più elevati negli ultraottantacinquenni, in accordo con i dati epidemiologici presenti in letteratura sulla prevalenza dell'IPB nella popolazione maschile. Nella fascia di età 75-84 i valori di prevalenza e di consumo sono inferiori a quelli della fascia successiva (39,2% e 406,2 DDD), mentre nella fascia 65-74 la prevalenza è del 23,8% per poi ridursi al di sotto del 10% a partire dai 64 anni in giù (Figura 3.10.1c). A livello nazionale la prevalenza nei maschi si assesta complessivamente all'8,5%, passando da un minimo del 7,7% nelle aree del Nord a un massimo del 9,1% nelle Regioni del Centro e del Sud. Tra le Regioni il dato di prevalenza più elevato si registra nelle Marche (10,3%), seguita Basilicata (10,2%) e Umbria (10,1%) mentre la PA di Bolzano, con una prevalenza di 5,2%, evidenzia il livello di esposizione minore. Come atteso in base alla prevalenza dell'IPB, l'età mediana degli utilizzatori è 74 anni, senza particolari differenze tra le diverse Regioni (Tabella 3.10.1c).

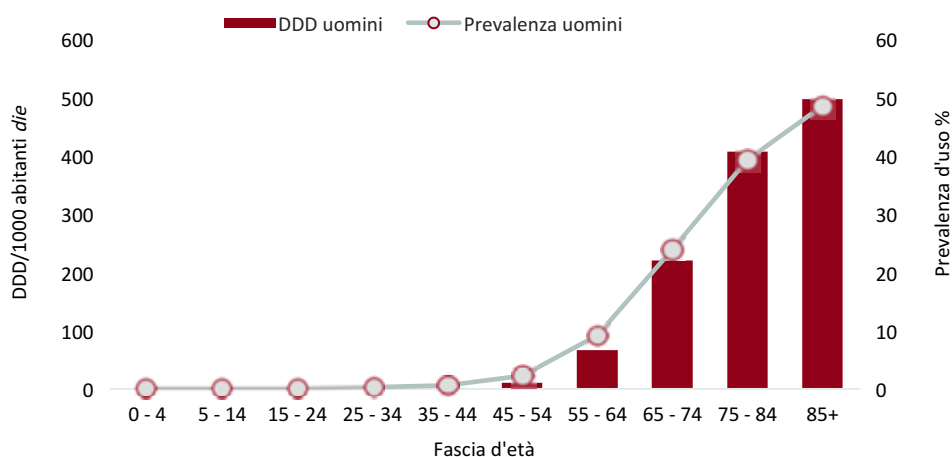
In linea con le principali linee guida sul trattamento dell'IPB che prevedono un trattamento di una condizione ormai divenuta cronica, ogni utilizzatore in media ha ricevuto almeno una dose di farmaco al giorno per circa 11 mesi di terapia: con differenze a livello regionale che vanno da poco meno di 290 giorni in Val d'Aosta e nella PA di Bolzano agli oltre 340 della PA di Trento, Veneto, Friuli VG, Umbria, Marche e Puglia. Va comunque tenuto conto che l'indicatore DDD per utilizzatore è influenzato dai valori estremi della distribuzione 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 a causa di effetti collaterali, ospedalizzazione o decesso). 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 320 giorni) ha permesso di confermare il dato ottenuto in precedenza. Questi dati sono confermati anche dalla proporzione di utilizzatori con 1 prescrizione, che nel 2021 è stata del 6,9% inferiore a quella rilevata negli anni precedenti. Anche in questo caso si registrano marcate differenze regionali con la Toscana che presenta una percentuale doppia in confronto a quella del Friuli Venezia Giulia (10,1% vs 5,0%). In media, la spesa per ogni utilizzatore è stata nel 2021 pari a 106,7 euro, nella PA di Bolzano tale spesa è del 21% inferiore a quella delle Marche (88,7 euro vs 112,8) (Tabella 3.10.1c).

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 88.773 nuovi utilizzatori con un'età mediana pari a 68 anni (IQR

61-75). La percentuale di soggetti con alta aderenza è del 63,7% e segue una distribuzione normale in cui tende ad aumentare progressivamente dai 45 anni fino a raggiungere il valore più elevato (64,8%) nella fascia di età 65-74 anni, per poi diminuire nelle fasce di età successive (60,5% negli ultra-ottantacinquenni; Tabella 3.10.1d). Tale andamento si riscontra in tutte le macroaree, gli utilizzatori residenti nel Centro Italia e di età compresa tra 55 e 64 anni sono quelli che registrano il maggior livello di alta aderenza (65,7%), mentre il valore più basso si rileva al Sud nella fascia di età 85+ anni con 59,1%. Per la bassa aderenza al trattamento (10,0% 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 ultra-ottantenni (rispettivamente 12,4% e 10,7%), mentre la fascia 65-74 anni è quella che registra la minor quota di utilizzatori con bassa aderenza (9,3%). Anche in questo caso lo stesso andamento si osserva nelle tre macroaree, tuttavia sono le Regioni del Sud a mostrare le più alte percentuali di bassa aderenza per tutte le fasce di età.

Analizzando i dati di persistenza invece risulta che circa la metà degli utilizzatori (49,3%), nell'arco di tempo di 1 anno, abbia interrotto la terapia per almeno 60 giorni, questi dati sono leggermente inferiori a quelli del 2020. Nelle Regioni del Nord risulta una maggior proporzione di utilizzatori persistenti alla terapia (52,2%), mentre in quelle del Sud si registrano le quote più basse (48,9%), 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 nella fascia di età 65-74 anni (Tabella 3.10.1e). Confrontando i dati di persistenza (Figura 3.10.1c) vi sono differenze tra macroaree geografiche, il tempo mediano alla discontinuazione è di oltre un anno al Nord, 300 giorni al Centro e 275 al Sud.

Figura 3.10.1d Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 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 3.10.1c 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 2021)

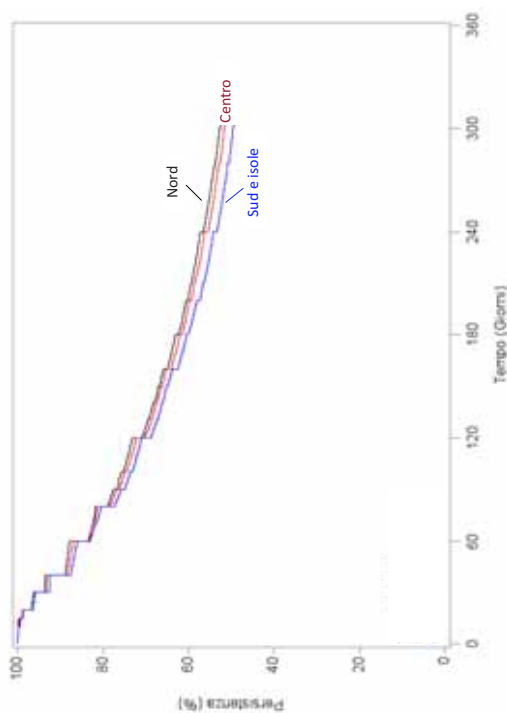
Regione	Prevalenza d'uso (%)	Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	8,8	75	99,9	315,1	320,0	5,5
Valle d'Aosta	7,8	74	90,0	283,8	300,0	7,3
Lombardia	7,5	74	103,1	335,4	330,0	6,1
PA Bolzano	5,2	76	88,7	287,3	300,0	8,7
PA Trento	7,1	75	108,3	341,0	330,0	7,7
Veneto	7,1	74	110,1	344,6	340,0	6,7
Friuli VG	7,6	75	107,8	341,0	336,0	5,0
Liguria	10,0	75	101,7	319,4	320,0	6,4
Emilia R.	8,4	75	105,7	329,0	320,0	6,2
Toscana	9,1	75	97,7	314,0	320,0	10,1
Umbria	10,1	75	112,2	344,4	340,0	6,9
Marche	10,3	74	112,8	348,8	345,0	7,4
Lazio	9,0	73	106,0	325,4	320,0	6,7
Abruzzo	9,1	74	105,4	333,1	330,0	8,3
Molise	9,2	74	105,6	319,4	320,0	6,9
Campania	9,4	72	101,5	308,1	320,0	6,6
Puglia	9,2	73	111,2	342,7	340,0	5,9
Basilicata	10,2	73	111,9	337,6	340,0	7,3
Calabria	9,3	73	104,2	316,0	320,0	7,7
Sicilia	9,2	73	107,0	332,8	336,0	7,5
Sardegna	9,2	73	104,3	334,0	330,0	7,7
Italia	8,5	74	106,7	334,0	320,0	6,9
Nord	7,7	75	105,9	336,4	320,0	6,3
Centro	9,1	74	106,8	332,4	320,0	8,0
Sud e isole	9,1	73	107,4	331,2	320,0	7,1

Tabella 3.10.1e Persistenza a un anno al trattamento con farmaci per i disturbi genito-urinari nella popolazione di età ≥45 anni nel 2021 e variazione rispetto all'anno precedente

Persistenza a 12 mesi	Totale N=88.773			Nord N=36.968			Centro N=19.412			Sud N=32.393		
	2019	2020	2021	Δ % 21-20	2019	2020	2021	Δ % 21-20	2019	2020	2021	Δ % 21-20
45-54 anni	39,8	41,5	44,2	6	40,8	42,7	46,0	8	42,1	41,8	44,3	6
55-64 anni	49,2	49,0	51,0	4	50,0	50,8	52,4	3	49,3	48,3	51,8	7
65-74 anni	51,5	51,6	52,1	1	52,8	52,8	53,0	0	52,2	52,2	52,5	1
75-84 anni	51,8	50,9	51,4	1	53,2	52,7	53,0	1	51,3	50,3	51,3	2
≥85 anni	50,0	49,6	49,0	-1	52,7	51,0	51,1	0	48,8	48,5	49,0	1
Totale	50,1	49,9	50,7	2	51,5	51,6	52,2	1	50,2	49,8	51,0	3

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 3.10.1c Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con farmaci per i disturbi genito-urinari nella popolazione di età ≥45 anni stratificato per area geografica, le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)



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 la diagnosi precoce e il trattamento di tale disturbo da parte dei clinici e dei pazienti.
- In accordo con i dati epidemiologici presenti in letteratura nella popolazione maschile il **consumo aumenta progressivamente con l'età** fino a raggiungere metà della popolazione ultra-ottantacinquenne. Inoltre, ogni utilizzatore in media ha ricevuto almeno una dose di farmaco al giorno per circa 11 mesi di terapia a conferma di un utilizzo cronico di questi farmaci, con lievi variazioni interregionali rispetto alla media nazionale.
- A fronte di un aumento dei consumi, la spesa *pro capite* per questi farmaci dopo una costante riduzione negli anni precedenti, nel 2021 è lievemente aumentata. Tale andamento è attribuibile alla progressiva riduzione dell'impatto della scadenza brevettuale di alcune molecole avvenuta tra gli anni 2017 e 2018.
- L'aderenza al trattamento con i farmaci per l'IPB non presenta particolari criticità, indicando una **buona compliance** 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. <https://fondazionepro.it/wp-content/uploads/2020/11/Rassegnastampa-aggiornata-ipertrofia-prostatica-1.pdf>
- Health Search – Istituto di ricerca della SIMG. XII e XIII Report annuali, edizioni 2019 e 2020. <https://www.healthsearch.it/report/>
- Kosilov KV, Alexandrovich LS, Gennadyevna KI, et al. 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. *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 2021 i farmaci per gli organi di senso si confermano all'undicesimo posto per spesa pubblica, pari a circa 399,5 milioni di euro (1,7% della spesa totale; Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa *pro capite* complessiva per questi farmaci è stata di 6,74 euro, prevalentemente derivante dall'assistenza farmaceutica convenzionata (3,71 euro *pro capite*), in diminuzione del 4,7% rispetto all'anno precedente. Il contributo dato dalla spesa derivante dall'acquisto di questi medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche è lievemente inferiore (3,03 euro *pro capite*) ma registra al contrario un marcato aumento rispetto al 2020 pari al 41,9% (Tabella 3.1).

I consumi per questa categoria di farmaci sono stati di 22,9 DDD/1000 abitanti *die*, stabili rispetto all'anno 2020 (Tabella 3.2).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere, comprendente farmaceutica convenzionata e distribuzione per conto, conferma un limitato utilizzo di questi farmaci fino ai 55 anni, con un aumento nelle fasce di età successive fino a raggiungere circa il 10% negli uomini ultrasettantacinquenni. Il consumo si mantiene lievemente maggiore negli uomini rispetto alle donne, in tutte le fasce di età, con i valori che si discostano maggiormente nella fascia 75+ anni (96,7 DDD negli uomini *vs* 84,6 nelle donne). Parallelamente, anche la spesa *pro capite* aumenta con l'età, raggiungendo il valore massimo di 15,9 euro sempre nella fascia con più di 75 anni, e con un livello di spesa per gli uomini superiore (17,3 euro) rispetto alle donne (15,0 euro).

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, rispetto al 2021 si registra una diminuzione della spesa (-5,3%), determinata da una lieve contrazione dei consumi (-0,7%) e da una più marcata dei prezzi (-3,9%), con uno spostamento verso specialità meno costose (effetto mix: -0,8%; Tabella 3.9). Nell'ambito di questo canale erogativo, le sostanze beta-bloccanti registrano maggiore spesa (2,13 euro) e consumo (11,6 DDD). Seguono gli analoghi delle prostaglandine, con valori rispettivamente di 1,19 euro e 5,6 DDD. L'unica categoria a registrare nel 2021 un aumento dei consumi (+23,7%), è quella degli inibitori dell'anidrasi carbonica, farmaci in grado di diminuire la formazione dell'umor acqueo e quindi di ridurre la pressione endoculare (Tabella 3.9). L'aumento osservato per questa categoria è sostenuto principalmente dall'associazione dorzolamide/timololo che fa rilevare una crescita del consumo del 17,4%. Il timololo da solo o in associazione con altri principi attivi incide per circa il 47% sulla spesa dell'intera categoria (Tabella 3.10).

Sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, è stato registrato un importante aumento della spesa determinato esclusivamente dallo spostamento verso l'acquisto di sostanze più costose (effetto mix: +40,6%) e da un leggero aumento dei prezzi (+0,7%); mentre i consumi sono rimasti stabili (-0,4%; Tabella 3.18). La categoria terapeutica a maggiore incidenza sulla spesa è rappresentata dalle sostanze antineovascolarizzazione, 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 2020 (Tabella 3.18). All'interno di questo sottogruppo, aflibercept è il principio attivo a maggior spesa (1,31 euro) e un'incidenza

sulla spesa della categoria di circa il 43%, seguito da ranibizumab (0,82 euro e un'incidenza di circa il 27%) (Tabella 3.19). Il tafluprost è tra i primi 30 principi attivi a maggior variazione di spesa convenzionata (Tabella 3.14); mentre aflibercet e ranibizumanb rientrano tra i primi 30 principi attivi a maggior variazione di spesa per i farmaci acquistati nelle strutture pubbliche (Tabella 3.22), nello stesso ambito l'aflibercet si trova all'ottavo posto tra i farmaci a maggior costo medio per giornata di terapia (Tabella 3.24).

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 per i disturbi oculari (Sezione 3.11.1).

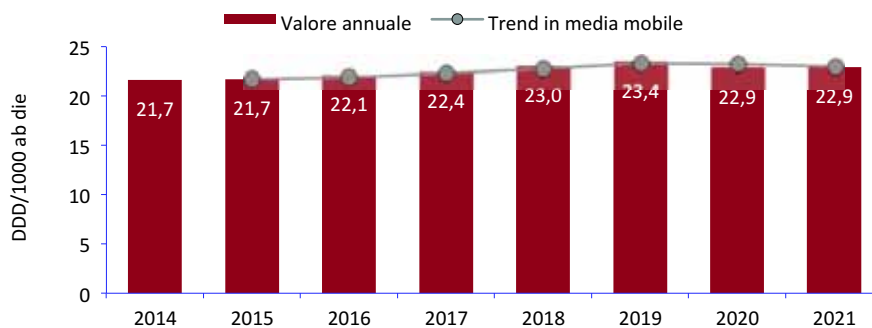
Inoltre, nella sezione dedicata ai Registri di monitoraggio, è presente un focus dedicato ai principi attivi utilizzati per il trattamento dell'AMD per quanto riguarda la descrizione delle caratteristiche al basale dei pazienti avviati al trattamento e la relativa distribuzione regionale (Sezione 4).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

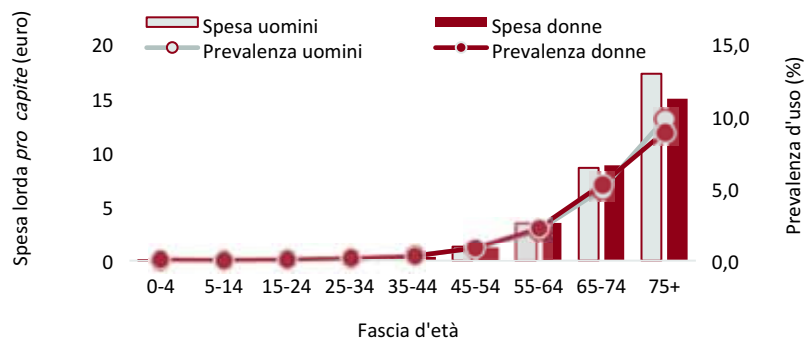
Organi di senso

Spesa pubblica* in milioni di euro (% sul totale)	399,5	(1,7)
Δ % 2021-2020		11,8
Range regionale spesa lorda <i>pro capite</i> :	5,1	8,4
DDD/1000 ab die* (% sul totale)	22,9	(1,8)
Δ % 2021-2020		0,3
Range regionale DDD/1000 ab die:	17,8	32,3

* 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 2021 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda <i>pro capite</i>			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	0,3	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	1,2	0,9	1,0
35-44	0,5	0,4	0,4	2,7	2,1	2,4
45-54	1,3	1,2	1,2	7,4	6,6	7,0
55-64	3,5	3,5	3,5	19,6	19,5	19,5
65-74	8,6	8,8	8,7	47,9	49,2	48,6
75+	17,3	15,0	15,9	96,7	84,6	89,5

3.11.1 Farmaci per i disturbi oculari

Inquadramento epidemiologico

I più comuni disturbi oculari, spesso correlati con l'età, 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. I principali fattori di rischio sono il fumo, l'eccessiva esposizione a luce solare senza protezione e alla luce blu, l'obesità, i disordini cardiovascolari e del metabolismo lipidico e la familiarità.

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.

Dati nazionali di consumo e spesa

Negli ultimi otto anni i consumi dei farmaci utilizzati per i disturbi oculari si sono mantenuti pressoché stabili passando dalle 19,8 DDD del 2014 alle 21,0 DDD del 2021, con una variazione media annuale dello 0,8% (Figura e Tabella 3.11.1a). Andando ad analizzare la variazione tra il 2020 e il 2021 si rileva un leggero incremento dei consumi dello 0,5%. Nello stesso periodo, il costo medio per giornata di terapia è aumentato del 12,2%, attestandosi nel 2021 a 0,86 euro (0,76 euro nel 2020), probabilmente per l'aumento del costo degli agenti anti-neovascolarizzanti (+12,9%) e dei farmaci parasimpaticomimetici (+26,8%). Analogamente al 2020 anche per il 2021, i consumi più elevati sono rappresentati dai preparati antiglaucoma che nel dettaglio riguardano maggiormente i preparati antiglaucoma/beta-bloccanti da soli o in associazione (12,1 DDD/1000 abitanti *die*) e i preparati antiglaucoma/analoghi delle prostanglandine (5,6 DDD). Tale andamento si rileva in parte anche per la spesa *pro capite* che per i primi è di 2,18 euro e per i secondi di 1,19 euro. Gli agenti neovascolarizzanti, con 2,17 euro, registrano un importante incremento della spesa *pro capite* rispetto al 2020 (+45,0%), con un costo medio per giornata di terapia tra i più alti dell'intera categoria (53,83 euro). Il timololo da solo o in associazione rappresenta il principio a maggior spesa (1,73 euro *pro capite*) e consumo (9,5 DDD). Seguono nella spesa aflibercept (1,31 euro) e ranibizumab (0,82 euro), farmaci indicati nel trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (*Age-related Macular Degeneration*, AMD), che mostrano un importante aumento rispetto al 2020 (rispettivamente +55% e +28,9%). Il livello di spesa per questi due farmaci, in presenza di bassi livelli di consumi, è determinato da un elevato costo medio per DDD (rispettivamente 492,66 e 21,81 euro).

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, brolicizumab 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") (Tabelle 4.1.11 e 4.1.12).

A livello regionale si rileva una evidente variabilità nel consumo con valori che vanno da 16,0 DDD del Molise a 30,5 DDD delle Marche (una differenza del 90%) (Tabella 3.11.1b). L'Umbria è la Regione con il livello più elevato di spesa *pro capite* mentre la Valle d'Aosta registra la spesa minore (rispettivamente 8,20 e 5,0 euro, con una differenza del 65%). La Campania è la Regione con la maggiore variazione di spesa in confronto all'anno precedente (+33,6%) e la Calabria quella con l'aumento più contenuto (+2,7%). Per quanto riguarda i consumi si passa dal -12,7% del Friuli al +2,6% dell'Emilia Romagna (Tabella 3.11.1b).

Figura 3.11.1a. Farmaci per i disturbi oculari, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

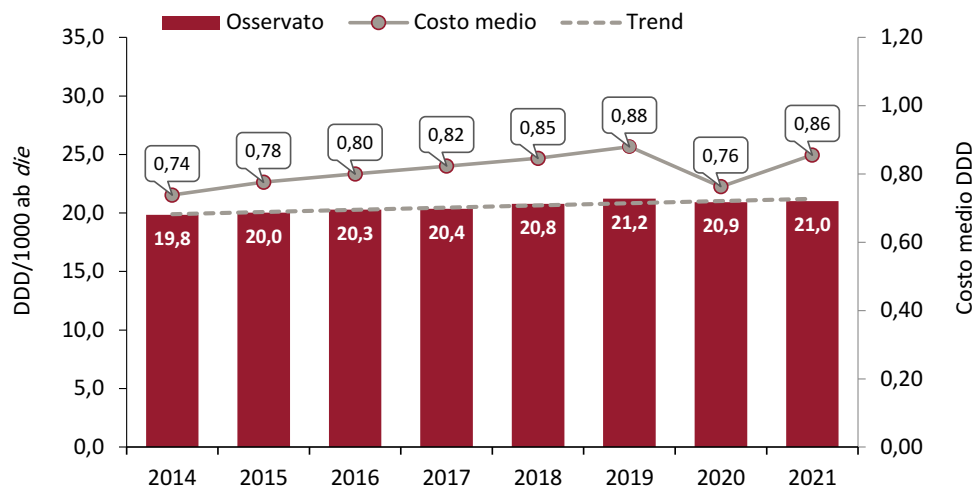


Tabella 3.11.1a Farmaci per i disturbi oculari, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Preparati antiglaucoma - beta bloccanti da soli o in associazione	2,18	-4,1	1,2	12,1	0,8	1,1	0,50	-4,6
Agenti antineovascolarizzanti	2,17	45,0	5,3	0,1	28,8	-5,1	53,83	12,9
Preparati antiglaucoma - analoghi delle prostanglandine	1,19	-7,0	-1,2	5,6	-1,7	0,1	0,58	-5,1
Corticosteroidi	0,40	16,6	13,8	0,2	16,7	14,1	4,46	0,2
Preparati antiglaucoma - inibitori dell'anidrasa carbonica	0,21	2,2	-3,3	1,4	2,0	-0,5	0,42	0,5
Altri oftalmologici (terapia genica)	0,21	-	-	0,0	-	-	298014,15	-
Preparati antiglaucoma-simpaticomimetici	0,10	-1,5	2,7	1,5	-0,1	2,3	0,18	-1,2
Altri oftalmologici	0,06	-39,4	39,1	0,0	>100	29,1	9,99	-93,0
Corticosteroidi (impianti intravitreali)	0,02	-9,8	-	0,0	-9,0	-	6607,22	-0,6
Preparati antiglaucoma - parasimpaticomimetici	0,01	30,0	-0,1	0,0	2,8	-8,7	0,95	26,8
Altri oftalmologici (terapia cellulare)	<0,005	-	-	0,0	-	-	94310,54	-
Preparati antiglaucoma - altri	<0,005	-6,8	-2,5	0,0	-9,6	-4,4	0,37	3,4
Farmaci per i disturbi oculari	6,56	12,4	3,0	21,0	0,5	0,8	0,86	12,2
aflibercept	1,31	55,0	34,2	0,0	55,7	40,5	492,66	-0,1
ranibizumab	0,82	28,9	-6,5	0,1	27,0	-5,9	21,81	1,8
tafluprost	0,50	3,7	9,2	1,6	4,0	9,2	0,86	0,0
timololo/bimatoprost	0,43	-1,9	2,8	1,4	-2,0	2,3	0,85	0,3
dorzolamide/timololo	0,40	21,5	4,6	2,7	17,1	4,4	0,40	4,0
desametasone	0,39	16,7	13,4	0,2	16,6	14,3	4,42	0,3
timololo	0,36	2,6	3,4	3,1	-0,1	-0,3	0,32	3,0
bimatoprost	0,32	-22,2	-4,5	1,8	-4,3	-0,5	0,49	-18,5
timololo/brinzolamide	0,29	-29,4	-0,8	1,6	-7,0	4,7	0,49	-23,9
tafluprost/timololo	0,25	11,8	-	0,7	12,1	-	0,96	0,0

Tabella 3.11.1b Farmaci per i disturbi oculari, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020			2021			Δ % 21-20			CAGR % 14-21		
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD
Piemonte	6,62	22,9	0,79	7,31	23,2	0,86	10,5	1,3	9,3	4,9	0,9	3,9
Valle d'Aosta	4,72	19,5	0,66	5,00	19,2	0,71	5,9	-1,6	7,9	-0,2	-1,0	0,8
Lombardia	4,26	16,8	0,69	5,25	17,2	0,84	23,2	2,4	20,6	-0,1	2,0	-1,0
PA Bolzano	5,58	16,0	0,95	6,14	16,2	1,04	9,9	1,7	8,4	3,4	2,0	1,4
PA Trento	5,57	16,6	0,92	6,27	16,8	1,02	12,7	1,4	11,5	4,3	1,6	2,7
Veneto	5,71	19,0	0,82	6,32	19,2	0,90	10,7	1,2	9,7	3,9	1,2	2,7
Friuli VG	7,92	26,6	0,81	7,96	23,2	0,94	0,5	-12,7	15,4	1,8	0,4	1,4
Liguria	6,79	21,1	0,88	7,69	21,4	0,99	13,3	1,1	12,4	1,2	0,3	1,0
Emilia R.	6,61	27,2	0,66	7,05	27,9	0,69	6,5	2,6	4,2	3,8	1,5	2,2
Toscana	6,54	26,4	0,68	7,33	26,3	0,76	12,2	-0,6	13,1	1,2	0,3	0,9
Umbria	7,55	24,9	0,83	8,20	24,8	0,90	8,5	-0,3	9,2	6,0	1,2	4,7
Marche	7,62	30,0	0,69	7,93	30,5	0,71	4,0	1,7	2,6	2,0	1,0	1,0
Lazio	5,68	22,0	0,71	6,18	21,8	0,78	8,9	-0,7	9,9	1,8	-0,1	1,8
Abruzzo	7,77	26,4	0,80	8,02	26,2	0,84	3,2	-0,9	4,4	3,3	0,5	2,8
Molise	6,39	16,3	1,07	6,97	16,0	1,19	9,0	-1,5	11,0	3,8	0,2	3,7
Campania	5,38	18,1	0,81	7,19	18,2	1,08	33,6	0,9	32,8	7,9	1,2	6,6
Puglia	6,39	19,2	0,91	6,87	19,3	0,98	7,4	0,1	7,6	3,8	0,7	3,0
Basilicata	6,61	20,8	0,87	6,79	21,1	0,88	2,8	1,5	1,6	2,3	1,4	0,9
Calabria	5,54	19,8	0,76	5,69	19,6	0,79	2,7	-1,0	4,0	3,0	0,6	2,4
Sicilia	5,15	17,7	0,80	5,57	17,7	0,86	8,3	0,2	8,4	3,3	1,4	1,9
Sardegna	5,95	19,7	0,82	7,00	19,8	0,97	17,8	0,5	17,5	3,8	0,2	3,6
Italia	5,84	20,9	0,76	6,56	21,0	0,86	12,4	0,5	12,2	3,0	0,8	2,1
Nord	5,64	20,5	0,75	6,36	20,8	0,84	12,7	1,0	11,9	2,4	1,0	1,4
Centro	6,35	24,7	0,70	6,93	24,6	0,77	9,2	-0,3	9,7	1,9	0,3	1,6
Sud e Isole	5,80	19,1	0,83	6,62	19,2	0,95	14,1	0,2	14,2	4,6	0,9	3,6

Key message

- Nel periodo dal 2014 al 2021, i farmaci per i disturbi oculari **registrano una stabilità in termini di consumi**, tuttavia tra il 2021 e il 2020 si registra un aumento sia nella spesa che nel costo medio per giornata di terapia probabilmente per l'aumento del costo degli agenti anti-neovascolarizzanti e dei farmaci parasimpaticomimetici.
- Da gennaio 2021 è entrata in vigore la **Nota Aifa 98** che regola le modalità di prescrizione, somministrazione intravitreale e utilizzo a carico del SSN dei medicinali anti-VEGF per il trattamento della maculopatia.
- I preparati antiglaucoma risultano i farmaci maggiormente utilizzati anche nel 2021. Complessivamente però si rilevano **variazioni nei consumi rispetto al 2020 in tutte le Regioni**, in particolare si registra una marcata riduzione 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

- Efron, 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 2021 la categoria terapeutica dei farmaci “Vari” risulta la dodicesima per spesa pubblica, con 379,2 milioni di euro pari all’1,6% del totale (Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa *pro capite* complessiva per questi farmaci ha raggiunto i 6,40 euro, in aumento dell’7,6% rispetto all’anno precedente derivante, per la quasi totalità, dall’acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche (6,26 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 3,3 DDD/1000 abitanti *die*, in aumento dell’1,7% rispetto al 2020, con un andamento stabile negli ultimi 5 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 per entrambi i generi fino alla fascia d’età compresa tra i 45 e i 54 anni, seguito da una progressiva crescita con l’età. La prevalenza d’uso risulta più elevata negli ultrasessantacinquenni, registrando per uomini e donne rispettivamente valori di 4,2% e 3,7%. Parallelamente, anche la spesa *pro capite* sostenuta dal SSN aumenta con l’età dei pazienti, fino a raggiungere il livello massimo di 10,69 euro *pro capite* negli uomini e 8,66 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 dell’1,9% rispetto al 2020, con una corrispondente riduzione dei consumi (-3,2%), uno spostamento della prescrizione verso prodotti medicinali più costosi (effetto mix: +1,5%) e una sostanziale stabilità dei prezzi (-0,1%; 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 (0,05 euro) risulta il sevelamer, autorizzato per il controllo dell’iperfosfatemia in pazienti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale e 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 36% sulla spesa totale. Segue il polistirene sulfonato, approvato per il trattamento dell’iperkaliemia, che con una spesa di 0,04 euro registra un’incidenza di spesa di circa il 30% (Tabella 3.10).

Nell’ambito dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, si registra un incremento della spesa (+7,1%), del consumo (+0,8%), del costo medio per giornata di terapia (+6,2%) e con uno spostamento verso specialità medicinali a maggiore costo (effetto mix +6,3%) e una stabilità dei prezzi (-0,1%; Tabella 3.18). La categoria a maggior impatto sulla spesa si riconferma essere quella delle sostanze chelanti il ferro (1,53 euro *pro capite*), seguita dai mezzi di contrasto radiologici, idrosolubili, nefrotropici e a bassa osmosi (1,26 euro) e dagli antidoti (0,93 euro), per queste ultime due categorie si rileva un aumento di spesa dell’11,2% e 21,5% rispettivamente (Tabella 3.18).

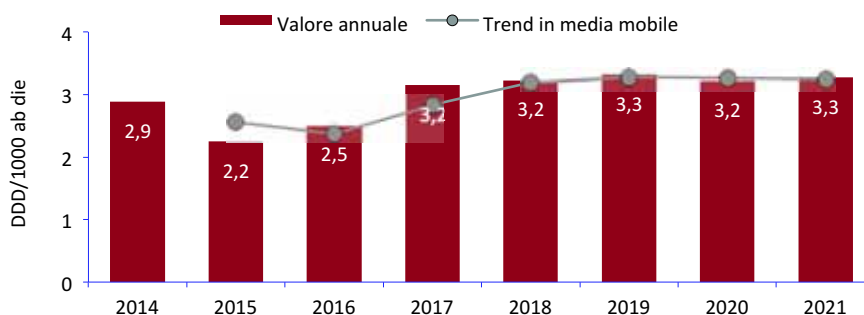
Tra i chelanti del ferro, deferasirox, autorizzato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni in pazienti con beta talassemia major di età pari e superiore a 6 anni o in altri gruppi di pazienti in cui la deferoxamina risulti essere controindicata o inadeguata, registra una spesa *pro capite* di 1,40 euro con un'incidenza sulla spesa della categoria del 22% (Tabella 3.19). Al secondo posto si trova sugammadex, antagonista del blocco neuromuscolare da rocuronio e vecuronio, con una spesa *pro capite* di 0,80 euro e un'incidenza del 13% sulla spesa della categoria, tale principio attivo, rispetto al 2020, ha registrato aumenti di circa il 20% sia in termini di spesa che di consumo. Inoltre, il sugammadex è compreso tra farmaci a maggior variazione di spesa nel 2021-2020 acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, mentre il deferasirox è tra i primi 30 principi attivi a maggior riduzione di spesa (Tabelle 3.22 e 3.23).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

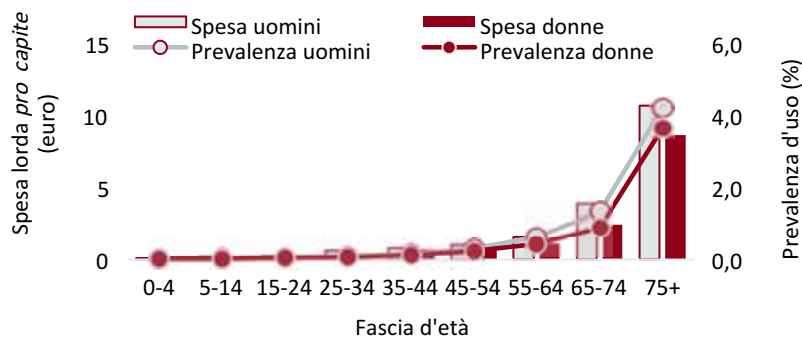
Vari

Spesa pubblica* in milioni di euro (% sul totale)	379,2	(1,6)
Δ % 2021-2020		7,6
Range regionale spesa lorda <i>pro capite</i> :	4,4	13,4
DDD/1000 ab <i>die</i>* (% sul totale)	3,3	(0,3)
Δ % 2021-2020		1,7
Range regionale DDD/1000 ab <i>die</i> :	1,7	6,9

* 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 2021 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda <i>pro capite</i>			DDD/1000 ab <i>die</i>		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
5-14	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
15-24	0,3	0,3	0,3	0,1	0,1	0,1
25-34	0,7	0,4	0,5	0,1	0,1	0,1
35-44	1,0	0,9	1,0	0,2	0,1	0,1
45-54	1,2	1,2	1,2	0,2	0,1	0,2
55-64	1,7	1,2	1,4	0,4	0,2	0,3
65-74	4,0	2,5	3,2	0,6	0,3	0,5
75+	10,9	8,8	9,7	0,9	0,4	0,6

3.12.1 Mezzi di contrasto

Inquadramento generale

I mezzi di contrasto (mdc) rappresentano uno strumento diagnostico indispensabile per la pratica clinica. In generale, i mdc 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. Le sostanze impiegate si caratterizzano per proprietà chimiche, fisiche (osmolarità) e biologiche, a cui corrispondono diversi usi clinici e profili di tossicità. 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. Nonostante la Risonanza Magnetica per Immagini (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 (Gd³⁺) o il manganese in stato di transizione Mn²⁺. 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).

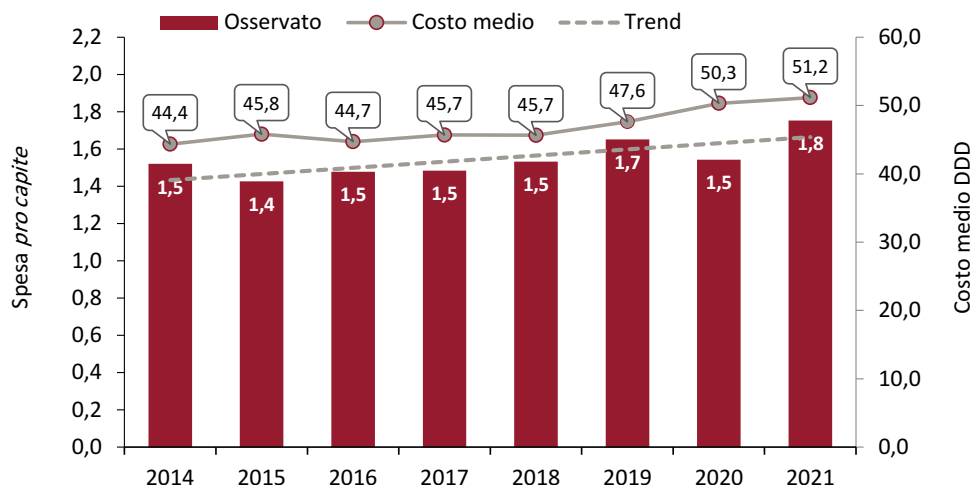
Gli agenti di contrasto utilizzati nell'imaging ad ultrasuoni, che sfrutta una radiazione non ionizzante di natura meccanica, sono stati introdotti quando Gramiak e i suoi collaboratori descrissero per la prima volta l'effetto di contrasto ecocardiografico nel 1968. La maggior parte di questi farmaci è composta da microbolle riempite di gas, che migliorano notevolmente i segnali Doppler e, in alcuni casi, anche le immagini in scala di grigi.

Dati nazionali di consumo e spesa

Nel 2021 l'utilizzo dei mezzi di contrasto è aumentato del 12% raggiungendo un valore simile a quello osservato nel 2019 dopo la riduzione del 2020, a causa del minor numero di esami diagnostici effettuati nel corso della pandemia da COVID-19. Il costo medio per DDD è invece progressivamente aumentato registrando nel 2021 un valore pari a 51,17 euro con un aumento del 1,7% rispetto all'anno precedente (Figura 3.12.1a). In modo simile, la spesa *pro capite* (1,75 euro) è aumentata del 13,7% nel periodo 2021-2020 con una

variazione media annuale dal 2014 del 2,1%. La categoria terapeutica a maggiore spesa *pro capite* (1,27 euro) è rappresentata dai mezzi di contrasto radiologici, che risultano in aumento del 12,0%, mentre al secondo posto si collocano i mezzi di contrasto per RMI, con 0,42 euro in contrazione del 14,5%. La categoria a maggior incremento di spesa sono i mezzi di contrasto per ultrasonologia che, pur rilevando una spesa di 0,07 euro, fanno registrare un incremento del 47,7% (Tabella 3.12.1a). Il principio attivo a maggiore spesa è rappresentato dall'iomeprolo (0,51 euro; +17,3% rispetto al 2020), 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 si colloca l'iodixanolo (0,23 euro; +3,7%), un altro radiologico iodato (dimerico, non ionico, iso-osmolale), caratterizzato da efficacia diagnostica simile a quella di altri farmaci della stessa categoria (ATC V08AB). I principi attivi gadobutrolo (farmaco contenente gadolinio e il ligando macrociclico butrolo), usato per l'intensificazione del contrasto nella RMI, e iopromide, diagnostico iodato (usato per angiografia, contrast enhancement in tomografia computerizzata, urografia, visualizzazione delle cavità corporee), presentano una spesa *pro capite* rispettivamente di 0,20 e 0,18 euro. Il principio attivo che presenta l'aumento di spesa più importante nel 2021 è iopamidolo con +24,0%, mezzo di contrasto non ionico monomero a bassa osmolalità utilizzato per esami radiologici del cervello, tomografia assiale computerizzata, angiografie, urografie, venografie, artrografie.

Analizzando la variabilità regionale, emerge che le Regioni del Centro mostrano valori superiori (2,02 euro), rispetto a quelle del Nord (1,67 euro) e del Sud (1,71 euro). Una possibile spiegazione della differenza tra il Nord e le altre aree geografiche, potrebbe dipendere da un maggior ricorso a strutture private non convenzionate con il SSN per l'effettuazione degli esami diagnostici. I valori minimi di spesa *pro capite*, si rilevano in Lombardia con 1,39 euro mentre i più alti si riscontrano in Friuli (2,43 euro). In confronto all'anno precedente nelle Regioni del Centro si registra un più marcato incremento della spesa (+14,3%), tra queste la Toscana fa osservare un aumento del 20,1% mentre la Campania è quella con la maggior variazione rispetto alle altre Regioni con +29,8%. Il costo medio per DDD della PA di Bolzano è di circa 3 volte inferiore alla Puglia (27,98 vs 79,54 euro).

Figura 3.12.1a Mezzi di contrasto, andamento temporale 2014-2021 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 *ab die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 <i>ab die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Mezzi di contrasto radiologici	1,27	12,0	1,7	0,1	10,8	-0,8	50,93	1,3
Mezzi di contrasto per RMI	0,42	14,5	3,6	0,0	15,4	3,5	48,77	-0,5
Mezzi di contrasto per ultrasonologia	0,07	47,7	4,3	0,0	17,8	0,9	84,84	25,7
Mezzi di contrasto	1,75	13,7	2,1	0,1	12,1	0,0	51,17	1,7
iomeprolo	0,51	17,3	3,4	0,0	14,1	-0,4	72,53	3,0
iodixanolo	0,23	3,7	0,6	0,0	6,7	0,5	75,88	-2,5
gadobutrolo	0,20	17,6	6,7	0,0	20,8	7,4	77,71	-2,3
iopromide	0,18	6,7	-2,2	0,0	7,9	-2,2	56,52	-0,8
iobitridolo	0,12	8,9	-0,2	0,0	6,4	0,5	48,68	2,6
iopamidolo	0,11	24,0	6,5	0,0	15,4	0,2	26,37	7,8
acido gadoxetico	0,08	17,3	9,6	0,0	16,3	8,3	175,64	1,1
ioexolo	0,08	8,8	7,3	0,0	7,5	8,0	31,46	1,5
gadoteridolo	0,06	19,8	30,5	0,0	19,2	27,1	25,70	0,8
zolfo esafluoruro	0,05	17,5	0,9	0,0	17,8	0,8	67,50	0,0

Tabella 3.12.1b Mezzi di contrasto, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	1,47	0,1	50,47		1,58	0,1	47,74		7,8	14,2	-5,4		0,1	-0,2	0,3	
Valle d'Aosta	2,29	0,1	61,47		2,63	0,1	58,92		14,8	20,1	-4,2		-0,4	-3,2	2,9	
Lombardia	1,19	0,1	43,77		1,39	0,1	44,94		16,8	14,1	2,7		-0,6	-1,4	0,8	
PA Bolzano	1,53	0,1	28,10		1,65	0,2	27,98		7,8	8,6	-0,4		2,5	-2,4	5,1	
PA Trento	1,36	0,1	31,33		1,45	0,1	33,65		6,1	-0,9	7,4		3,9	0,7	3,2	
Veneto	1,74	0,1	42,26		1,91	0,1	43,05		9,4	7,7	1,9		1,9	1,4	0,5	
Friuli VG	2,12	0,1	64,90		2,43	0,1	61,49		14,7	21,4	-5,3		1,7	1,1	0,6	
Liguria	1,19	0,1	27,67		1,45	0,1	27,95		21,8	20,9	1,0		4,1	1,8	2,2	
Emilia R.	1,73	0,1	34,36		1,99	0,2	34,52		15,1	14,9	0,5		2,3	0,5	1,9	
Toscana	1,99	0,1	45,20		2,39	0,1	47,99		20,1	13,5	6,2		3,5	0,7	2,7	
Umbria	2,10	0,1	50,89		2,26	0,1	51,70		7,4	6,0	1,6		0,5	-1,6	2,1	
Marche	1,98	0,1	46,15		2,21	0,1	47,34		11,6	9,1	2,6		2,6	1,3	1,3	
Lazio	1,50	0,1	66,09		1,68	0,1	66,90		11,7	10,7	1,2		1,9	-0,9	2,8	
Abruzzo	1,90	0,1	60,01		2,13	0,1	59,28		11,8	13,4	-1,2		2,9	0,2	2,6	
Molise	1,42	0,1	58,53		1,63	0,1	52,87		14,8	27,5	-9,7		2,4	-0,2	2,6	
Campania	0,99	0,0	61,13		1,29	0,1	70,14		29,8	13,5	14,7		7,0	2,9	4,0	
Puglia	1,82	0,1	76,32		1,93	0,1	79,54		5,9	1,9	4,2		2,9	-1,4	4,4	
Basilicata	2,11	0,1	70,60		2,15	0,1	72,13		1,7	-0,2	2,2		1,1	-2,6	3,8	
Calabria	1,55	0,1	71,87		1,77	0,1	71,77		14,2	14,7	-0,1		4,9	0,4	4,5	
Sicilia	1,51	0,1	75,17		1,65	0,1	76,02		9,0	8,1	1,1		2,2	-0,9	3,2	
Sardegna	1,80	0,1	70,48		2,16	0,1	70,58		20,1	20,2	0,1		1,2	-1,6	2,9	
Italia	1,54	0,1	50,33		1,75	0,1	51,17		13,7	12,1	1,7		2,1	0,0	2,1	
Nord	1,47	0,1	41,28		1,67	0,1	41,37		13,3	13,3	0,2		1,0	0,0	1,0	
Centro	1,77	0,1	52,56		2,02	0,1	54,24		14,3	11,1	3,2		2,4	0,0	2,4	
Sud e Isole	1,50	0,1	69,80		1,71	0,1	72,18		13,7	10,2	3,4		3,4	-0,2	3,6	

Key message

- I **mezzi di contrasto** (mdc) 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), ad oggi rappresentano uno strumento diagnostico indispensabile e imprescindibile dalla pratica clinica.
- Nel 2021 l'**utilizzo** dei mezzi di contrasto è aumentato del 12% raggiungendo un valore simile a quello osservato nel 2019 dopo la riduzione del 2020, a causa del minor numero di esami diagnostici effettuati nel corso della pandemia da COVID-19.
- La **spesa pro capite** è aumentata negli ultimi anni, registrando nel 2021 un valore pari a 1,75 euro, incrementata del 13,7% rispetto all'anno precedente; di conseguenza anche il costo medio per giornata di terapia risulta in aumento dell'1,7%.
- I **mezzi di contrasto radiologici** rappresentano la categoria che registra i maggiori valori di spesa *pro capite* e di consumi, entrambi in aumento di oltre il 10% rispetto al 2020 a conferma della progressiva ripresa delle attività cliniche notevolmente ridotte durante la pandemia da COVID-19
- Analizzando la **variabilità regionale**, emerge che le Regioni del Centro mostrano valori superiori (2,02 euro), rispetto a quelle del Nord (1,67 euro) e del Sud (1,71 euro). Una possibile spiegazione della differenza tra il Nord e le altre aree geografiche potrebbe dipendere da un maggior ricorso a strutture private non convenzionate con il SSN per l'effettuazione degli esami diagnostici.

Bibliografia di riferimento

- Buschur M, Aspelin P. Contrast media: history and chemical properties. *Interv Cardiol Clin* 2014; 3(3):333-9.
- Cosgrove D. Ultrasound contrast agents: an overview. *Eur J Radiol* 2006; 60(3):324-30.
- Dooley M, Jarvis B. Iomeprol. *Drugs* 2000; 59(5): 1169-1186.
- Forsberg F, Merton DA, Liu JB, Needleman L, Goldberg BB. Clinical applications of ultrasound contrast agents. *Ultrasonics* 1998; 36(1):695-701.
- 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.
- Meth MJ, Maibach HI. Current understanding of contrast media reactions and implications for clinical management. *Drug Saf* 2006; 29(2):133-41.
- 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.
- 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.
- Spencer CM, Goa KL. Iodixanol. *Drugs* 1996; 52(6): 899-927.

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. La radioattività di questi farmaci 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.

Dati nazionali di consumo e spesa

Nel 2021 la spesa *pro capite* dei radiofarmaci è stata pari a 1,15 euro, registrando un trend di crescita del 7,7% rispetto all'anno precedente, in linea con l'aumento già osservato nel 2020 (Figura 3.12.2a). Il costo medio per giornata di terapia dei radiofarmaci è aumentato di oltre il 50% negli ultimi otto anni, passando da un valore di 299,7 euro nel 2014 a 455,1 euro nel 2021. Analizzandone l'andamento negli anni, tuttavia, si osserva una riduzione nel periodo 2015-2018, pari al 18,8%, a cui ha fatto seguito un aumento di oltre il 70% negli ultimi tre anni. La categoria a maggiore spesa è rappresentata dai radiodiagnostici per la rilevazione dei tumori (0,43 euro *pro capite*), seguiti dai radiofarmaci terapeutici oncologici (0,27 euro). Queste due categorie presentano un andamento opposto, mentre i primi aumentano del 18% rispetto al 2020, i secondi diminuiscono del 12,5%. I radiodiagnostici della tiroide e del sistema nervoso centrale (SNC) mostrano invece un valore di spesa *pro capite* di 0,14 (in riduzione del 4,7%) e 0,20 euro (in aumento del 47,7%) rispettivamente. 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 0,32 euro, seguito dal lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide (0,22 euro, in riduzione del 12,1% rispetto al 2020), 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 0,16 euro (il primo registra una contrazione del 4,4% mentre il secondo è aumentato del 33,3%). 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 49,1%), in aumento rispetto al 2020, è particolarmente evidente considerando la differenza riscontrata tra il valore massimo di spesa *pro capite* registrato in Basilicata, pari a 2,89 euro (+23,8% rispetto al 2020) e quello minimo osservato in Sardegna (0,58 euro), in aumento del 5,5% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.12.2b). Le uniche regioni che mostrano contrazioni della spesa rispetto all'anno precedente sono la Campania, la PA di Trento e l'Emilia Romagna (-19,7%, -11,2%, -10,3% rispettivamente). Le Regioni del Nord (1,15 euro) e quelle del Centro (1,23 euro) osservano una spesa maggiore rispetto a quelle del Sud e Isole (1,10 euro) e un aumento percentuale più alto (+18%).

Figura 3.12.2a Radiofarmaci, andamento temporale 2014-2021 della spesa *pro capite* e del costo medio per giornata di terapia

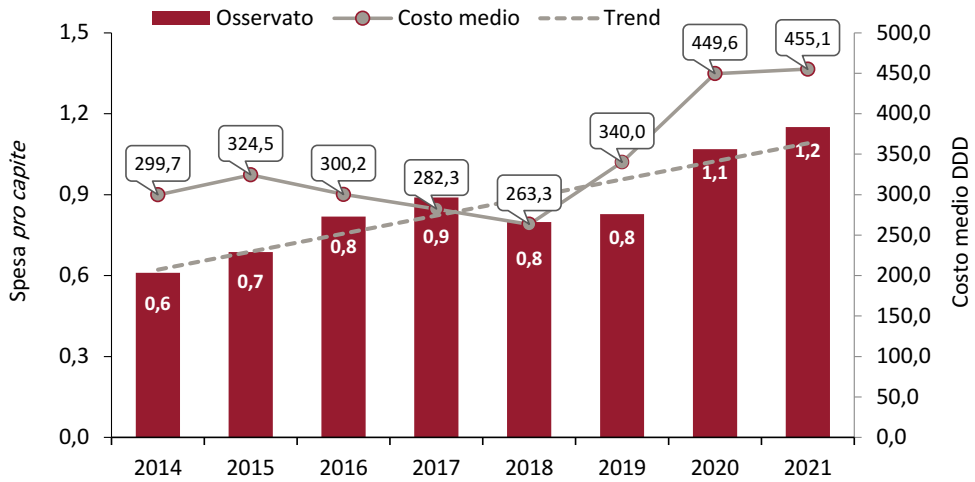


Tabella 3.12.2a Radiofarmaci, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 *ab die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 <i>ab die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Radiodiagnostici per la rilevazione di tumori	0,43	18,8	11,6	0,0	18,0	-0,1	503,37	1,0
Radiofarmaci terapeutici oncologici	0,27	-12,5	78,3	0,0	-7,6	67,7	8966,44	-5,1
Radiodiagnostici del SNC	0,20	37,7	3,8	0,0	33,9	2,1	691,56	3,2
Radiodiagnostici della tiroide	0,14	-4,7	-0,8	0,0	-3,5	17,9	222,59	-0,9
Radiodiagnostici per la rilevazione di infiammazioni ed infezioni	0,03	-1,3	18,0	0,0	37,0	-29,6	12165,79	-27,8
Radiodiagnostici del sistema cardiovascolare	0,02	7,8	-11,2	0,0	14,4	-6,7	128,96	-5,5
Radiofarmaci ad uso terapeutico iodati	0,02	6,8	29,5	0,0	-1,2	84,9	210,80	8,4
Radiodiagnostici del sistema respiratorio	0,01	16,8	14,4	0,0	-18,4	12,3	63,51	43,5
Altri radiodiagnostici	0,01	19,1	-	0,0	-19,5	-	927,81	48,2
Radiodiagnostici del sistema epatico e reticoloendoteliale	0,01	16,2	-15,4	0,0	2,7	-3,7	37,55	13,4
Radiodiagnostici del sistema scheletrico	<0,005	37,2	-	0,0	32,0	-	111,11	4,2
Radiodiagnostici del sistema renale	<0,005	-72,5	-12,4	0,0	-30,0	-13,8	59,98	-60,7
Radiofarmaci ad azione antalgica / antinfiammatoria	<0,005	21,8	-13,3	0,0	-16,4	-7,0	3333,72	46,2
Radiofarmaci	1,15	7,7	9,5	0,0	6,7	3,1	455,13	1,2
fluoro desossiglucosio (18F)	0,32	14,7	11,4	0,0	18,5	0,1	401,07	-2,9
lutezio oxodotretotide (177Lu)	0,22	-12,1	-	0,0	-0,4	-	14141,40	-11,5
iodio ioflupano (123I)	0,16	33,3	2,9	0,0	38,3	3,0	839,38	-3,3
tecnezio pertecnetato (99mTc)	0,13	-4,4	12,9	0,0	-5,6	19,1	331,97	1,6
fluorometilcolina (18F)	0,07	31,5	-	0,0	27,8	-	2407,25	3,1
radio dicloruro (223Ra)	0,05	-14,2	47,3	0,0	-14,2	55,7	3240,30	0,3
sodio ioduro (131I)	0,03	-1,1	160,3	0,0	-0,8	198,6	92,70	-0,1
flutemetamolo (18F)	0,03	>100	-	0,0	>100	-	1219,12	3,9
gallio citrato (67Ga)	0,03	-2,6	-	0,0	-22,6	-	67342,50	26,1
edotretotide	0,02	60,3	-	0,0	-20,6	-	8972,92	102,5

Tabella 3.12.2b Radiofarmaci, andamento regionale della spesa *pro capite*, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021

Regione	2020				2021				Δ % 21-20				CAGR % 14-21			
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD		Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	
Piemonte	0,91	0,0	479,10		1,00	0,0	520,33		10,1	1,6	8,6		6,4	0,1	6,3	
Valle d'Aosta	1,54	0,0	571,85		2,12	0,0	593,54		37,3	32,6	3,8		0,9	-0,9	6,1	
Lombardia	1,12	0,0	575,97		1,17	0,0	591,30		3,9	1,5	2,7		11,4	-0,9	12,4	
PA Bolzano	0,86	0,0	529,90		0,83	0,0	497,86		-3,6	2,9	-6,0		5,0	-2,4	7,5	
PA Trento	0,87	0,0	523,01		0,77	0,0	450,18		-11,2	3,4	-13,9		5,5	6,3	-0,8	
Veneto	0,99	0,0	592,04		1,03	0,0	603,41		3,4	1,8	1,9		6,2	1,7	4,4	
Friuli VG	0,90	0,0	464,04		0,85	0,0	414,13		-6,2	5,4	-10,8		4,4	2,8	1,6	
Liguria	1,07	0,0	426,77		1,03	0,0	407,74		-4,0	0,8	-4,5		2,9	-2,3	5,3	
Emilia R.	1,77	0,0	711,74		1,59	0,0	608,54		-10,3	5,2	-14,5		9,9	-1,3	11,4	
Toscana	1,29	0,0	378,54		1,42	0,0	359,90		10,4	16,4	-4,9		3,5	1,9	1,7	
Umbria	0,60	0,0	254,56		0,71	0,0	311,50		18,3	-3,0	22,4		0,8	5,6	-4,6	
Marche	1,58	0,0	314,60		1,79	0,0	354,29		12,9	0,6	12,6		3,2	-2,7	6,1	
Lazio	0,94	0,0	523,30		1,04	0,0	536,62		11,1	8,6	2,5		19,6	9,4	9,3	
Abruzzo	0,49	0,0	108,38		0,94	0,0	241,17		91,0	-13,9	122,5		5,9	16,7	-9,2	
Molise	0,67	0,0	297,27		0,73	0,0	391,67		9,8	-16,4	31,8		-0,4	-15,7	18,2	
Campania	0,78	0,0	475,91		0,62	0,0	364,93		-19,7	5,0	-23,3		8,3	10,7	-2,1	
Puglia	1,27	0,0	436,99		1,69	0,0	552,71		33,3	5,7	26,5		17,1	1,4	15,5	
Basilicata	2,33	0,0	325,53		2,89	0,0	372,09		23,8	8,6	14,3		11,9	-1,2	13,2	
Calabria	1,48	0,0	565,50		2,07	0,0	655,09		40,0	21,2	15,8		31,1	19,9	9,3	
Sicilia	0,70	0,0	239,73		0,80	0,0	219,02		13,4	24,5	-8,6		18,8	26,1	-5,8	
Sardegna	0,55	0,0	306,39		0,58	0,0	317,40		5,5	2,1	3,6		-6,4	0,4	-6,7	
Italia	1,07	0,0	449,58		1,15	0,0	455,13		7,7	6,7	1,2		9,5	3,1	6,1	
Nord	1,15	0,0	573,20		1,15	0,0	560,80		0,1	2,6	-2,2		8,3	-0,5	8,8	
Centro	1,11	0,0	399,60		1,23	0,0	409,67		11,4	9,0	2,5		7,6	2,5	5,0	
Sud e Isole	0,93	0,0	347,67		1,10	0,0	377,19		18,5	9,5	8,5		13,1	8,8	4,0	

Key message

- Un **radiofarmaco** è un medicinale costituito dalla combinazione dell'isotopo radioattivo, responsabile dell'attività diagnostica e/o terapeutica e di un composto che determina le proprietà biologiche della molecola, e dunque, può includere uno o più radionuclidi
- Nel 2021 la **spesa pro capite dei radiofarmaci** è stata pari a 1,15 euro, confermando un trend di crescita del 7,7% rispetto all'anno precedente, già evidenziato nel 2019, dopo anni di ampia variabilità. Questo dato sembrerebbe essere determinato da un aumento del costo medio per giornata di terapia, che negli ultimi otto anni è aumentato di oltre il 50% ma che può essere influenzato dalla presenza di alcune specialità medicinali in classe Cnn.
- Le categorie dei farmaci radiodiagnostici e dei radiofarmaci terapeutici oncologici sono tra quelle a maggior spesa, rappresentativi delle categorie sono rispettivamente i **principi attivi fluorodesossiglucosio (¹⁸F) e lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotredite** che presentano i valori maggiori di spesa *pro capite*; tuttavia per il primo si rileva un aumento di quasi il 15% rispetto al 2020 mentre il secondo registra una riduzione di oltre il 12%
- La profonda **variabilità regionale** (CV 49,1%), in aumento rispetto al 2020, è particolarmente evidente considerando la differenza riscontrata tra il valore massimo di spesa *pro capite* registrato in Basilicata, pari a 2,89 euro (+23,8% rispetto al 2020) e quello minimo osservato in Sardegna (0,58 euro), in aumento del 5,5% rispetto all'anno precedente

Bibliografia di riferimento

- Brugarolas P. et al. Fifty years of radiopharmaceuticals. J Nucl Med Technol 2020; 48(Suppl 1): 34S-39S.
- 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.
- 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.
- 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.
- Vermeulen K, Vandamme M, Bormans G, Cleeren F. Design and challenges of radiopharmaceuticals. Semin Nucl Med 2019; 49(5):339-56.

3.13 Farmaci dermatologici

Nel 2021 i farmaci dermatologici risultano la tredicesima categoria terapeutica a maggior spesa pubblica, con un valore pari a 199,2 milioni di euro, corrispondente allo 0,8% della spesa pubblica totale (Box Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa *pro capite* complessiva per questi farmaci è di 3,35 euro, in netto aumento rispetto all'anno precedente (+32,2%) e distribuita in modo simile tra l'assistenza farmaceutica convenzionata (1,32 euro *pro capite*, in aumento del 5,2% rispetto all'anno precedente) e le strutture sanitarie pubbliche (2,03 euro) che mostrano un significativo incremento rispetto al 2020 (+58,5%) (Tabella 3.1).

I consumi totali di questa categoria sono stati pari a 13,9 DDD/1000 abitanti *die*, in contrazione del 5,5% rispetto al 2020 soprattutto nell'ambito delle strutture pubbliche (-11,7%; Tabella 3.2), mentre per l'assistenza farmaceutica convenzionata si registrano aumenti dei consumi (+8,1%).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere, comprendente farmaceutica convenzionata e distribuzione per conto, evidenzia un incremento di prevalenza d'uso e di consumo dei farmaci dermatologici, a partire dai 15 anni per entrambi i generi. In particolare nei maschi ultra 75enni, si raggiunge una prevalenza di circa il 3,6% negli e un consumo di 192,7 DDD/1000 abitanti *die*. Nelle donne si osserva al contrario 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 2,2%. La spesa *pro capite* sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il valore massimo di 2,3 euro *pro capite* negli ultra 65enni (3,2 euro negli uomini e 1,6 euro nelle donne).

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa *pro capite* (1,32 euro) è in aumento del 4,5%. Tale andamento è stato determinato principalmente da un incremento delle dosi prescritte (+7,1%) e da uno spostamento verso specialità a costo minore (effetto mix:

-2,4%). La categoria che maggiormente incide sulla spesa farmaceutica convenzionata è rappresentata dagli altri antipsoriasici per uso topico (0,89 euro *pro capite*) (Tabella 3.9). Il farmaco a maggiore spesa e consumo è l'associazione calcipotriolo/betametasona, che rappresenta circa il 65% della spesa lorda della categoria e il 48% dei consumi (Tabella 3.10), in aumento del 4,2% rispetto al 2020. L'isotretinoina, farmaco indicato per il trattamento dell'acne grave nei pazienti resistenti sia agli antibatterici sistemici che alla terapia topica, è in aumento del 25% rispetto all'anno precedente sia in termini di spesa che di consumo.

Nell'ambito dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche si registra un forte incremento della spesa (oltre il 50%) e un decremento dei consumi (-12,6%) (Tabella 3.18), a fronte di uno spostamento significativo (effetto mix: +91,1%) verso farmaci più costosi. Il principio attivo a maggior spesa è il dupilumab (1,61 euro *pro capite*), 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. Tale

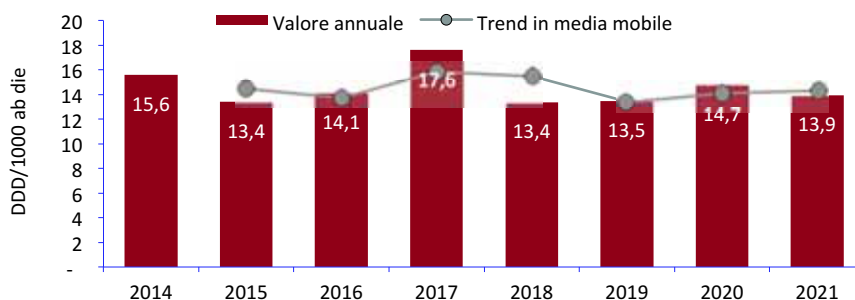
farmaco rappresenta l'80% del totale dell'intera categoria ed è in aumento di oltre il 90% rispetto al 2020 in termini di spesa e del 111% in termini di DDD, ciò potrebbe essere attribuito all'estensione dell'indicazione di tale farmaco per il trattamento di poliposi nasale a partire da dicembre 2020. Il costo medio per giornata di terapia di 29,01 euro è il più elevato della categoria. Il sodio ipoclorito è invece il principio attivo che registra i maggiori livelli di consumo (2,4 DDD/1000 ab *die*) (Tabella 3.19).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

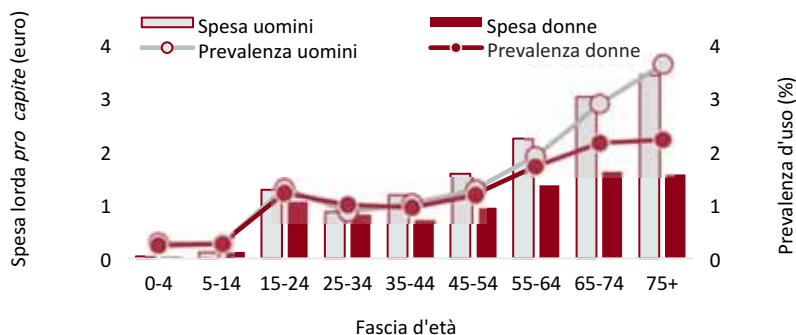
Dermatologici

Spesa pubblica* in milioni di euro (% sul totale)	199,2	(0,8)
Δ % 2021-2020		32,0
Range regionale spesa lorda <i>pro capite</i> :	2,6	4,8
DDD/1000 ab die* (% sul totale)	13,9	(1,1)
Δ % 2021-2020		-5,5
Range regionale DDD/1000 ab die:	9,2	22,3

* 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 2021 (Figura e Tabella)



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

3.14 Farmaci utilizzati nei pazienti in condizioni critiche

Inquadrimento generale

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 2021, 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 consumo e spesa

L'utilizzo di farmaci generalmente impiegati nei pazienti in condizioni critiche si è attestato nel 2021 a 97,3 confezioni ogni 10.000 abitanti *die* con un aumento del 12,8 % rispetto all'anno precedente e una variazione media annuale nel periodo 2014-2021 dell'8%. La spesa *pro capite* ha fatto invece osservare una diminuzione del 2,4% rispetto al 2020, attestandosi a un valore di 7,31 euro e mantenendo un tasso di crescita medio annuale dal 2014 al 2021 sostanzialmente stabile (CAGR 14-21: 0,7%). Il costo medio per confezione è stato di 2,06 euro, in contrazione del 13,2% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.14a).

Analizzando l'andamento mensile degli ultimi tre anni (Figura 3.14a) emerge che nei mesi corrispondenti al picco di infezioni da SARS-CoV-2 per gli anni 2020 e 2021 (marzo-aprile e novembre-dicembre) nel 2021, vi è un incremento consistente nel consumo (in confezioni per 10.000 ab *die*) per i mesi di marzo-aprile, pari al 26,0%, in confronto agli stessi mesi del 2020, mentre in corrispondenza del secondo picco di infezioni si osserva una riduzione dei consumi, pari al 23,3%, a confermare una minore incidenza di ricoveri in area critica per COVID-19 grazie agli effetti protettivi dei vaccini, che in quel periodo avevano raggiunto la copertura di circa l'80% della popolazione per il ciclo completo e poco meno del 30% per la dose booster (ISS, 2021).

Come atteso in base al numero di ricoveri registrato nelle terapie intensive italiane, vi è stato un utilizzo molto elevato di ossigeno con 83,2 confezioni per 10.000 ab *die*, che, da solo, rappresenta circa il 59% della spesa e l'85% dei consumi totali, in aumento rispettivamente dell'2,2% e del 16,2% rispetto all'anno precedente. Sono stati osservati importanti riduzioni nell'utilizzo di diversi farmaci iniettivi tra cui: curari (-39,8%), acido ascorbico (-31,4%), cortisonici (-25,6%), anestetici generali (-21,5%) e antitrombotici (-18,8%) (Tabella 3.14a). Altri prodotti iniettivi come gli stimolanti cardiaci (+32,1%), anestetici locali (+18%), antidoti (+15,4%), antiemetici (+9,5%) e FANS (+5,8%) fanno, al contrario, rilevare

un incremento del consumo. Nel dettaglio, il farmaco che ha riportato il maggior aumento sia di spesa che di consumo rispetto all'anno precedente è il sugammadex (+20,3% spesa *pro capite*, +22,9 confezioni per 10.000 ab *die*), farmaco utilizzato per antagonizzare il blocco neuromuscolare indotto da rocuronio nelle procedure operatorie (Tabella 3.14a).

A livello nazionale si registra un aumento dei consumi (+12,8%) accompagnato però da una riduzione della spesa e del costo medio per confezione (-2,4% e -13,2%) rispetto all'anno precedente (Tabella 3.14b). Le Regioni del Nord hanno registrato un consumo pari a 94,5 confezioni ogni 10.000 abitanti *die*, risultando poco al di sotto della media nazionale (circa -3%). Le Regioni del Centro invece hanno fatto registrare i consumi più alti con 105,6 confezioni per 10.000 ab *die*, in aumento del 20,3% rispetto allo scorso anno e del 8,5% rispetto alla media nazionale. Anche le regioni del Sud hanno registrato un aumento dei consumi rispetto al 2020 del 26,7% con 96,3 confezioni per 10.000 ab *die*, rimanendo comunque al di sotto della media nazionale (Tabella 3.14b). Rispetto all'anno precedente, le Regioni del Nord e del Centro hanno, di contro, mostrato una riduzione della spesa *pro capite* e del costo medio per confezione (Nord: -8,3% e -9,7%, Centro -1,4% e -17,8%), mentre nelle regioni del Sud si osserva un leggero aumento della spesa (+3,6%) e una riduzione consistente del costo medio per confezione rispetto allo scorso anno (-18%).

In particolare solo per Valle d'Aosta, Lombardia e Liguria, la riduzione della spesa si accompagna a quella dei consumi; mentre per Piemonte, PA Bolzano, PA Trento, Veneto, Toscana, Puglia e Basilicata si nota un aumento dei consumi accompagnato però da una riduzione della spesa più o meno contenuta. In Friuli VG, Emilia Romagna, Umbria, Marche, Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Calabria, Sicilia e Sardegna si registra un aumento sia della spesa che dei consumi. In quasi tutte le regioni, tranne Lombardia e Liguria, si riscontra una riduzione più o meno consistente del costo medio per confezione rispetto all'anno precedente.

Figura 3.14.a Farmaci utilizzati nei pazienti in condizioni critiche, andamento mensile delle confezioni per 10.000 abitanti *die*: confronto 2021-2019

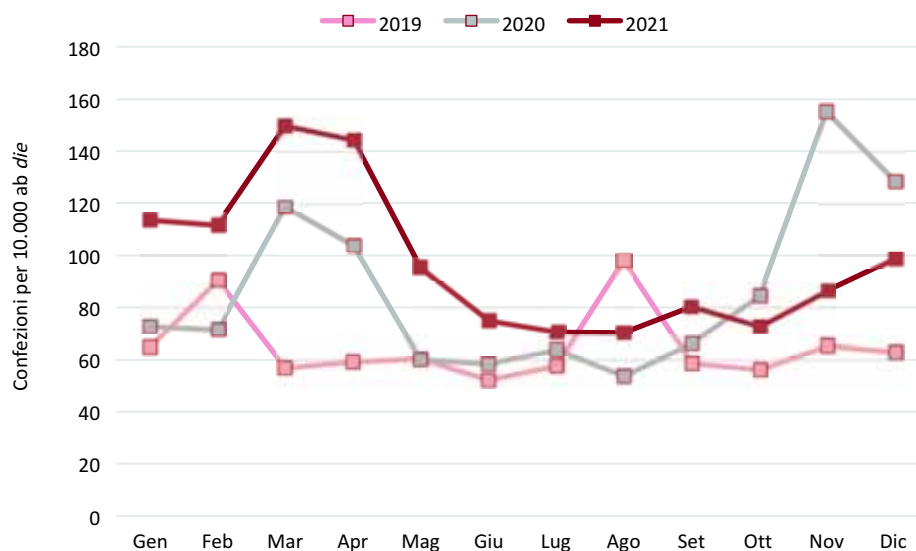


Tabella 3.14a Farmaci utilizzati nei pazienti in condizioni critiche, spesa *pro capite* e consumo (confezioni per 10.000 abitanti *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Confezioni per 10.000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio per confezione	Δ % 21-20
Ossigeno	4,31	2,2	-1,2	83,2	16,2	10,2	1,42	-11,8
Antidoti iniettivi	0,93	22,3	21,8	0,3	15,4	-1,7	89,87	6,3
Anestetici generali iniettivi	0,50	-13,9	-3,0	1,2	-21,5	2,5	11,32	10,0
Antiemorragici iniettivi	0,28	6,5	8,4	0,4	-12,8	-8,2	19,29	22,5
Stimolanti cardiaci iniettivi	0,26	-2,6	14,1	2,4	32,1	7,5	2,92	-26,1
Trombolitici iniettivi	0,25	-7,8	0,6	0,1	-18,8	2,6	64,97	13,9
Cortisonici iniettivi	0,19	-14,3	-4,4	2,4	-25,6	-6,3	2,16	15,5
Ipnotici e sedativi iniettivi	0,19	-35,7	33,2	0,5	-10,0	5,2	10,05	-28,4
Curari iniettivi	0,15	-56,6	4,5	0,3	-39,8	4,7	14,30	-27,7
Anestetici locali iniettivi	0,08	3,7	-14,0	1,5	18,0	-1,9	1,41	-11,9
Antiemetici iniettivi	0,07	-17,2	-12,3	1,7	9,5	8,7	1,15	-24,2
Fans iniettivi	0,04	0,1	-7,5	1,2	5,8	-4,8	0,82	-5,1
Terapia del dolore iniettivi	0,03	-7,7	-1,9	1,5	2,2	-2,8	0,62	-9,4
Ansiolitici iniettivi	0,03	-6,9	6,4	0,2	-10,8	-1,8	4,17	4,6
Acido ascorbico iniettivo	0,01	-38,0	8,6	0,3	-31,4	31,9	0,47	-9,3
Xantine iniettive	<0,005	-36,3	-12,5	<0,05	-41,8	-14,9	1,03	9,8
Mucolitici iniettivi	<0,005	-21,8	-22,6	<0,05	-26,4	-24,6	3,82	6,4
Acetilcisteina iniettiva	<0,005	>100	>100	<0,05	>100	>100	2,13	-2,7
Farmaci per condizioni critiche	7,31	-2,4	0,7	97,3	12,8	8,0	2,06	-13,2
ossigeno	4,31	2,2	-1,2	83,2	16,2	10,2	1,42	-11,8
sugammadex	0,80	20,3	23,5	<0,05	22,9	23,0	813,89	-1,9
alfa 1 antitripsina umana	0,24	12,0	16,3	<0,05	13,8	17,3	246,78	-1,3
alteplasi	0,18	11,0	12,5	<0,05	12,3	13,1	313,83	-0,9
propofol	0,17	-28,4	4,4	0,5	-28,8	2,1	9,38	0,7
dexmedetomidina	0,13	-36,9	-	<0,05	-20,7	58,9	151,51	-20,1
levosimendan	0,13	-7,4	-	<0,05	13,0	13,2	582,08	-17,8
sevoflurano	0,13	0,4	-9,6	<0,05	13,1	-7,0	96,55	-11,0
metilprednisolone	0,11	-9,5	-4,3	1,2	-16,1	-5,0	2,42	8,2
rocuronio	0,08	-22,4	18,0	0,2	-36,0	25,1	12,59	21,6

Tabella 3.14b Farmaci utilizzati nei pazienti in condizioni critiche, andamento regionale della spesa, del consumo (confezioni per 10.000 abitanti *die*) su popolazione pesata: confronto 2020-2021

Regione	Spesa <i>pro capite</i>			Confezioni per 10.000 ab <i>die</i>			Costo medio per confezione		
	2020	2021	Δ % 21-20	2020	2021	Δ % 21-20	2020	2021	Δ % 21-20
Piemonte	8,12	8,03	-1,0	103,2	104,3	1,0	2,15	2,11	-1,7
Valle d'Aosta	10,79	10,25	-5,0	287,4	275,8	-4,0	1,03	1,02	-0,7
Lombardia	6,55	6,02	-8,0	102,0	93,9	-7,9	1,75	1,76	0,2
PA Bolzano	7,17	6,91	-3,7	58,8	71,0	20,7	3,33	2,66	-20,0
PA Trento	4,98	4,11	-17,4	60,7	60,8	0,3	2,24	1,85	-17,4
Veneto	7,39	5,25	-28,9	77,5	83,0	7,1	2,61	1,74	-33,4
Friuli VG	5,77	6,10	5,8	80,1	101,4	26,6	1,97	1,65	-16,2
Liguria	6,00	5,70	-5,0	97,0	90,1	-7,1	1,69	1,73	2,5
Emilia R.	6,92	7,08	2,2	82,9	99,5	20,0	2,28	1,95	-14,5
Toscana	6,84	6,21	-9,2	106,9	127,1	18,9	1,75	1,34	-23,5
Umbria	5,82	6,45	10,9	84,9	104,6	23,3	1,87	1,69	-9,8
Marche	7,00	7,05	0,8	124,5	148,4	19,2	1,54	1,30	-15,2
Lazio	5,80	5,94	2,3	65,1	79,4	22,0	2,44	2,05	-15,9
Abruzzo	8,27	9,17	10,8	95,1	112,4	18,2	2,38	2,24	-5,9
Molise	8,38	9,52	13,6	86,9	121,8	40,3	2,64	2,14	-18,8
Campania	7,39	7,73	4,6	73,4	93,6	27,5	2,75	2,26	-17,8
Puglia	10,69	9,52	-10,9	85,4	112,2	31,5	3,42	2,32	-32,1
Basilicata	8,85	8,79	-0,7	82,7	98,9	19,7	2,92	2,43	-16,8
Calabria	9,28	9,82	5,8	69,0	87,6	26,9	3,67	3,07	-16,4
Sicilia	9,75	11,08	13,6	73,1	93,0	27,1	3,64	3,26	-10,4
Sardegna	8,85	9,01	1,8	58,8	67,8	15,2	4,11	3,64	-11,4
Italia	7,50	7,31	-2,4	86,3	97,3	12,8	2,37	2,06	-13,2
Nord	6,94	6,36	-8,3	92,8	94,5	1,8	2,04	1,85	-9,7
Centro	6,29	6,21	-1,4	87,8	105,6	20,3	1,96	1,61	-17,8
Sud e Isole	9,03	9,36	3,6	76,0	96,3	26,7	3,25	2,66	-18,0

Key message

- L'utilizzo di farmaci nei pazienti in condizioni critiche si è attestato nel 2021 a 97,3 confezioni ogni 10.000 abitanti *die* con un aumento di circa il 12,8% rispetto al 2020 accompagnato da una riduzione della spesa (-2,4%) e del costo medio per confezione (-13,2%).
- 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 59% della spesa e l'85% dei consumi totali, in aumento rispettivamente dell'2,2% e del 16,2% rispetto all'anno precedente. Forti riduzioni dei consumi sono stati osservati anche per diversi **farmaci iniettivi**, tra cui curari, cortisonici, anestetici generali e antitrombotici; mentre importanti aumenti si sono verificati in particolare per gli stimolanti cardiaci.
- A livello regionale si registra, quasi ovunque, la riduzione del costo medio per confezione. Solo in tre regioni si registra sia una riduzione della spesa che dei consumi (Valle d'Aosta, Lombardia e Liguria). In altre regioni si registra una riduzione della spesa ma un aumento dei consumi (Piemonte, PA Bolzano, PA Trento, Veneto, Toscana, Puglia e Basilicata) mentre nella maggior parte si registra un aumento dei consumi e della spesa. In generale le regioni del Nord fanno registrare le riduzioni più consistenti per spesa *pro capite* (-8,3%), e costo medio per confezioni (-9,7%), con un debole incremento del consumo (+1,8% in confezioni per 10.000 ab *die*). Nelle regioni del Centro e del Sud invece si registrano importanti aumenti dei consumi, rispettivamente del 20,3% e del 26,7%, accompagnati da una consistente riduzione del costo medio per confezione (rispettivamente -17,8% e -18%) e da minime variazioni della spesa *pro capite* (rispettivamente -1,4% e 3,6%).

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.
- Task force COVID-19 del Dipartimento Malattie Infettive e Servizio di Informatica, Istituto Superiore di Sanità. *Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale: 21 dicembre 2021*

3.15 Farmaci utilizzabili nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19

Inquadramento generale

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 del 2021.

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), distinguendo quelli che, in base alle linee guida di AIFA, rappresentano lo standard di cura (in verde), da quelli non raccomandati nella pratica clinica (in rosso) e quelli utilizzabili sono in casi selezionati (in giallo) (dato aggiornato all'11 luglio 2022).

Dati nazionali di consumo e spesa

Il trend di utilizzo dei farmaci nell'ambito del trattamento dei pazienti affetti da COVID-19 è aumentato negli ultimi otto anni, attestandosi nel 2021 a 12,0 DDD/1000 abitanti *die*, sebbene si segnali un calo del 5% rispetto al 2020. La spesa *pro capite* complessiva per questi farmaci è stata pari a 10,4 euro, registrando un incremento del 23,4% rispetto all'anno precedente, con un tasso di crescita medio annuo (CAGR) dello 0,2%. Il costo medio per giornata di terapia è aumentato nell'ultimo anno del 30,3%, passando dal valore di 1,82 euro del 2020 a 2,38 euro del 2021 (Figura 3.15a e Tabella 3.15a).

L'antivirale ad azione diretta remdesivir, il primo farmaco antivirale ad aver ottenuto l'autorizzazione condizionata dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per il trattamento della malattia da COVID-19 negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare, rappresenta quasi il 22% della spesa *pro capite* dei farmaci utilizzabili nell'ambito del COVID-19, con un valore di 2,25 euro, in forte aumento rispetto al 2020 (+157,9%), sebbene il medio per DDD, pari a 374,41 euro, si sia ridotto dell'1,3%.

Le eparine a basso peso molecolare rappresentano quasi la metà dei consumi dei farmaci utilizzabili nell'ambito del COVID-19, con un valore di 6,2 DDD/1000 abitanti *die*, risultando seconda come voce di spesa *pro capite*, pari a 1,92 euro, in aumento rispetto al 2020 del 10,2%, attribuibile a un aumento del 21,8% del costo medio per giornata di terapia, sebbene questo si attesti su valori molto bassi (0,85 euro).

Dopo le eparine, seguono tra i farmaci a maggior consumo gli antipiretici iniettivi e i farmaci cortisonici non iniettivi, con consumi pari rispettivamente a 3,1 DDD/1000 abitanti *die* (+20,7% rispetto al 2020) e 1,1 DDD/1000 *abitanti die* (-12,5% rispetto al 2020) (Tabella 3.15a).

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.

Tutti gli inibitori della Janus chinasi segnano un aumento dei consumi (ruxolitinib +14,8%; baricitinib +14,9%; tofacitinib +32,6%) con una spesa *pro capite* complessiva pari a 2,82 euro, mentre i consumi degli anticorpi monoclonali restano invariati, ad eccezione dell'anticorpo monoclonale umano anti-interleuchina 1 beta, canakinumab, che mostra un incremento di tutti gli indicatori considerati (spesa +12,1%, DDD +1,8%, costo medio DDD +10,4%) e del tocilizumab, che ha registrato un incremento delle DDD pari al 5,7% (Tabella 3.15a).

L'associazione lopinavir/ritonavir (spesa -88,4%; DDD -86,8%) e l'associazione darunavir/cobicistat (spesa -22,1%; DDD -21,9%), il cui uso off-label nelle prime fasi dell'epidemia era stato consentito in alternativa a lopinavir/ritonavir, hanno fatto rilevare significative riduzioni di spesa e consumi in seguito alla sospensione da parte di AIFA, alla luce delle evidenze di letteratura, dell'autorizzazione all'utilizzo off-label del farmaco al di fuori degli studi clinici.

Anche l'azitromicina, antibiotico appartenente alla classe dei macrolidi, registra una forte contrazione degli indicatori (spesa -67,4%; DDD -73,5%) rispetto al 2020, che potrebbe essere spiegata dall'eccessivo ed indiscriminato utilizzo di questo antibiotico nelle fasi iniziali della pandemia; successivamente, una maggiore appropriatezza terapeutica ha portato ad una riduzione dei consumi. AIFA ha scoraggiato fortemente l'uso dell'azitromicina per il COVID; come ampiamente dimostrato da numerosi e ben condotti studi clinici pubblicati sulle migliori riviste internazionali, non vi è alcuna evidenza che l'utilizzo dell'azitromicina abbia un effetto protettivo sulla evoluzione di COVID-19, né in termini di riduzione della trasmissione, né dei tempi di guarigione, o della mortalità.

Anche il consumo e spesa dell'idrossiclorochina appaiono del tutto trascurabili nel corso del 2021. È utile ricordare che le evidenze che si sono progressivamente accumulate, 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.

A livello regionale si riscontra una marcata variabilità nei consumi, con Emilia Romagna ed Umbria che hanno un consumo tre volte superiore rispetto alla Puglia e Lazio (23,2 e 19,3 vs 6,2 e 6,5 DDD). In dodici regioni si osserva una riduzione dei consumi, mentre per le altre Regioni vi sono aumenti più o meno marcati (da +6,8% in Friuli VG a +67,1% in

Sardegna). Complessivamente, a livello nazionale si osserva una riduzione dei consumi (-5,0%) e un incremento di spesa (+23,4%) e costo medio per giornata di terapia (+30,3%). Al Nord (14,4 DDD) si utilizzano più dosi rispetto al Centro (11,2 DDD) e al Sud (9,1 DDD). Le Regioni con più alto costo medio per giornata di terapia, sono la Puglia e la Calabria (4,53 e 4,0 euro), quasi tre volte superiore al costo registrato nella PA di Bolzano (1,52 euro) (Tabella 3.15b).

Figura 3.15a Farmaci utilizzabili nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

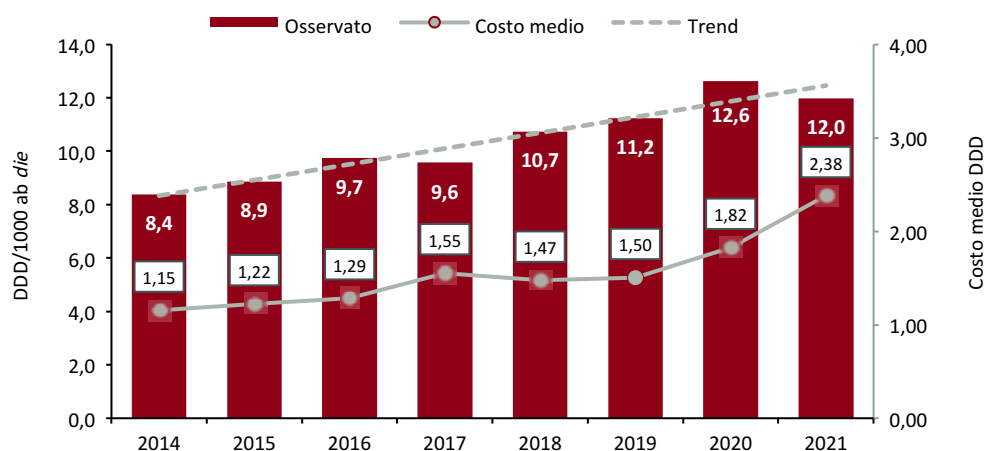


Tabella 3.15a Farmaci utilizzabili nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 abitanti *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

Sottogruppi e sostanze*	Spesa <i>pro capite</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/1000 ab <i>die</i>	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio per DDD	Δ % 21-20
Remdesivir*	2,25	157,9	-	<0,05	161,9	-	374,71	-1,3
EBPM	1,92	10,2	0,0	6,2	-9,2	0,0	0,85	21,8
Ruxolitinib	1,87	15,9	1,0	<0,05	14,8	1,1	110,85	1,2
Tocilizumab	1,02	4,9	0,1	0,1	5,7	0,2	25,46	-0,5
Canakinumab	0,98	12,1	0,4	<0,05	1,8	0,4	157,13	10,4
Baricitinib	0,69	14,9	-	0,1	14,9	-	27,66	0,3
Darunavir/cobicistat	0,41	-22,1	-	0,1	-21,9	-	12,25	0,0
Fondaparinux	0,30	27,1	0,1	0,5	17,4	0,1	1,56	8,6
Tofacitinib	0,26	22,0	-	<0,05	32,6	-	21,35	-7,7
Sarilumab	0,16	-0,2	-	<0,05	0,5	-	26,36	-0,4
Cortisonici non iniettivi	0,15	7,8	0,1	1,1	-12,5	0,0	0,39	23,5
Eparina ed eparinoidi	0,13	-1,4	-0,1	0,3	-12,0	-0,1	1,12	12,3
Anakinra	0,12	6,9	0,1	<0,05	7,4	0,1	28,19	-0,2
Antipiretici iniettivi	0,09	-6,9	-0,1	3,1	20,7	0,5	0,08	-22,7
Antipiretici non iniettivi	0,02	-10,7	0,0	0,4	-9,4	0,0	0,17	-1,2
Azitromicina	0,02	-67,4	0,0	0,1	-73,5	0,0	0,73	23,1
Lopinavir/ritonavir	<0,005	-88,4	-0,5	<0,05	-86,8	-0,4	4,49	-12,4
Colchicina	<0,005	-47,1	0,1	<0,05	-48,5	0,1	0,09	3,1
Idrossiclorochina	<0,005	0,0	-1,0	<0,05	0,0	-1,0	0,35	66,6
Farmaci utilizzabili nel COVID-19	10,40	23,4	0,2	12,0	-5,0	0,1	2,38	30,3

Nota: verde=standard di cura; giallo=utilizzabile in casi selezionati; rosso=non raccomandato nella pratica clinica in base alle linee di indirizzo AIFA (dato aggiornato all'11 luglio 2022).

* Per remdesivir i dati completi di spesa e consumo sono tracciati parzialmente nei flussi utilizzati nel presente Rapporto.

Tabella 3.15b Farmaci utilizzabili nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19, andamento regionale della spesa, del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) e del costo medio per giornata di terapia: confronto 2021-2020

Regione	Spesa <i>pro capite</i>			DDD/1000 ab <i>die</i>			Costo medio per DDD		
	2020	2021	Δ % 21-20	2020	2021	Δ % 21-20	2020	2021	Δ % 21-20
Piemonte	9,35	10,09	8,0	17,2	13,1	-23,5	1,49	2,10	41,6
Valle d'Aosta	7,23	11,23	55,4	19,1	11,6	-39,3	1,04	2,66	156,9
Lombardia	6,11	7,57	23,9	10,1	9,0	-10,9	1,65	2,30	39,4
PA Bolzano	7,87	7,42	-5,8	16,2	13,4	-17,7	1,32	1,52	14,8
PA Trento	8,47	9,38	10,8	17,8	14,8	-16,8	1,30	1,74	33,5
Veneto	8,68	10,17	17,1	21,2	19,0	-10,2	1,12	1,47	30,9
Friuli VG	8,24	9,46	14,7	10,6	11,4	6,8	2,11	2,28	7,7
Liguria	10,76	12,99	20,8	19,9	14,2	-28,8	1,47	2,51	70,2
Emilia R.	10,46	14,32	36,9	19,4	23,2	19,7	1,47	1,69	14,7
Toscana	11,94	12,68	6,2	17,7	14,0	-21,1	1,84	2,49	35,0
Umbria	10,74	14,74	37,3	18,0	19,3	7,1	1,63	2,09	28,6
Marche	9,80	13,49	37,7	16,9	16,8	-0,7	1,58	2,20	39,0
Lazio	6,66	9,46	42,0	7,0	6,5	-7,1	2,60	3,98	53,3
Abruzzo	8,36	11,69	39,8	8,9	10,0	12,9	2,57	3,19	24,2
Molise	10,92	10,05	-8,0	8,6	11,0	27,4	3,46	2,50	-27,6
Campania	8,71	10,25	17,6	9,7	8,8	-10,0	2,44	3,20	31,1
Puglia	8,14	10,24	25,7	6,2	6,2	-0,6	3,58	4,53	26,8
Basilicata	8,43	12,58	49,2	13,8	15,0	8,5	1,66	2,30	38,0
Calabria	8,74	11,08	26,8	7,1	7,6	7,0	3,36	4,00	18,9
Sicilia	7,70	10,10	31,1	7,2	7,8	9,3	2,94	3,53	20,2
Sardegna	7,82	9,39	20,1	11,1	18,6	67,1	1,92	1,38	-27,9
Italia	8,43	10,40	23,4	12,6	12,0	-5,0	1,82	2,38	30,3
Nord	8,24	9,98	21,1	15,6	14,4	-8,1	1,44	1,91	32,1
Centro	9,08	11,42	25,8	12,6	11,2	-10,8	1,97	2,79	41,5
Sud e Isole	8,29	10,37	25,2	8,3	9,1	8,6	2,72	3,14	15,6

Key message

- Nel 2021 il consumo dei farmaci utilizzabili nell'ambito del trattamento della malattia da COVID-19 è attestato a 12 DDD/1000 abitanti *die* (-5,0% in confronto al 2020), con un **costo medio per giornata di terapia che risulta aumentato del 33,3%**.
- Le **eparine a basso peso molecolare** rappresentano quasi la metà dei consumi dei farmaci utilizzabili nell'ambito del COVID-19, con un valore di 6,2 DDD/1000 abitanti *die*, e circa il 27% della spesa (1,92 euro *pro capite*), sebbene con un costo medio per dose di terapia molto basso (0,85 euro).
- L'antivirale ad azione diretta remdesivir, il primo farmaco antivirale ad aver ottenuto l'autorizzazione dall'EMA con indicazione specifica per il trattamento della malattia da coronavirus 2019, rappresenta quasi il 22% della spesa *pro capite* dei farmaci utilizzabili nell'ambito del COVID-19, con un valore di 2,25 euro, in forte aumento rispetto al 2020 (+157,9%).
- A livello regionale si riscontra una marcata variabilità nei consumi, con Emilia Romagna ed Umbria che hanno un consumo tre volte superiore rispetto alla Puglia e Lazio (23,2 e 19,3 vs 6,2 e 6,5 DDD). In dodici regioni si osserva una riduzione dei consumi, mentre per le altre Regioni vi sono aumenti più o meno marcati (da +6,8% in Friuli VG a +67,1% in Sardegna).

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/Corticoster-oidi_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

**L'uso dei
Farmaci
in Italia**

Rapporto Nazionale
Anno 2021

4.1 Registri di monitoraggio dei farmaci

I Registri di monitoraggio AIFA costituiscono un sistema informativo che attraverso una piattaforma *web-based* gestiscono la prescrizione e la dispensazione dei medicinali rimborsati dal SSN, in linea con le indicazioni autorizzate dall'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e nei limiti individuati e fissati dalle Commissioni consultive dell'Agencia (Commissione Tecnico-Scientifica - CTS e il Comitato Prezzi e Rimborso - CPR). Pertanto, i registri AIFA garantiscono il controllo dell'appropriatezza d'uso di medicinali in ossequio ai vincoli, sia di carattere regolatorio che derivano dalla sua autorizzazione, sia in relazione 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 sulla 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 stanziato 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 una serie di diverse tipologie di monitoraggio. 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**). Invece, con modalità più semplici, si aggiungono poi i **Piani Terapeutici web-based** (PT web-based), che focalizzano la loro attenzione sugli aspetti inerenti alla prescrizione del medicinale e i suoi criteri di eleggibilità, oltre che, in alcuni casi, l'eventuale valutazione e rivalutazione dei risultati del trattamento. Infine, 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 appunto nettamente semplificato rispetto ai PT web-based, o ai registri propriamente detti, essendo finalizzato a 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 DL 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; L. 302/2018) 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 (DM del 9 ottobre 2015 pubblicato in G.U. n. 264 del 12-11-2015 "Rimborso alle Regioni per l'acquisto dei farmaci innovativi" e DM del 16 febbraio 2018 pubblicato in G.U. n. 81 del 7-4-2018 "Modalità operative di erogazione delle risorse stanziare a titolo di concorso al rimborso per l'acquisto dei medicinali innovativi e oncologici innovativi") e 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 responsabilità nel coordinamento delle proprie 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 i 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 – Aziende Farmaceutiche. Tale rete comprende circa 1.536 strutture sanitarie attive (con almeno un trattamento avviato nel 2021), in tutte e 21 le Regioni e province autonome italiane, 44 responsabili regionali, 866 Direttori Sanitari, 37.184 medici registrati sulla piattaforma e 2.124 farmacisti (Figura 4.1.1). A questo network concorrono anche 73 Aziende Farmaceutiche titolari di almeno un Registro di monitoraggio gestito dalla piattaforma AIFA. Le Aziende Farmaceutiche, inoltre, interagiscono con le singole 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 2021



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 ed è 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 sia di dati clinico-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 finalizzata allo scopo per le quali sono state approvate 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 2021, erano disponibili online 162 registri (intesi come singole entità informatiche attive nel corso del 2021) (Tabella 4.1.1). In particolare, durante l'anno sono stati rilasciati online 24 nuovi registri, 13 registri sono stati modificati o sono confluiti in nuovi registri, attraverso l'aggiunta di una nuova indicazione o con l'estensione di una indicazione già monitorata e 25 registri sono stati chiusi.

In ogni caso l'elenco aggiornato in tempo reale di tutti i registri dei medicinali soggetti a monitoraggio attivi e chiusi è disponibile al seguente link:

<http://www.aifa.gov.it/content/lista-aggiornata-dei-registri-e-dei-piani-terapeutici-web-based>.

Dati relativi ai Registri di monitoraggio

Tabella 4.1.1 Dati di sintesi dei Registri di monitoraggio presenti nella piattaforma web: trend cumulativo 2019-2021

	N.			Δ % 21-20
	2019	da 2019 a2021	2021	
Registri*	166	166	162	-2,40
PT web based*	14	13	14	7,70
Trattamenti	2.735.876	3.217.598	3.787.682	17,72
Pazienti	2.289.421	2.657.393	3.093.372	16,41

* 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 2021, le categorie ATC D "*Dermatologic*", N "*Sistema nervoso*" e R "*Apparato respiratorio*" hanno fatto registrare un incremento relativo superiore al 50% in termini di nuovi pazienti inseriti, mentre la categoria B "*Sangue ed organi emopoietici*", includendo

ancora 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 (Tabella 4.1.2 e seguenti).

Tabella 4.1.2 Numero di pazienti* nelle categorie ATC (I Livello) per il periodo 2019-2021

Codice ATC	Pazienti N.			Incidenza %			Δ %	
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	20-19	21-20
A	73	82	109	0,0	0,0	0,0	12,33	32,93
B	1.274.971	1.487.193	1.682.593	52,9	52,8	50,9	16,65	13,14
C	45.913	71.695	107.119	1,9	2,5	3,2	56,15	49,41
D	5.427	8.221	12.734	0,2	0,3	0,4	51,48	54,90
H	238	248	263	0,0	0,0	0,0	4,20	6,05
J	200.481	236.396	335.842	8,3	8,4	10,2	17,91	42,07
L	412.897	465.891	518.528	17,1	16,5	15,7	12,83	11,30
M	227.420	261.198	306.898	9,4	9,3	9,3	14,85	17,50
N	12.485	17.124	27.389	0,5	0,6	0,8	37,16	59,95
R	3.668	4.717	7.444	0,2	0,2	0,2	28,60	57,81
S	226.839	263.185	304.510	9,4	9,3	9,2	16,02	15,70
V	704	1.087	1.475	0,0	0,0	0,0	54,40	35,69
Totale	2.411.116	2.817.037	3.304.904	100	100	100	16,84	17,32

* 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, alcuni totali potrebbero non sommare al 100%.

Tabella 4.1.3 Numero di registri e PT attivi nelle categorie ATC (I Livello) per il periodo 2019-2021

Codice ATC	N Registri			N PT			Totale		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021
A	3	4	4	0	0	0	3	4	4
B	3	1	2	8	8	8	11	9	10
C	6	6	3	1	1	1	7	7	4
D	2	2	2	0	0	0	2	2	2
H	1	1	1	0	0	0	1	1	1
J	10	8	11	0	0	0	10	8	11
L	127	124	117	0	0	0	127	124	117
M	3	3	4	2	1	1	5	4	5
N	3	7	9	2	2	2	5	9	11
R	4	5	4	1	1	2	5	6	6
S	2	3	3	0	0	0	2	3	3
V	2	2	2	0	0	0	2	2	2
Totale	166	166	162	14	13	14	180	179	176

Tabella 4.1.4 Numero di pazienti* arruolati per categoria ICD-11 (anni 2019-2021)ICD: *International Classification of Diseases*

ICD 11	Pazienti N.			Incidenza %			Δ %	
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	20-19	21-20
Disturbi mentali e comportamentali	1.605	3.327	5.063	0,1	0,1	0,2	107,29	52,18
Malattie del sangue e organi emopoietici	5.954	6.815	7.240	0,3	0,2	0,2	14,46	6,24
Malattie del sistema circolatorio	1.291.360	1.515.680	1.727.885	54,7	55,0	53,5	17,37	14,00
Malattie del sistema immunitario	1.712	2.066	2.583	0,1	0,1	0,1	20,68	25,02
Malattie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	200.226	230.520	272.009	8,5	8,4	8,4	15,13	18,00
Malattie del sistema nervoso	12.931	16.009	24.539	0,5	0,6	0,8	23,80	53,28
Malattie dell'apparato digerente	3.124	3.124	3.124	0,1	0,1	0,1	0,00	0,00
Malattie dell'apparato genito-urinario	434	616	771	0,0	0,0	0,0	41,94	25,16
Malattie dell'apparato respiratorio	12.429	14.444	17.503	0,5	0,5	0,5	16,21	21,18
Malattie della pelle	5.615	9.114	15.373	0,2	0,3	0,5	62,32	68,67
Malattie della vista	248.560	282.906	323.171	10,5	10,3	10,0	13,82	14,23
Malattie delle ghiandole endocrine della nutrizione e del metabolismo e disturbi immunitari	15.413	22.253	33.288	0,7	0,8	1,0	44,38	49,59
Malattie infettive e parassitarie	198.313	233.004	331.262	8,4	8,5	10,2	17,49	42,17
Tumori	364.358	416.216	468.023	15,4	15,1	14,5	14,23	12,45
Totale	2.362.034	2.756.094	3.231.834	100	100	100	16,68	17,26

* la tabella riporta il numero di pazienti "naive" per codice ICD-11. Per ogni paziente viene conteggiato solamente il primo trattamento effettuato con un medicinale la cui indicazione è riconducibile 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. Diventa, quindi, essenziale la raccolta e l'analisi dei dati relativi alla pratica clinica (*real world data*) anche ai fini di eventuali rivalutazioni. A tale scopo, il monitoraggio post-marketing tramite i Registri AIFA costituisce 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 maggiore numero di trattamenti è stato registrato nella fascia d'età compresa tra i 70 ed i 79 anni, sia per le donne che per gli uomini, mentre relativamente ai PT il più elevato numero di trattamenti è stato osservato nella stessa fascia d'età per gli uomini e tra gli ultraottantenni per le donne. La distribuzione per fascia di età e codice ATC mostra come nei pazienti più giovani gli ATC a maggior frequenza sono B, J ed L. Dai 50 anni in su, la fascia ATC con più pazienti inseriti a registro è la B e comincia a diventare rilevante il numero di pazienti inseriti in ATC S, fino a superare i 100.000 pazienti inseriti nella fascia di età 70-79.

Tabella 4.1.5 Numero di pazienti per classe d'età e genere nei Registri (anno 2021)

Classe d'età	Uomini		Donne	
	N° Pazienti	Inc %	N° Pazienti	Inc %
<40	30.565	4,7	26.923	4,6
40-49	59.069	9,0	48.187	8,2
50-59	122.545	18,7	97.448	16,5
60-69	160.236	24,4	133.928	22,7
70-79	191.940	29,3	174.508	29,6
≥80	91.756	14,0	108.715	18,4
Totale	656.111	100,0	589.709	100,0

Tabella 4.1.6 Numero di pazienti per classe d'età e genere nei Piani Terapeutici (anno 2021)

Classe d'età	Uomini		Donne	
	N° Pazienti	Inc %	N° Pazienti	Inc %
<40	15.848	1,7	11.495	1,0
40-49	27.370	2,9	25.334	2,3
50-59	77.304	8,2	68.170	6,1
60-69	181.919	19,4	170.861	15,4
70-79	327.479	34,9	364.406	32,9
≥80	309.233	32,9	468.369	42,2
Totale	939.153	100,0	1.108.635	100,0

Tabella 4.1.7 Numero di pazienti* per classe di età nelle categorie ATC (I livello) fino al 2021

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	70	17	87	3	5	8	2	8	10	2	1	3	0	0	0	1	0	1
B	10.678	8.400	19.078	23.819	14.131	37.950	66.586	31.347	97.933	162.033	101.815	263.848	299.274	271.919	571.193	288.206	40.4385	692.591
C	1571	512	2083	5140	1338	6.478	14.385	4.339	18.724	22.008	7.762	29.770	23.692	9.510	33.202	11.267	5595	16862
D	3321	2.754	6.075	946	849	1.795	994	1075	2.069	751	683	1.434	526	400	926	260	175	435
H	21	57	78	9	66	75	14	37	51	10	25	35	2	17	19	0	5	5
J	15.349	8.407	23.756	34.634	14.328	48.962	59.001	28.366	87.367	36.960	30.288	67.248	34.839	40.064	74.903	15.019	1.8887	33606
L	6.607	9.218	15.825	13.768	22.797	36.565	38.436	46.487	84.923	78.175	66.162	144.337	97.332	72.237	169.569	35.235	32.074	67309
M	844	2655	3.499	1.410	10.732	12.142	4.519	35.604	40.123	10.159	67.206	77.365	14.086	91.456	105.542	87.28	59499	68227
N	5401	3.500	8.901	1.981	4.818	6.799	2.085	5.194	7.279	1154	2238	3.392	426	470	896	78	44	122
R	1187	1355	2542	324	514	838	366	522	888	835	521	1.356	1048	357	1405	324	91	415
S	1.685	1.746	3.431	4.671	3.719	8.390	14.764	12.160	26.924	32.466	28.678	61.144	51.073	57.765	108.838	38.617	57.166	95783
V	13	10	23	47	38	85	150	83	233	315	109	424	425	93	518	173	19	192
Totale	46.747	38.631	85.378	86.752	73.335	160.087	201.302	165.222	366.524	344.868	305.488	650.356	522.723	544.288	1.067.011	397.908	577.640	975.548

* 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 PCSK-9 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:

- 1. in prevenzione primaria in pazienti di età ≤ 80 aa 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;*
- 2. in prevenzione secondaria in pazienti di età ≤ 80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di LDL-C ≥ 70 mg/dL¹, 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 2021 sono stati avviati 30.176 trattamenti, di cui 16.921 con evolocumab e 13.255 con alirocumab (Tabella 4.1.8).

Il trend dei trattamenti avviati per mese dall'inizio del monitoraggio è riportato in Figura 4.1.2. È evidente un trend progressivo di aumento nel tempo del numero di nuovi trattamenti per entrambi i farmaci, con un rapporto tra evolocumab e alirocumab che sembra pressoché costante. La flessione relativa al mese di agosto è costante per tutti gli anni di osservazione, pertanto può essere considerata fisiologica negli andamenti annuali dei nuovi trattamenti avviati.

Il 65% dei trattamenti ha interessato soggetti di genere maschile, mentre l'età mediana è pari a 63 anni (range 12-84). Coerentemente con le differenti prevalenze delle forme di ipercolesterolemia, la maggior parte delle prescrizioni è avvenuta in soggetti con diagnosi di ipercolesterolemia non familiare (52,7%), seguite da quelle per la dislipidemia mista (28,8%). Entrambe queste forme di ipercolesterolemia hanno fatto registrare un leggero aumento nella frequenza relativa di trattamenti avviati rispetto all'anno 2020. Di contro, si registra una minima flessione rispetto all'anno 2020 per le forme di ipercolesterolemia familiare [forma eterozigote (18,0% vs 20,9%) e forma omozigote (0,5% vs 0,6%)]. Si ricorda che per la forma di ipercolesterolemia familiare omozigote è autorizzato esclusivamente l'evolocumab.

Una piccola quota di pazienti (n=367, pari all'1,2% 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'88,8% dei soggetti ha intrapreso il trattamento in prevenzione cardiovascolare secondaria mentre il restante 11,2% in prevenzione primaria. Per quanto concerne le comorbidità rilevanti, il 71,4% del totale dei pazienti presenta malattia cardiovascolare, il

¹ Dal 16/06/2022, i valori di C-LDL per i pazienti di età ≤ 80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista in prevenzione secondaria sono stati modificati a 70 mg/dl. Alla data del 31/12/2021, l'indicazione rimborsata prevedeva un valore soglia di 100 mg/dl.

63,9% ipertensione arteriosa e il 20,9% diabete mellito. Il 6,5% dei soggetti non presenta alcuna comorbidità rilevante al basale. Inoltre, il 13,8% dei soggetti ha abitudine tabagica corrente, il 35,9% riferisce una pregressa abitudine al fumo e il restante 50,3% non ha una storia di abitudine al fumo.

Rispetto alle condizioni che hanno determinato l'avvio del trattamento con un inibitore PCSK-9, il 52,1% dei pazienti presenta intolleranza alle statine. Inoltre, tra i pazienti in trattamento con una statina ad alta potenza alla massima dose tollerata, il 22,2% utilizza atorvastatina e il 25,7% rosuvastatina. Il 10,6% del totale dei pazienti avviati al trattamento con inibitori della PCSK-9 è intollerante ad ezetimibe, con una percentuale analoga tra alirocumab (10,1%) ed evolocumab (10,9%) (Tabella 4.1.9).

In conclusione, le popolazioni trattate con evolocumab e alirocumab confermano avere caratteristiche al basale piuttosto omogenee, senza significativi scostamenti rispetto a quanto rilevato per l'anno 2020. Rispetto alle comorbidità, si conferma un maggior numero di pazienti con ipertensione arteriosa trattati con evolocumab rispetto a quelli trattati con alirocumab (65,3% vs 62,1%). Anche in relazione al tipo di ipercolesterolemia, si confermano, rispetto all'anno 2020, le seguenti caratteristiche: una maggiore percentuale di soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote trattati con alirocumab e, viceversa, una maggiore percentuale di soggetti con ipercolesterolemia non familiare trattati con evolocumab. Si evidenziano, infine, percentuali analoghe di pazienti con dislipidemia mista.

La distribuzione regionale dei pazienti evidenzia che la Campania ha il maggior numero di soggetti in trattamento (22,1% del totale nazionale), seguita dalla Lombardia (11,5%) e dal Lazio (9,6%). Queste tre Regioni da sole rappresentano il 43,2% di tutti i soggetti in trattamento con inibitori della PCSK-9 (Tabella 4.1.10).

Tabella 4.1.8 Caratteristiche dei pazienti all'avvio del trattamento con anti PCSK-9

Farmaco	Alirocumab N (%)	Evolocumab N (%)	Totale N (%)
Totale pazienti	13.255 (43,9%)	16.921 (56,1%)	30.176 (100%)
Donne	4.667 (35,2%)	5.883 (34,8%)	10.550 (35,0%)
Uomini	8.588 (64,8%)	11.038 (65,2%)	19.626 (65,0%)
Età mediana (range)	62 (18 - 80)	63 (12 - 84)	63 (12 - 84)
Precedente trattamento con anti-pcsk9	180 (1,4%)	187 (1,1%)	367 (1,2%)
Tipo di ipercolesterolemia			
HoFH*	0 (0,0%)	150 (0,9%)	150 (0,5%)
HeFH	2.520 (19,0%)	2.921 (17,3%)	5.441 (18,0%)
noFH	6.787 (51,2%)	9.111 (53,8%)	15.898 (52,7%)
MD	3.948 (29,8%)	4.739 (28,0%)	8.687 (28,8%)
Utilizzo in prevenzione CVD			
Prevenzione primaria	1.519 (11,5%)	1.859 (11,0%)	3.378 (11,2%)
Prevenzione secondaria	11.736 (88,5%)	15.062 (89,0%)	26.798 (88,8%)
Comorbidità rilevanti §			
Malattia cardiovascolare (cardiopatía ...)	9.281 (70,0%)	12.270 (72,5%)	21.551 (71,4%)
Malattia cerebrovascolare (pregresso ictus)	1.123 (8,5%)	1.280 (7,6%)	2.403 (8,0%)
Arteriopatia periferica	2.589 (19,5%)	3.032 (17,9%)	5.621 (18,6%)
Diabete mellito	2.884 (21,8%)	3.416 (20,2%)	6.300 (20,9%)
Iperensione arteriosa	8.225 (62,1%)	11.051 (65,3%)	19.276 (63,9%)
Nessuna	1.009 (7,6%)	960 (5,7%)	1.969 (6,5%)
Abitudine al fumo			
Presente	1.784 (13,5%)	2.387 (14,1%)	4.171 (13,8%)
Pregressa	4.617 (34,8%)	6.214 (36,7%)	10.831 (35,9%)
Assente	6.854 (51,7%)	8.320 (49,1%)	15.174 (50,3%)
Uso delle statine			
Intolleranti alle statine	6.744 (50,9%)	8.984 (53,1%)	15.728 (52,1%)
Statina in associazione, trattamento con^			
atorvastina	3.020 (22,8%)	3.681 (21,8%)	6.701 (22,2%)
rosuvastatina	3.491 (26,3%)	4.256 (25,2%)	7.747 (25,7%)

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

§ È possibile selezionare più voci

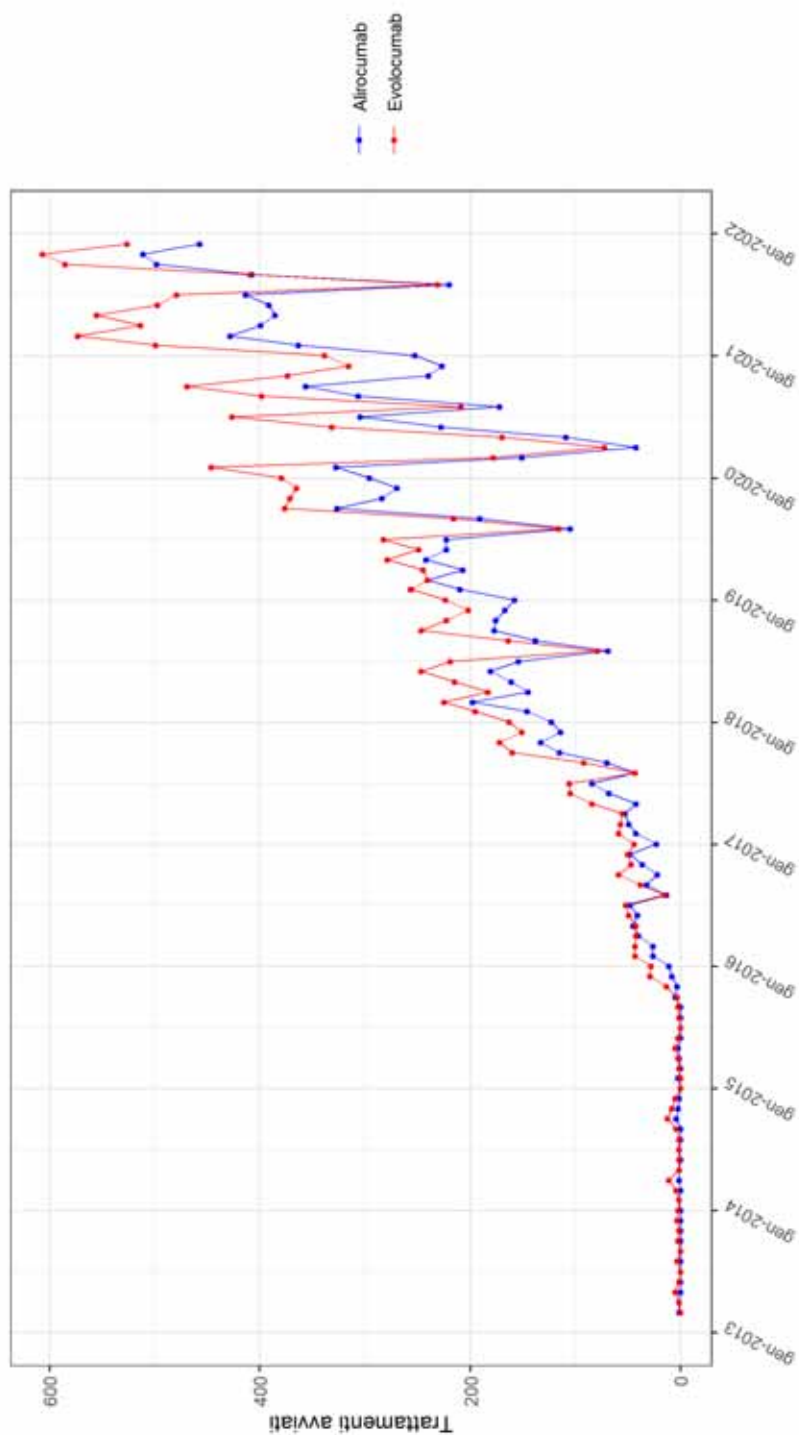
^ per 12 trattamenti non si hanno informazioni sulla statina utilizzata in associazione

Tabella 4.1.9 Numero di pazienti intolleranti ad ezetimibe all'avvio del trattamento con anti PCSK-9

Farmaco	Alirocumab N (%)	Evolocumab N (%)	Totale N (%)
Uso di ezetimibe			
Intolleranti ad ezetimibe	1.336 (10,1)	1.851 (10,9)	3.187 (10,6)

Tabella 4.1.10 Distribuzione regionale dei centri prescrittori e dei soggetti avviati al trattamento

Regioni	Centri N.		Pazienti avviati al trattamento N.		Totale N. (%)
	Alirocumab	Evolocumab	Alirocumab	Evolocumab	
Abruzzo	7	6	278	371	649 (2,2)
Basilicata	5	9	216	455	671 (2,2)
Calabria	10	17	439	877	1.316 (4,4)
Campania	46	65	2.502	4.169	6.671 (22,1)
Emilia R.	16	15	591	812	1.403 (4,6)
Friuli VG	13	12	193	286	479 (1,6)
Lazio	25	25	1.704	1.183	2.887 (9,6)
Liguria	17	17	805	589	1.394 (4,6)
Lombardia	81	87	1.332	2.147	3.479 (11,5)
Marche	12	15	206	449	655 (2,2)
Molise	5	4	164	29	193 (0,6)
Piemonte	29	27	1.597	1.154	2.751 (9,1)
PA Bolzano	7	5	60	40	100 (0,3)
PA Trento	2	2	46	44	90 (0,3)
Puglia	12	13	667	1.308	1.975 (6,5)
Sardegna	6	8	292	384	676 (2,2)
Sicilia	23	20	481	431	912 (3)
Toscana	19	20	789	1.142	1.931 (6,4)
Umbria	10	9	289	235	524 (1,7)
Valle d'Aosta	1	1	20	51	71 (0,2)
Veneto	12	12	584	765	1.349 (4,5)
Totale	358	389	13.255	16.921	30.176 (100)

Figura 4.1.2 Trattamenti avviati con farmaci anti-PCSK9 a dicembre 2021 (trend annuale)

Farmaci anti-neovascolarizzanti per uso intravitale

Gli agenti anti neovascolarizzazione (inibitori del VEGF) sono rimborsati dal SSN in diverse indicazioni terapeutiche per somministrazione intravitale (IVT); tuttavia i dati mostrati si riferiscono al trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD). In particolare, i dati sono riferiti agli usi autorizzati in questa indicazione (aflibercept, brolucizumab, pegaptanib e ranibizumab) e al bevacizumab, che pur non essendo autorizzato per tale indicazione, è inserito nelle liste di cui alla Legge 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 01/09/2019.

Le informazioni si riferiscono ai Registri di Monitoraggio attivi a partire dal: 25/02/2013 per pegaptanib; dal 07/03/2013 per ranibizumab; dal 28/06/2014 e dal 19/06/2020 per bevacizumab rispettivamente per le specialità medicinali Avastin® e Mvasi®; dal 15/04/2014 per aflibercept; dal 01/01/2021 per brolucizumab.

I registri di aflibercept, bevacizumab (per quanto concerne la specialità medicinale Avastin®) e di ranibizumab sono stati chiusi a partire dall'08/10/2019, con l'introduzione prima del monitoraggio cartaceo provvisorio e successivamente (dal 06/02/2020), del nuovo monitoraggio semplificato di tutti gli agenti anti-VEGF IVT. 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. Invece, le specialità medicinali Beovu® (a base di brolucizumab) e Mvasi® (a base di bevacizumab) sono state inserite, contestualmente all'efficacia delle rispettive determinazioni di rimborsabilità e di 648/96, all'interno della piattaforma di monitoraggio semplificato.

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 SSN 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 favorevolmente rispetto alla sovrapposibilità degli anti-VEGF aflibercept, bevacizumab, brolucizumab e ranibizumab nell'indicazione AMD.

È opportuno precisare che i dati qui riportati sono comprensivi sia dei trattamenti inseriti nei vecchi registri di monitoraggio, sia di quelli avviati direttamente nell'ambito della scheda multifarmaco semplificata, istituita a partire dal 06/02/2020. In queste analisi quindi, i trattamenti aperti nei vecchi registri di monitoraggio e migrati successivamente nella scheda multifarmaco semplificata vengono considerati come un singolo trattamento. Alla data del 31/12/2021 risultano avviati al trattamento per AMD un totale di 320.862 occhi, circa 50.000 in più rispetto alla rilevazione del 31/12/2020 (Tabella 4.1.11), il 76,1% dei quali trattati nell'ambito di una terapia monolaterale. Il numero dei pazienti naïve (considerando solamente il primo trattamento con un anti-VEGF IVT) è pari a 214.806. Più di un terzo dei trattamenti (n. occhi) risulta avviato con ranibizumab (115.723; 36,1%), seguono aflibercept (100.972; 31,5%), bevacizumab (100.488; 31,4%), brolucizumab (2.605; 0,8%) e infine, pegaptanib (1.074; 0,3%). Le caratteristiche al basale dei pazienti naïve mostrano una maggiore prevalenza d'uso nelle donne (56,8%) rispetto agli uomini

(43,2%), un'età mediana dei pazienti trattati di 78 anni (range 20-105) e il maggior numero di pazienti che ha ricevuto il primo trattamento con anti-VEGF IVT nella fascia di età compresa tra 75 e 84 anni.

Il 19,9% degli occhi trattati era stato già precedentemente trattato con un anti-VEGF. In particolare, il 29,5% degli occhi trattati con aflibercept, il 20,2% di quelli trattati con bevacizumab, il 64,8% degli occhi trattati con brolocizumab, e il 7,0% di quelli trattati con ranibizumab sono stati precedentemente trattati con un altro anti-VEGF IVT.

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 3,8 (4), seguito da bevacizumab 3,6 (3), ranibizumab 3,5 (3) ed infine pegaptanib di 2,6 (2). Per quanto riguarda brolocizumab, al cut-off dei dati (31/12/2021), ancora nessun paziente aveva il follow-up potenziale minimo per poter calcolare il numero medio di somministrazione nei primi 12 mesi.

Il trend dei trattamenti avviati a partire dal 2013 fino al 31/12/2021 è mostrato in Figura 4.1.3.

Bevacizumab si conferma l'anti-VEGF con il maggior numero di occhi avviati al trattamento per mese (con circa 1.825 occhi avviati per mese di cui circa 1.200 trattati con Avastin® e circa 625 trattati con Mvasi®), segue aflibercept con 1.256 occhi/mese, ranibizumab con 739 occhi/mese ed infine brolocizumab con 217 occhi/mese. Questi valori rappresentano i trattamenti avviati (prima prescrizione con un dato medicinale), indipendentemente se il paziente aveva già ricevuto somministrazioni per lo stesso occhio con altri anti-VEGF.

Da notare una ripresa del numero di nuovi trattamenti avviati con anti-VEGF per AMD nel 2021, dopo la diminuzione registrata nel 2020 ed in particolare nei mesi di *lockdown* (marzo-maggio).

La distribuzione della percentuale di switch su pazienti attivi per anno e farmaco di origine è mostrata in Figura 4.1.4. Le principali destinazioni di uno switch restano nel 2021, bevacizumab e aflibercept, con una diminuzione della percentuale di switch sui trattamenti attivi per aflibercept (intorno al 10%) e un aumento per bevacizumab (intorno al 18%).

La distribuzione regionale evidenzia come più della metà dei trattamenti avviati con farmaci per l'AMD si distribuisce su 5 Regioni, Lombardia, Veneto, Lazio, Emilia Romagna e Toscana.

La distribuzione regionale dei centri prescrittori e i trattamenti avviati sono riportati in Tabella 4.1.12, mentre il numero di trattamenti avviati per regione, normalizzato sulla base della popolazione residente, è riportato in Figura 4.1.5.

Tabella 4.1.11 Caratteristiche basali dei pazienti all'avvio del trattamento con anti-VEGF

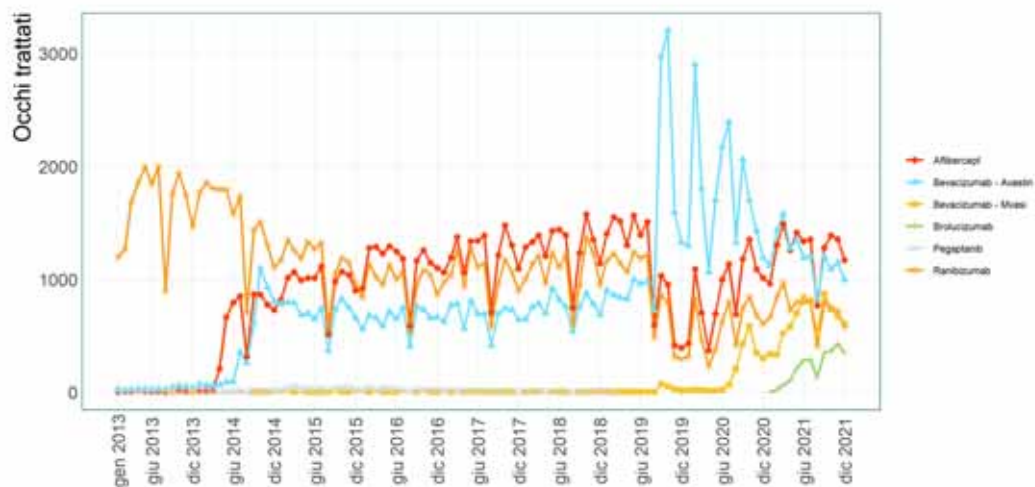
	Aflibercept			Bevacizumab			Bevacizumab (L-648/96)/Mvasi®			Brolucizumab			Pegaptanib			Ranibizumab			Totale		
	N	%	%	N	%	%	N	%	%	N	%	%	N	%	%	N	%	%	N	%	%
N° Pazienti*	56.374	26,2	58.712	27,3	3.573	1,7	695	0,3	720	0,3	94.732	44,1	78,3	214.806	100						
Età, aa mediana (range)	77,8		79,4		79,6		80,4		77,9		77,9		78,3	77,9		78,3					
-64	6.041	10,7	4.212	7,2	282	7,9	69	9,9	36	5,0	10.333	10,9	20.973	9,8							
65 - 74	15.334	27,2	13.702	23,3	814	22,8	211	30,4	148	20,6	25.093	26,5	55.302	25,7							
75 - 84	25.182	44,7	27.840	47,4	1.680	47,0	303	43,6	360	50,0	42.200	44,5	97.565	45,4							
>=85	9.817	17,4	12.958	22,1	797	22,3	112	16,1	176	24,4	17.106	18,1	40.966	19,1							
Genere																					
Femmine	31.344	55,6	34.315	58,4	2.131	59,6	377	54,2	355	49,3	53.585	56,6	122.107	56,8							
Maschi	25.030	44,4	24.397	41,6	1.442	40,4	318	45,8	365	50,7	41.147	43,4	92.699	43,2							
N° trattamenti (occhi)	100.972	31,5	90.678	28,3	9.810	3,1	2.605	0,8	1.074	0,3	115.723	36,1	320.862	100,0							
Precedente trattamento con anti-VEGF IVT**	29.734	29,5	19.066	21,0	5.059	51,5	1.689	64,8	304	28,3	8.059	7,0	63.911	19,9%							
Trattamento mono oculare	73.968	84,6	67.168	85,1	8.152	90,8	2.277	93,3	1.058	99,2	91.473	88,3	244.096	76,1%							
Trattamento bioculare	13.502	15,4	11.755	14,9	829	9,2	164	6,7	8	0,8	12.125	11,7	38.383	12,0%							
Numero medio (mediano - iqr) prescrizioni nei primi 12 mesi***	3,8 (4; 3-5)		3,6 (3; 2-5)		NA		NA		2,6 (2; 1-3)		3,5 (3; 2-4)		3,6 (3; 2-5)								

* Si riportano le percentuali di riga

** Considerando solo il primo trattamento avviato con bevacizumab (indipendentemente dalla specialità medicinale), il totale di occhi già precedentemente trattati con un altro anti-VEGF IVT (aflibercept, pegaptanib o ranibizumab), nell'indicazione AMD, è di 20.267 pari al 33,7 degli switch osservati.

*** numero di somministrazioni medio (mediano) per pazienti con almeno un anno di potenziale follow-up al 31/12/2021; per brolucizumab nessun trattamento ha il follow-up minimo necessario (1 anno) per calcolare il numero medio di prescrizioni nei primi 12 mesi

Figura 4.1.3 Trend* mensile dei trattamenti avviati con i farmaci anti-VEGF IVT da gennaio 2013 al 2021 in Italia



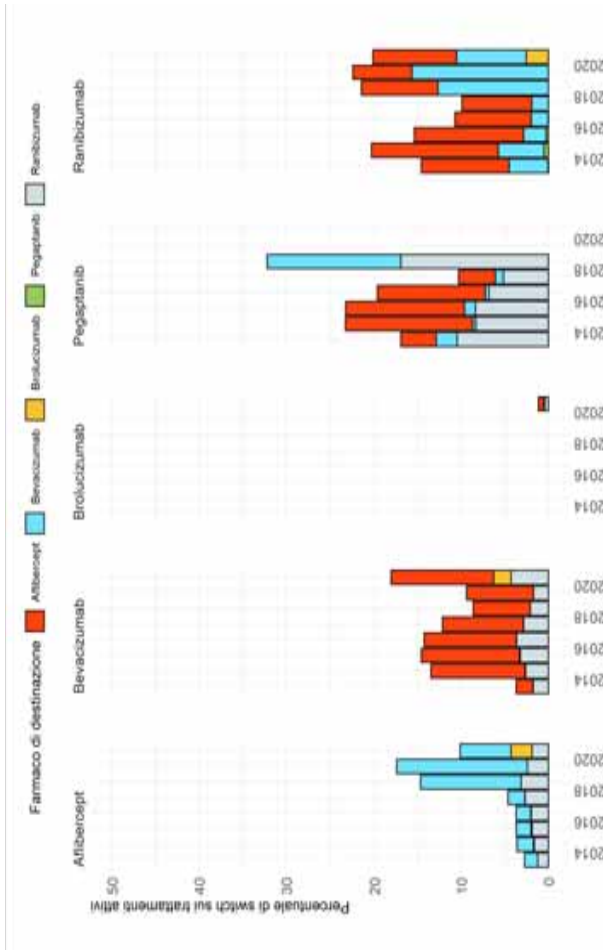
* i trend mostrati sono al netto delle migrazioni dai vecchi registri alla scheda multifarmaco anti-VEGF

Tabella 4.1.12 Distribuzione regionale dei centri prescrittori e dei soggetti avviati al trattamento

Regioni	Centri prescrittori attivi N.										Occhi N.					
	Avastin					Mvasi					Bevacizumab		Avastin		Mvasi	
	Affibercept	Bevacizumab	Brolicizumab	Pegaptanib	Ranibizumab	Affibercept	Bevacizumab	Brolicizumab	Pegaptanib	Ranibizumab	Bevacizumab	Brolicizumab	Pegaptanib	Ranibizumab		
Abr	11	4	0	8	11	2.532	203	0	142	0	142	16	3.171			
Bas	4	1	0	5	2	634	15	0	127	0	127	8	1.112			
Cal	11	1	0	1	5	1.495	23	0	3	0	3	22	2.164			
Cam	31	3	1	10	5	5.196	767	50	111	50	111	8	8.822			
Emi	18	20	10	6	7	5.371	13.698	1.639	61	1.639	61	33	4.349			
Fvg	6	6	0	2	0	2.805	5.508	0	26	0	26	0	2.456			
Laz	30	20	6	11	10	11.786	5.613	1.162	399	1.162	399	49	10.434			
Lig	9	8	2	5	4	3.848	4.767	31	81	31	81	10	4.424			
Lom	69	65	3	36	23	20.909	20.389	304	707	304	707	260	27.236			
Mar	14	14	3	8	15	2.583	5.549	502	169	502	169	94	3.636			
Mol	5	1	0	1	0	502	41	0	5	0	5	0	939			
Pie	25	19	3	11	6	9.215	8.465	172	75	172	75	28	5.415			
Bol	3	3	2	1	1	1.145	1.456	208	16	208	16	2	889			
Tre	2	2	2	1	0	733	1.456	51	3	51	3	0	613			
Pug	28	7	1	22	25	7.060	474	88	311	88	311	296	10.561			
Sar	8	2	0	0	5	2.236	159	0	0	0	0	39	3.671			
Sic	23	10	2	17	6	6.630	491	351	271	351	271	17	6.975			
Tos	17	14	16	1	11	7.264	4.583	3.687	1	3.687	1	104	8.645			
Umb	7	7	5	3	0	1.625	870	526	18	526	18	0	2.840			
Vda	1	1	0	0	1	286	1.236	0	0	0	0	5	81			
Ven	28	28	10	15	15	7.117	14.915	1.037	79	1.037	79	83	7.290			
Totale	350	236	66	164	138	100.972	90.678	9.808*	2.605	9.808*	2.605	1.074	115.723			

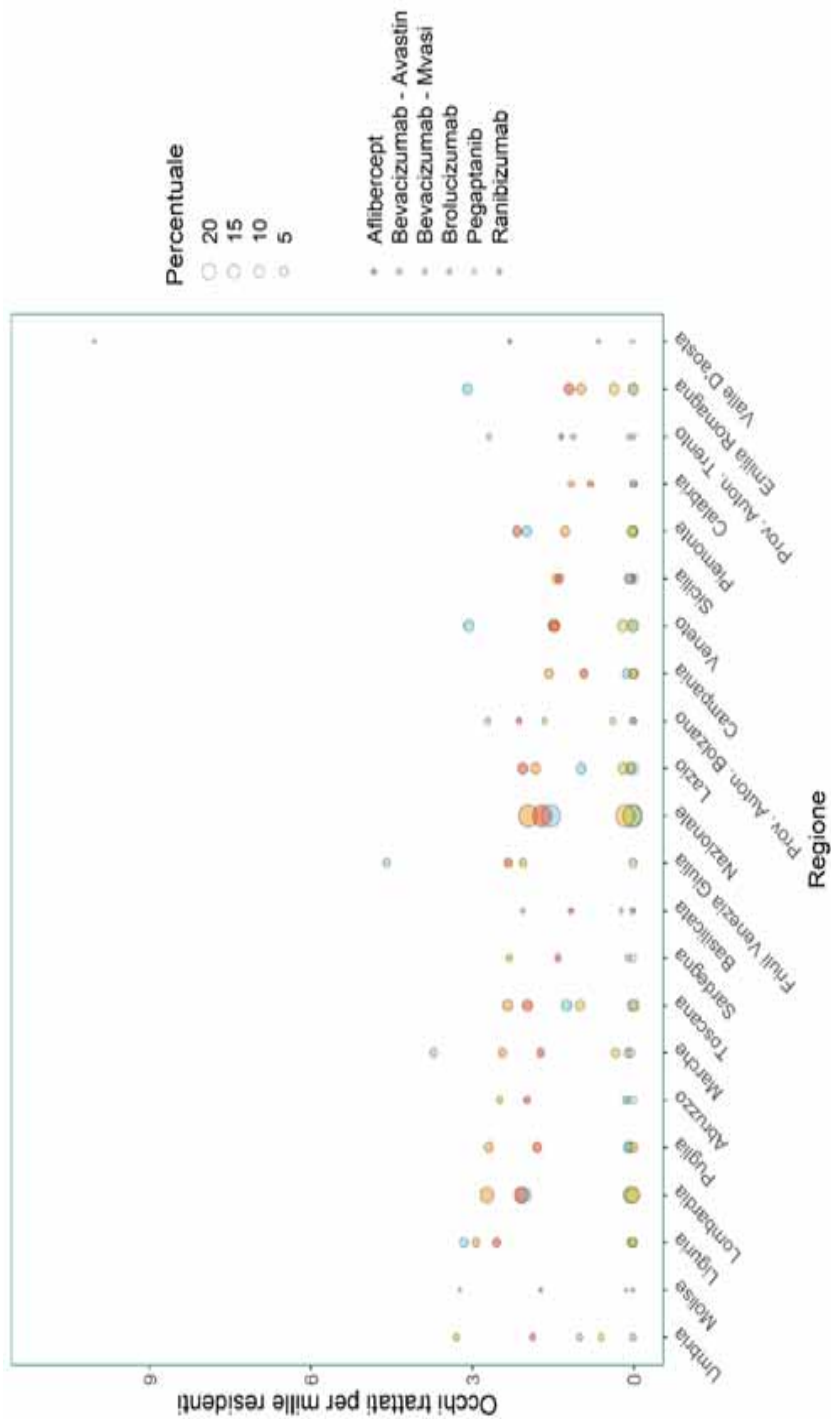
* non si conosce la Regione che ha in carico 2 trattamenti avviati con la specialità medicinale Mvasi[®]

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 (es. 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)



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 da 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 pediatrici e giovani adulti fino a venticinque anni di età con leucemia linfoblastica acuta (ALL) a cellule B 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 immunochemioterapia di prima linea, la prognosi dei pazienti in setting avanzati di recidiva/refrattarietà è spesso infausta.

In questo paragrafo si riassumono brevemente i dati provenienti dai registri di monitoraggio AIFA e riguardanti l'utilizzo di CAR-T commercializzate 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 31/12/2021 (data analisi registri), risultavano qualificati per la somministrazione di Yescarta e Kymriah 28 centri su tutto il territorio nazionale (Tabella 4.1.15 per il dettaglio a livello regionale), ma è ancora presente una disomogeneità nella distribuzione territoriale, con più di metà dei centri qualificati presenti in sole 4 regioni (Lazio, Lombardia, Piemonte e Toscana), seppure, rispetto al 2020, nel 2021 molte più Regioni hanno censito almeno un paziente per l'infusione con CAR-T.

In totale, 417 pazienti con linfomi aggressivi B a grandi cellule sono stati inseriti nei registri AIFA e considerati eleggibili al trattamento con CAR-T (Kymriah n= 249, Yescarta n= 168) (Tabella 4.1.13). L'età mediana di questi pazienti è 57 anni (range 18-71) con una prevalenza di soggetti di sesso maschile (M/F ratio 1,4:1), 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 1,25 anni, il 33,1% dei pazienti era stato sottoposto in precedenza ad almeno 3 linee di terapia sistemica e il 98,8% non era più candidabile a procedure di trapianto di cellule staminali emopoietiche, nella maggior parte dei casi per fallimento di un precedente trapianto (ricidiva post-trapianto 27,6%) o per mancata risposta alla terapia di salvataggio (80%)². I dati inseriti nei registri di monitoraggio confermano inoltre l'alto rischio clinico dei pazienti candidati a terapia con CAR-T: il 45,3% dei pazienti aveva un IPI score ≥ 3 , il 78,7% uno stadio III/IV secondo Ann Arbor e il 59,2% una malattia refrattaria ai precedenti trattamenti.

Al momento dell'analisi, 330 su 417 pazienti eleggibili al trattamento (79,1%) erano stati sottoposti ad infusione delle cellule CAR-T, con un tempo mediano dall'eleggibilità all'infusione di 59 giorni. La discrepanza tra il numero dei pazienti eleggibili e quello dei pazienti realmente infusi (Tabella 4.1.16) 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 (p.e. il tempo necessario per l'afesi 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 (p.e. 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, 44 pazienti sono stati inseriti nei registri AIFA e considerati eleggibili ad un trattamento con tisagenlecleucel (Tabella 4.1.14). L'età mediana dei pazienti è 15 anni (range 2,9-26) con una prevalenza di soggetti di sesso maschile (M/F ratio 1,75:1). La maggior parte dei pazienti aveva una ALL in recidiva post procedura di trapianto di cellule staminali emopoietiche (45,5%) o in seconda o ulteriore recidiva (40,9%), il tempo mediano dalla diagnosi di ALL era 2,8 anni e, nella maggior parte dei casi non si riscontravano caratteristiche citogenetiche di alto rischio (68,2%). Il 50% dei pazienti inseriti nel registro AIFA aveva un PS non ottimale (Karnofsky-Lansky score $\leq 80\%$), e la maggior parte (63,6%) era già stato sottoposto ad una immunoterapia anti-CD19 (blinatumomab in monoterapia nel 64,3% dei casi).

Al momento dell'analisi, la maggior parte dei pazienti eleggibili al trattamento (33 su 44, 75%) erano stati sottoposti ad infusione delle cellule CAR-T, con un tempo mediano dall'eleggibilità all'infusione di 57 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 4.1.13 Caratteristiche al basale per i pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B

Caratteristiche al basale	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Totale
Pazienti eleggibili	168 (100,0)	249 (100,0)	417 (100,0)
Genere			
Femmine	67 (39,9)	106 (42,6)	173 (41,5)
Maschi	101 (60,1)	143 (57,4)	244 (58,5)
Età all'inserimento nel registro (anni mediana - range)	53,56 (18,02 - 70,94)	57,12 (21,93 - 71,01)	57,44 (18,02 - 71,01)
Tempo trascorso dalla prima diagnosi (anni mediana - iqr)	1,07 (0,75 - 21,65)	1,36 (0,82 - 18,40)	1,25 (0,77 - 2,63)
Punteggio IPI			
0	10 (5,95)	11 (4,42)	21 (5,04)
1	39 (23,21)	38 (15,26)	77 (18,47)
2	47 (27,98)	83 (33,33)	130 (31,18)
3	48 (28,57)	82 (32,93)	130 (31,18)
4	21 (12,50)	29 (11,65)	50 (11,99)
5	3 (1,79)	6 (2,41)	9 (2,16)
Giorni dall'inserimento all'infusione (giorni mediana - range)	59,50 (50,00 - 70,00)	58,50 (47,00 - 77,00)	59,00 (49,00 - 73,00)
Numero di linee di terapia sistemica già somministrate (che comprendano rituximab e antracicline)			
2	111 (66,07)	168 (67,47)	279 (66,91)
3	42 (25,00)	52 (20,88)	94 (22,54)
≥4	15 (8,93)	29 (11,65)	44 (10,55)
Paziente candidabile ad ASCT			
No	167 (99,40)	245 (98,39)	412 (98,80)
Sì	1 (0,60)	4 (1,61)	5 (1,20)
Performance Status (ECOG)			
0	130 (77,38)	164 (65,86)	294 (70,50)
1	38 (22,62)	85 (34,14)	123 (29,50)
Precedente terapia anti-CD19			
No	167 (99,40)	247 (99,20)	414 (99,28)
Sì	1 (0,60)	2 (0,80)	3 (0,72)
Recidiva dopo ASCT			
No	124 (73,81)	178 (71,49)	302 (72,42)
Sì	44 (26,19)	71 (28,51)	115 (27,58)
Paziente non candidabile ad ASCT			
Altro (compreso trapianto già effettuato)	29 (17,26)	52 (20,88)	81 (19,42)
Età/Comorbidità	3 (1,79)	7 (2,81)	10 (2,40)
Controindicazioni al regime di mantenimento	0 (0,00)	1 (0,40)	1 (0,24)
Mancata risposta alla terapia di salvataggio	141 (83,93)	193 (77,51)	334 (80,10)

segue

Tabella 4.1.13 - continua

Caratteristiche al basale	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Totale
Stadio (Lugano mod. Ann Arbor criteria)			
I	1 (0,60)	1 (0,40)	2 (0,48)
I E	2 (1,19)	3 (1,20)	5 (1,20)
II	13 (7,74)	22 (8,84)	35 (8,39)
II bulky	18 (10,71)	7 (2,81)	25 (6,00)
II E	14 (8,33)	8 (3,21)	22 (5,28)
III	25 (14,88)	41 (16,47)	66 (15,83)
IV	95 (56,55)	167 (67,07)	262 (62,83)
Stato di malattia			
DLBCL in recidiva	34 (20,24)	95 (38,15)	129 (30,94)
DLBCL refrattario	93 (55,36)	154 (61,85)	247 (59,23)
DLBCL primitivo del mediastino	41 (24,40)		41 (9,83)
Infusione avvenuta			
No	28 (16,67)	59 (23,7)	87 (20,86)
Si	140 (83,33)	190 (76,30)	330 (79,14)
Trattamenti con scheda FT valorizzata			
	67 (39,88)	124 (49,80)	191 (45,8)

Tabella 4.1.14 Caratteristiche al basale per i pazienti pediatrici e giovani adulti pediatrici e giovani adulti fino a venticinque anni di età con leucemia linfoblastica acuta (ALL) a cellule B

Caratteristiche al basale	N (%)
Genere	
Femmine	16 (36,36)
Maschi	28 (63,63)
Età all'inserimento nel registro (anni mediana - range)	15,11 (2,89-25,96)
Tempo trascorso dalla prima diagnosi (anni mediana - iqr)	2,77 (1,53 - 5,30)
Giorni dall'inserimento all'infusione (mediana - iqr)	57,00 (49 - 74)
Diagnosi	
LLA a cellule B in recidiva post-trapianto	20 (45,45)
LLA a cellule B in seconda o ulteriore recidiva	18 (40,91)
LLA a cellule B refrattaria	6 (13,64)
Presenza di caratteristiche genetiche ad alto rischio	
Altro	8 (18,18)
Cariotipo complesso	3 (6,82)
Cromosoma Ph+	2 (4,55)
Nessuna	30 (68,18)
Riarrangiamento coinvolgente MLL/KMT2A	2 (4,55)
Con fallimento di almeno 2 linee di terapia con TKI (Cromosoma Ph+)	1 (2,27%)
Numero di linee di terapia sistemica	
2	6 (33,33)
3	5 (27,78)
≥4	7 (38,89)
Giorni dall'alloSCT (mediana - iqr)	392 (227-562)
Performance status Karnofsky.Lansky	
70	14 (31,82)
75	1 (2,27)
80	7 (15,91)
85	1 (2,27)
90	8 (18,18)
100	13 (29,55)
Precedente terapia anti-CD19	
No	16 (36,36)
Si	28 (63,64)
Percentuali Blasti (mediana - iqr)	10,50 (6,75-42,50)
Terapia anti-CD19	
Blinatumomab	18 (64,29)
Altro	10 (35,71)
Infusione avvenuta	
No	11 (25,00%)
Si	33 (75,00%)
Trattamenti con scheda FT valorizzata	12 (27,27%)

Tabella 4.1.15 Centri con almeno un paziente risultato eleggibile nei registri CAR-T

Regione	Tisagenlecleucel		Axicabtagene ciloleucel		%
	LLA	DLBCL	DLBCL	Totale	
Abruzzo	0	1	1	1	3,6
Basilicata	0	0	0	0	0,0
Calabria	0	1	1	1	3,6
Campania	0	1	0	1	3,6
Emilia R.	0	1	1	1	3,6
Friuli VG	0	1	0	1	3,6
Lazio	2	2	2	3	10,7
Liguria	0	1	1	1	3,6
Lombardia	6	6	6	7	25,0
Marche	0	0	1	1	3,6
Molise	0	0	0	0	0,0
Piemonte	1	2	1	3	10,7
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	2	2	2	7,1
Toscana	1	0	1	3	10,7
Umbria	0	1	1	1	3,6
Valle d'Aosta	0	0	0	0	0,0
Veneto	0	2	1	2	7,1
Totale	10	21	19	28	100,0

Tabella 4.1.16 Distribuzione regionale dei pazienti nei registri CAR-T divisi per pazienti eleggibili ed infusi

Regioni	Tisagenlecleucel					Axicabtagene ciloleucel		
	DLBCL		LLA		Totale Infusi	DLBCL		Totale Infusi
	Eleggibili	Infusi	Eleggibili	Infusi		Eleggibili	Infusi	
Abruzzo	3	1	0	0	1	4	1	2
Basilicata	0	0	0	0	0	0	0	0
Calabria	14	9	0	0	9	5	4	13
Campania	3	1	0	0	1	0	0	1
Emilia R.	28	20	0	0	20	31	26	46
Friuli VG	4	3	0	0	3	0	0	3
Lazio	27	18	21	12	30	19	12	42
Liguria	16	15	0	0	15	4	2	17
Lombardia	98	80	19	18	98	71	65	163
Marche	0	0	0	0	0	2	1	1
Molise	0	0	0	0	0	0	0	0
Piemonte	13	11	2	1	12	2	2	14
PA Bolzano	0	0	0	0	0	0	0	0
PA Trento	0	0	0	0	0	0	0	0
Puglia	0	0	0	0	0	0	0	0
Sardegna	0	0	0	0	0	0	0	0
Sicilia	7	4	0	0	4	7	7	11
Toscana	6	6	2	2	8	13	11	19
Umbria	16	11	0	0	11	3	2	13
Valle d'Aosta	0	0	0	0	0	0	0	0
Veneto	14	11	0	0	11	7	7	18
Totale	249	190	44	33	223	168	140	363

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 e all'impatto economico. AIFA negozia con le aziende farmaceutiche diverse tipologie di MEA che possono prevedere la gestione di una rimborsabilità condizionata a livello di singolo paziente, grazie alla presenza della piattaforma dei Registri di Monitoraggio (*patient level*), sia a livello indistinto sull'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):

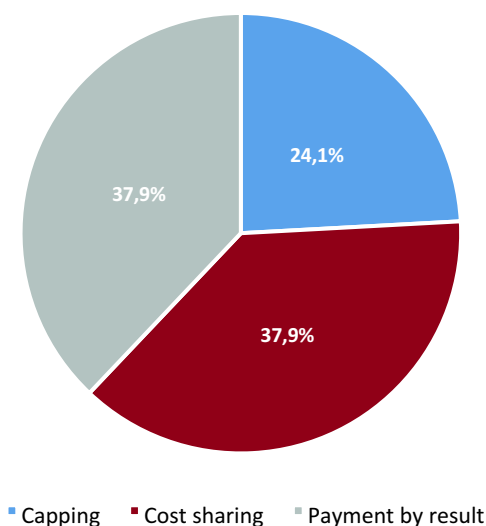
I MEA gestiti tramite i registri AIFA sono classificabili, in base ad una tassonomia internazionale³, in due principali categorie: a) accordi di condivisione del rischio basati sull'*outcome* (*Performance-Based Risk-sharing schemes*) e b) accordi di carattere prettamente finanziario (*Financial-based schemes*). Nella prima categoria, 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 – in cui il rischio del fallimento è condiviso tra SSN e l'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*.

- a) Il **CS**, prevede l'applicazione di uno sconto sul costo dei primi cicli di terapia o per l'intera durata del trattamento per tutti i pazienti eleggibili. Tale strumento, generalmente, si adotta nell'ambito di una 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 nell'accordo negoziato con le Aziende farmaceutiche può essere fissato il costo massimo di un trattamento per il SSN, prevedendo un costo massimo degli schemi terapeutici disponibili.
- b) 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

³ Garrison Jr LP et al. Value in Health. 2013

ricorso al PbR nel caso di medicinali il cui rapporto beneficio/rischio presenti un grado di incertezza maggiore e richieda una definizione della mancata risposta sulla base delle evidenze disponibili dai trial clinici registrativi. Il SF 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, solo invece che ottenere la restituzione del costo del fallimento da parte dell'azienda farmaceutica, il SSN non finanzia affatto l'eventuale suo fallimento, ma 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 che prevede che il costo del medicinale venga ripartito in una o più tranches di pagamento che dovranno essere effettuate 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 31/12/2021) esclusi i PaR



Nella Figura 4.2.1 è riportata la percentuale di ciascun accordo, alla data del 31/12/2021. Alla fine del 2021 erano attivi 11 accordi (37,9% degli accordi vigenti) di tipo *payment by result*, che costituiscono la totalità degli accordi outcome-based integrati nella piattaforma Registri. Si ricorda infatti che gli accordi PaR pur essendo gestiti attraverso la piattaforma, utilizzano un flusso diverso per la tracciatura degli importi versati.

Gli accordi finanziari rappresentano la maggior parte degli accordi vigenti comprendendo un totale di 18 accordi: 11 di tipo cost-sharing (37,9% degli accordi vigenti) e 7 di tipo capping (24,1% degli accordi vigenti).

Nella Tabella 4.2.1 sono riportati i rimborsi relativi ai MEA rilevati dalla piattaforma registri per il triennio 2019-2021, suddivisi per regione.

L'81,8% del rimborso ottenuto nel 2021 (121.454.656,99 euro) è relativo ad accordi finanziari (Figura 4.2.2), con il 69,9% del rimborso per accordi Cost-sharing e l'11,9% per accordi Capping. Payment by result e Risk-sharing coprono invece il 18,2% dei rimborsi, tuttavia il risk sharing rappresenta una quota in esaurimento (>0,01%) derivante dal completamento dei trattamenti e delle relative procedure amministrative dei registri di Erbitux® e Vectibix®, ormai chiusi.

Considerando il livello ATC (Figura 4.2.3) la quasi totalità del rimborso (95,2%) è da imputarsi a farmaci antineoplastici e immunomodulatori (L); gli antimicrobici generali per uso sistemico (J) rappresentano circa il 3% dei rimborsi generati nel 2021, mentre i farmaci degli organi di senso (S), i farmaci del sistema nervoso (N), i farmaci del sistema endocrino (H) e i farmaci dell'apparato muscolare e scheletrico (M) sommano a meno del 2% dei rimborsi 2021.

Nella valutazione complessiva dell'efficacia dei MEA è necessario *in primis* tener conto del valore derivante dalla loro gestione nell'ambito della piattaforma dei registri AIFA, che rappresenta un'esperienza unica nel panorama europeo. Al riguardo, bisogna considerare l'impatto economico derivante dall'appropriatezza dell'uso dei farmaci garantita attraverso i Registri, che consentono la dispensazione del farmaco a pazienti selezionati nei quali è stata maggiormente dimostrata l'efficacia del farmaco in fase autorizzativa. Tuttavia, in uno scenario controfattuale, andrebbero considerati anche i costi non quantificabili della eventuale dispensazione del farmaco in pazienti nei quali non è indicato e/o non rimborsato (inappropriatezza), o nei quali la dimensione dell'efficacia attesa risulterebbe inferiore (perché esclusi sulla base dei criteri della scheda di eleggibilità del registro). Per analoghe motivazioni, è opportuno sottolineare che nella valutazione dell'efficacia degli accordi MEA basati sugli *outcome*, non è sufficiente considerare il valore dei rimborsi ottenuti, in quanto quest'ultimi sono legati esclusivamente ai fallimenti del trattamento e non tengono conto del guadagno di appropriatezza del SSN. Infatti, in modo apparentemente paradossale, un valore dei rimborsi relativamente alto da un MEA basato sull'*outcome* implica un'inappropriatezza clinico-terapeutica relativamente superiore rispetto al medesimo registro che, essendo stato sviluppato con criteri maggiormente selettivi nell'eleggibilità al rimborso da parte del SSN, porterebbe minori rimborsi e maggiore appropriatezza clinico-terapeutica.

Tabella 4.2.1 Rimborsi ottenuti (€) per MEA online negli anni 2019-2020-2021*

Regione	Rimborsi 2019	Rimborsi 2020	Rimborsi 2021
Abruzzo	3.551.689	1.909.701	1.775.971
Basilicata	1.230.691	2.601.303	1.106.373
Calabria	2.733.155	2.787.310	1.872.137
Campania	15.570.670	12.658.095	15.569.723
Emilia R.	1.142.517	8.403.782	9.652.272
Friuli VG	2.341.654	3.520.923	2.508.802
Lazio	8.383.726	14.101.607	10.750.137
Liguria	3.261.973	2.994.895	2.266.187
Lombardia	20.938.350	17.307.750	19.686.427
Marche	3.766.917	3.309.402	2.519.704
Molise	251.825	417.356	501.225
Piemonte	6.346.751	6.317.278	7.044.898
PA. Bolzano	1.902.342	1.162.700	1.015.011
PA Trento	680.717	984.236	456.463
Puglia	7.346.545	9.094.019	12.288.125
Sardegna	2.156.710	3.242.559	2.319.411
Sicilia	9.676.137	6.049.224	7.740.633
Toscana	8.643.847	8.838.372	12.343.935
Umbria	1.169.618	1.317.372	966.506
Valle d'Aosta	214.841	89.952	423.464
Veneto	7.774.687	7.669.111	8.647.254
Totale	119.368.022	114.776.947	121.454.657

* I rimborsi riportati per il 2019, 2020 e 2021 sono ottenuti utilizzando dati aggiornati rispettivamente a maggio 2019, 2020 e a giugno 2021.

Tabella 4.2.2 Rimborsi ottenuti per tipo di MEA (anno 2021)

Regione	Capping	Cost-sharing	Payment by result	Risk-sharing	Totale
Abruzzo	386.133	1.114.967	274.871	0	1.775.971
Basilicata	117.459	792.031	196.883	0	1.106.373
Calabria	535.763	1.194.430	141.945	0	1.872.137
Campania	1.810.248	12.019.376	1.740.099	0	15.569.723
Emilia R.	913.280	7.247.626	1.491.366	0	9.652.272
Friuli VG	139.702	1.648.841	720.259	0	2.508.802
Lazio	1.700.907	7.593.604	1.455.626	0	10.750.137
Liguria	295.780	1.067.208	903.199	0	2.266.187
Lombardia	1.441.895	14.262.302	3.982.229	0	19.686.427
Marche	297.157	1.380.032	839.677	2.839	2.519.704
Molise	43.770	398.843	58.612	0	501.225
Piemonte	817.388	4.380.034	1.843.239	4.236	7.044.898
PA Bolzano	155.162	448.008	411.841	0	1.015.011
PA Trento	27.801	287.807	140.855	0	456.463
Puglia	2.037.911	8.881.410	1.368.804	0	12.288.125
Sardegna	762.032	1.076.976	480.402	0	2.319.411
Sicilia	1.470.446	4.283.857	1.986.330	0	7.740.633
Toscana	1.071.022	9.440.782	1.832.131	0	12.343.935
Umbria	8.183	874.135	84.189	0	966.506
Valle d'Aosta	0	359.945	63.519	0	423.464
Veneto	391.461	6.131.515	2.124.277	0	8.647.254
Totale	14.423.499	84.883.729	22.140.354	7.075	121.454.657

Figura 4.2.2 Rimborsi 2021, percentuali per tipologia di accordo

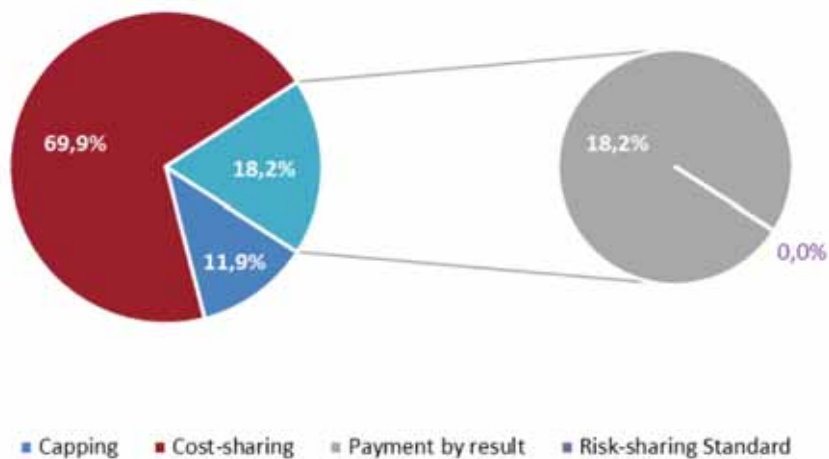
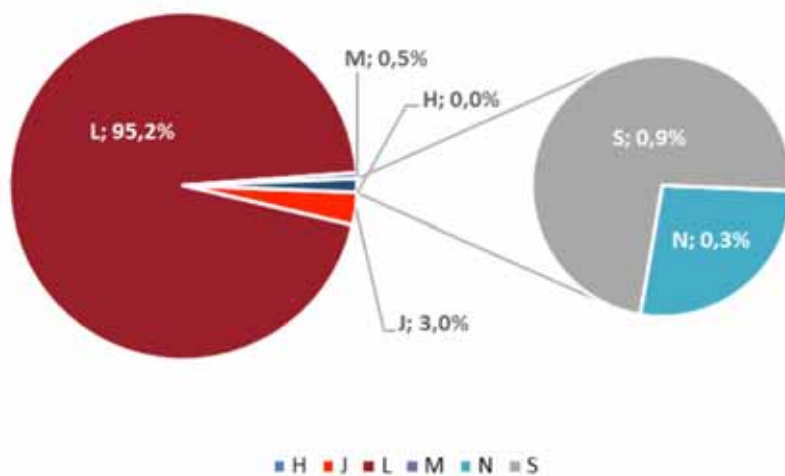


Figura 4.2.3 Rimborsi 2021, percentuali per I livello ATC



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 propone l'accordo con l'azienda farmaceutica, che viene perfezionato dall'AIFA. L'accordo è relativo sia 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 2021 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 18 (21 ripiani), per un totale di 201,1 milioni di euro (Tabelle 4.2.4a, 4.2.4b, 4.2.4c e 4.2.5). In particolare, sono stati versati dalle aziende farmaceutiche 83,0 milioni di euro a fronte dell'applicazione dei tetti di spesa e i restanti 118,2 milioni di euro per l'applicazione degli accordi prezzo/volume. Considerando la classe di rimborsabilità, 86,9 milioni di euro sono stati versati per i prodotti di classe A e 114,2 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.

A questi si aggiungono i ripiani derivanti dalle specialità di importazione parallela (Tabella 4.2.3a), per un totale di 183.833,58 euro.

Infine nella Tabella 4.2.6 si riportano i provvedimenti che nel 2021 hanno dato luogo ai rimborsi da parte delle aziende in applicazione degli accordi “Ex manovra 2015”. Le specialità coinvolte sono state complessivamente 41, per un totale di 21,6 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
Darzalex	(GU Serie Generale n.192 del 12-08-2021)	Prezzo/volume
Kalydeco	(GU Serie Generale n.89 del 14-04-2021) (GU Serie Generale n.278 del 22-11-2021)	Tetto di spesa
Keytruda	(GU Serie Generale n.138 del 11-06-2021)	Prezzo/volume
Lojuxta	(GU Serie Generale n.192 del 12-08-2021)	Tetto di spesa
Lybtayo	(GU Serie Generale n.248 del 16-10-2021)	Tetto di spesa
Lysodren	(GU Serie Generale n.28 del 03-02-2021)	Tetto di spesa
Oralair	(GU Serie Generale n.138 del 11-06-2021)	Tetto di spesa
Orkambi	(GU Serie Generale n.89 del 14-04-2021) (GU Serie Generale n.289 del 04-12-2021)	Tetto di spesa
Perjeta	(GU Serie Generale n.192 del 12-08-2021)	Prezzo/volume
Samsca	(GU Serie Generale n.57 del 08-03-2021)	Tetto di spesa
Striverdi Respimat	(GU Serie Generale n.78 del 31-03-2021)	Prezzo/volume
Tagrisso	(GU Serie Generale n.78 del 31-03-2021)	Prezzo/volume
Xadago	(GU Serie Generale n.248 del 16-10-2021)	Prezzo/volume
Xagrid	(GU Serie Generale n.260 del 30-10-2021)	Tetto di spesa
Zavicefta	(GU Serie Generale n.198 del 19-08-2021) (GU Serie Generale n.89 del 14-04-2021)	Tetto di spesa
Zytiga	(GU Serie Generale n.278 del 22-11-2021) (GU Serie Generale n.278 del 22-11-2021)	Tetto di spesa

Tabella 4.2.3.a Elenco delle specialità soggette a procedimenti di ripiano per l'applicazione dei tetti di spesa e degli accordi prezzo/volume – Importatori paralleli

Azienda	Gazzetta Ufficiale	Tipologia di accordo
GMM FARMA SRL	(GU Serie Generale n.278 del 22-11-2021)	Prezzo/volume
MEDWIN LTD	(GU Serie Generale n.278 del 22-11-2021)	Prezzo/volume
MEDIFARM	(GU Serie Generale n.289 del 04-12-2021)	Prezzo/volume

Tabella 4.2.4a. Importi versati (*milioni di euro*) dalle aziende alle Regioni nell'anno 2021 (fascia A) - Tetti di spesa

Regione	Kalydeco	Oralair	Orkambi	Lojuxta	Lysodren	Xagrid	Totale
Abruzzo	0,06	0,03	1,40		0,00	0,20	1,69
Basilicata	0,28	0,02	0,86		0,00	0,07	1,23
Calabria	1,24	0,05	1,46	0,01	0,00	0,20	2,96
Campania	1,42	0,01	5,57	0,13	0,00	0,54	7,67
Emilia R.	0,67	0,09	4,39	0,03	0,00	0,44	5,62
Friuli VG	0,11	0,01	1,33		0,00	0,09	1,55
Lazio	1,46	0,05	3,33	0,12	0,00	0,44	5,39
Liguria	0,22	0,00	1,44	0,01	0,00	0,15	1,83
Lombardia	0,76	0,28	9,62	0,03	0,00	0,46	11,14
Marche	0,06	0,02	1,79		0,00	0,24	2,12
Molise		0,01	0,10			0,04	0,14
Piemonte	0,47	0,09	3,95	0,02	0,00	0,43	4,97
PA Bolzano	0,05	0,02	0,62		0,00	0,06	0,76
PA Trento		0,01	0,85		0,00	0,02	0,88
Puglia	1,37	0,07	4,33	0,05	0,00	0,90	6,72
Sardegna	0,13	0,00	1,28	0,07	0,00	0,17	1,64
Sicilia	1,67	0,02	6,57	0,07	0,00	0,36	8,70
Toscana	0,39	0,04	3,16	0,02	0,00	0,27	3,88
Umbria	0,24	0,02	1,15		0,00	0,17	1,58
Valle d'Aosta		0,00	0,11		0,00	0,01	0,12
Veneto	0,13	0,11	3,16	0,02	0,00	0,32	3,75
Italia	10,73	0,95	56,47	0,58	0,01	5,58	74,33

Tabella 4.2.4b Importi versati (*migliaia di euro*) dalle aziende alle Regioni nell'anno 2021 (fascia H) – Tetti di spesa

Regione	Cluviat	Libtayo	Samsca	Zytiga	Totale
Abruzzo	0,3	43,1	11,2	183,6	238,2
Basilicata		29,8	0,2	68,1	98,1
Calabria		48,6	2,1	206,8	257,5
Campania		228,9	59,2	699,3	987,4
Emilia R.	62,2	136,5	43,8	489,6	732,0
Friuli VG		45,1	38,9	136,3	220,2
Lazio	23,5	99,9	9,4	485,6	618,3
Liguria		70,0	7,0	218,4	295,4
Lombardia	18,1	157,2	49,9	738,8	964,1
Marche	6,2	46,7	32,5	190,0	275,4
Molise		6,5	4,4	38,4	49,4
Piemonte	6,7	62,3	22,4	437,4	528,7
PA Bolzano		27,6	3,7	106,8	138,0
PA Trento	5,0	3,9	0,4	27,5	36,7
Puglia		197,8	36,5	568,9	803,2
Sardegna	1,0	39,2	7,8	265,9	314,0
Sicilia		69,4	34,8	508,8	613,0
Toscana	11,6	133,3	50,8	502,3	697,9
Umbria		20,4	9,1	97,0	126,5
Valle d'Aosta		0,0	1,0	24,8	25,8
Veneto	39,9	72,0	57,2	440,7	609,8
Italia	174,3	1.538,1	482,3	6.435,0	8.629,7

Tabella 4.2.4c Confronto tra gli importi versati dalle aziende alle Regioni nell'anno 2021 rispetto al tetto di spesa negoziato

Specialità	Importo versato (€)	Tetto di spesa (€)	Peso del Payback sul tetto di spesa (%)
Cluviat	174.348,09	800.000,00	21,79
Kalydeco	2.277.485,50	27.000.000,00	8,44
Kalydeco	8.451.596,60	29.250.000,00	28,89
Libtayo	1.538.094,60	11.900.000,00	12,93
Lojuxta	582.556,50	6.700.000,00	8,69
Lysodren	11.896,39	1.450.000,00	0,82
Oralair	954.803,76	2.800.000,00	34,10
Orkambi	29.436.911,65	33.000.000,00	89,20
Orkambi	27.033.233,90	33.000.000,00	81,92
Samsca	482.261,43	5.000.000,00	9,65
Xagrid	5.580.890,46	5.000.000,00	111,62
Zytiga	6.435.044,47	90.000.000,00	7,15

Tabella 4.2.5 Importi versati dalle aziende (*milioni di euro*) alle Regioni nell'anno 2021 – Accordi prezzo/volume (fascia A e H)

Regione	Brintellix	Darzalex	Keytruda	Perjeta	Striverdi Respimat	Tagrisso	Xadago	Zavicefta	Totale
Abruzzo	0,32	0,22	0,55	1,85	0,00	0,15	0,32	0,10	3,51
Basilicata	0,06	0,21	0,20	1,59	0,00	0,03	0,06	0,04	2,18
Calabria	0,30	0,32	0,49	2,37	0,01	0,12	0,23	0,11	3,95
Campania	0,79	1,65	2,13	11,21	0,04	0,42	0,44	0,43	17,10
Emilia R.	0,24	1,52	2,52	2,89	0,01	0,58	0,19	0,25	8,20
Friuli VG	0,10	0,34	0,49	0,71	0,01	0,20	0,09	0,05	2,00
Lazio	0,71	1,81	2,62	4,87	0,04	0,64	0,85	0,82	12,35
Liguria	0,26	0,56	0,81	0,78	0,01	0,20	0,19	0,18	2,99
Lombardia	0,83	2,92	4,48	7,28	0,03	1,19	0,93	0,42	18,08
Marche	0,18	0,43	0,79	1,07	0,00	0,20	0,15	0,17	2,99
Molise	0,05	0,10	0,05	0,45	0,00	0,02	0,05	0,01	0,73
Piemonte	0,32	1,45	1,66	1,77	0,02	0,48	0,43	0,53	6,66
PA Bolzano	0,06	0,28	0,28	0,20	0,01	0,06	0,01	0,01	0,91
PA Trento	0,06	0,12	0,12	0,16	0,00	0,04	0,03	0,01	0,55
Puglia	0,45	1,16	1,65	4,99	0,01	0,36	0,52	0,26	9,41
Sardegna	0,23	0,52	0,54	1,19	0,01	0,14	0,15	0,13	2,92
Sicilia	0,58	0,97	1,34	3,21	0,02	0,42	0,33	0,58	7,45
Toscana	0,46	1,25	1,66	2,06	0,02	0,51	0,39	0,47	6,82
Umbria	0,09	0,28	0,49	0,74	0,00	0,10	0,09	0,22	2,02
Valle d'Aosta	0,02		0,05	0,03	0,00	0,01	0,01	0,02	0,14
Veneto	0,33	1,72	1,40	2,33	0,02	0,61	0,41	0,39	7,21
Italia	6,43	17,84	24,31	51,74	0,28	6,50	5,88	5,19	118,17

Tabella 4.2.5.a Importi versati dalle aziende alle Regioni nell'anno 2021 – Accordi prezzo/volume Importatori paralleli (classe A)

Regione	Payback
Abruzzo	4.459
Basilicata	1.206
Calabria	6.798
Campania	58.591
Emilia R.	3.267
Friuli VG	965
Lazio	32.238
Liguria	6.830
Lombardia	9.306
Marche	7.113
Molise	144
Piemonte	292
PA Bolzano	103
PA Trento	10.914
Puglia	15.516
Sardegna	1.802
Sicilia	10.662
Toscana	7.942
Umbria	774
Valle d'Aosta	234
Veneto	4.677
Italia	183.834

Nota: gli importi si riferiscono a AZIENDA MEDIFARM (Alphagan Medifarm, Aromasin, Blopress, Cipralex, Ciproxin, Coversyl, Diamicron, Lansox, Limpidex, Peptazol, Timogel, Xalatan); AZIENDA MEDIWIN LTD (Lyrica, Pantorc); AZIENDA GMM FARMA SRL (Alphagan, Augmentin, Brufen, Cardura, Ciproxin, Congresscor, Depakin, Depakin Chrono, Diamicron, Diflucan, Dostinex, Glucobay, Limpidex, Norvasc, Omnic, Pantorc, Peptazol, Singulair, Vasoretic, Xalatan, Zirtec)

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.278 del 22-11-2021
Alendros	G.U. Serie Generale n.6 del 09-01-2021
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	GU Serie Generale n.260 del 30-10-2021
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	GU Serie Generale n.260 del 30-10-2021
Enapren	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Entact	GU Serie Generale n.260 del 30-10-2021
Fevarin	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Flutiformo	GU Serie Generale n.122 del 24-05-2021
Fluxum	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Forzaar	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Fosamax	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
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 I
Karvea	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019 I
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
Meprial	G.U. Serie generale n. 32 del 8-2-2020
Micardis	G.U. Serie generale n.232 del 28-9-2021
Micardis plus	G.U. Serie generale n.232 del 28-9-2021
Recombinate	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Seropram	GU Serie Generale n.260 del 30-10-2021
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.278 del 22-11-2021

Tabella 4.2.7 Importi versati dalle aziende alle Regioni nell'anno 2021 per l'applicazione degli accordi "Ex manovra 2015"

Regione	Payback Ex manovra 2015
Abruzzo	468.893,75
Basilicata	212.337,60
Calabria	816.177,00
Campania	2.443.972,54
Emilia R.	1.168.146,31
Friuli VG	380.652,56
Lazio	2.671.652,48
Liguria	567.192,13
Lombardia	3.183.525,06
Marche	580.663,24
Molise	143.185,10
PA Bolzano	107.776,06
PA Trento	128.212,81
Piemonte	1.583.410,40
Puglia	1.497.268,89
Sardegna	605.074,29
Sicilia	2.012.042,01
Toscana	1.199.720,10
Umbria	332.086,96
Valle D'Aosta	40.941,81
Veneto	1.497.414,42
Totale	21.640.345,50

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 344,4 milioni di euro (Tabella 4.2.8). Il maggior contributo è attribuibile ai rimborsi per MEA gestiti tramite i flussi di monitoraggio, prevalentemente in conseguenza dell'applicazione degli accordi prezzo volume.

I payback versati dalle aziende a fronte dell'applicazione dei MEA incidono sulla spesa farmaceutica SSN nel 2020 dell'1,4%; se consideriamo i rimborsi relativi a MEA gestiti dai registri, l'incidenza sulla spesa SSN è pari allo 0,5%, mentre quelli relativi a MEA gestiti tramite i flussi di monitoraggio poco meno dell'1%.

Tabella 4.2.8 Impatto dei MEA sulla spesa farmaceutica e sullo sfondamento della spesa nel 2021

	2020	2021
Rimborsi MEA gestiti dai registri	114.776.947	121.454.657
Rimborsi MEA gestiti tramite flussi di monitoraggio	228.820.009	222.954.773
Totale RIMBORSI	343.596.956	344.409.430
Impatto MEA gestiti dai Registri sulla spesa SSN (%)	0,49	0,51
Impatto MEA gestiti tramite flussi di monitoraggio sulla spesa SSN (%)	0,01	0,93
Impatto totale MEA sulla spesa SSN (%)	1,47	1,44

Sezione 5

Nuove entità terapeutiche e Farmaci orfani

**L'uso dei
Farmaci
in Italia**

Rapporto Nazionale
Anno 2021

5.1 Nuove entità terapeutiche

Nella presente sezione è presentata un'analisi delle nuove entità terapeutiche relativa al periodo 2014-2021, al fine di monitorarne l'impatto sulla spesa farmaceutica SSN, l'andamento del fatturato e del costo medio per giornata di terapia nel tempo.

Le nuove entità terapeutiche sono state selezionate tra i farmaci di classe A e H commercializzati nel periodo 2014-2021, le cui movimentazioni sono state rilevate nel flusso OsMed e Tracciabilità del Farmaco. La definizione della lista delle nuove entità terapeutiche ha previsto i seguenti passaggi (Tabella 5.1.1):

- 1) **Selezione delle molecole con almeno una movimentazione:** sono state considerate le sole molecole che hanno movimentato almeno una confezione nei flussi istituzionali (Flusso OsMed o Tracciabilità del Farmaco) in ciascun anno, dal 2014 al 2021.
- 2) **Selezione delle molecole con una sola specialità:** Per ogni anno sono state considerate le molecole aventi una sola specialità (AIC a 6 cifre) e, pertanto escluse le molecole che presentano nel mercato più di una specialità. Tali molecole non vengono considerate anche negli anni successivi, anche qualora dovesse rimanere nel mercato una sola specialità.
- 3) **Selezione delle molecole con copertura brevettuale:** sono state escluse le specialità a brevetto scaduto dall'anno in cui scade il brevetto e negli anni a seguire in cui sono movimentate. Come *proxy* della scadenza del brevetto è stato utilizzato l'ingresso in lista di trasparenza. A tal fine, sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate mensilmente da AIFA nel periodo dal 2008 al 2021.
- 4) **Selezione delle molecole con tempo dalla prima autorizzazione ≤ 15 anni:** al fine di escludere le molecole con tempo dalla prima autorizzazione superiore ai 15 anni, è stata utilizzata l'informazione sulla data di autorizzazione contenuta nella lista dei farmaci autorizzati scaricabile dal sito web dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Per i farmaci non presenti nella lista EMA è stata raccolta l'informazione sull'anno di prima commercializzazione sia tramite i flussi dati (OsMed e Tracciabilità) sia dall'anagrafica di Farmadati.
- 5) **Selezione delle molecole di classe A e H:** sono state successivamente selezionate le sole molecole con classe di prevalenza in ciascun anno A e H.
- 6) **Selezione delle molecole non di associazioni di principi attivi noti:** sono state eliminate le associazioni di principi attivi noti.
- 7) **Selezione delle molecole che non siano Vaccini ("J07"):** sono state escluse le molecole relative ai Vaccini "ATC J07".

A conclusione, le molecole analizzate relative alle nuove entità terapeutiche, seguite dal 2014 al 2021 in Italia, sono 218, secondo i criteri sopra descritti (Tabella 5.1.1).

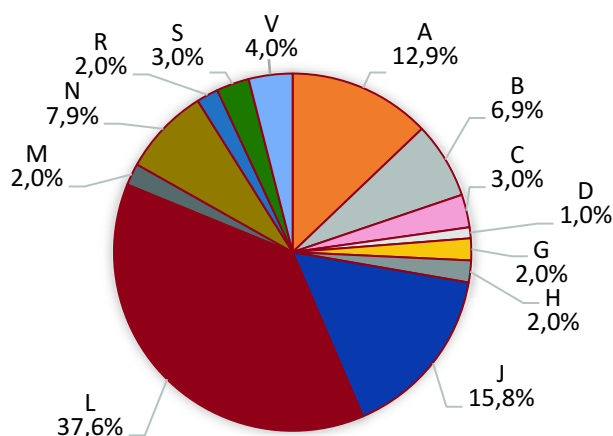
Nella Tabella 5.1.1 per ciascun anno è rappresentato il numero di nuove entità terapeutiche sia incidenti nell'anno che prevalenti, in quanto viene seguita la rispettiva movimentazione nel tempo. Si riporta anche la percentuale di nuove entità terapeutiche a cui è stato assegnato l'attributo di farmaco innovativo o sono state designate e autorizzate come farmaci orfani. Si osserva che in media ogni anno c'è un ingresso di 27 nuove entità terapeutiche, con un picco maggiore nel 2017, nel 2018 e 2021 con, rispettivamente, 33, 33 e 35 nuovi farmaci. La percentuale di farmaci orfani è incrementata nel tempo passando, dal 10% nel 2013 al 27% del 2021. I farmaci innovativi sono pari al 16% delle nuove entità terapeutiche commercializzate nel 2021. Le nuove entità terapeutiche sono in prevalenza classificate in classe H, circa il 60% nel 2021.

Tabella 5.1.1 Nuove entità terapeutiche immesse in commercio nel periodo 2014-2021

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
N° nuove entità terapeutiche (Incidenti e Prevalenti)	210	219	230	237	248	250	250	274
N° nuove entità terapeutiche (incidenti)	29	24	24	33	33	21	19	35
N° nuove entità terapeutiche (usciti)	11	15	13	26	22	19	19	11
Di cui orfani (%)	28 (13%)	32 (15%)	40 (17%)	51 (22%)	58 (23%)	62 (25%)	65 (26%)	74 (27%)
Di cui innovativi (%)	9 (4%)	17 (8%)	19 (8%)	20 (8%)	37 (15%)	35 (14%)	40 (16%)	45 (16%)
Di cui classe A (%)	85 (40%)	91 (42%)	94 (41%)	96 (41%)	95 (38%)	90 (36%)	92 (37%)	94 (34%)
Di cui classe H (%)	125 (60%)	128 (58%)	136 (59%)	141 (59%)	153 (62%)	160 (64%)	158 (63%)	180 (66%)

La Figura 5.1.1 rappresenta la suddivisione dei farmaci in analisi incidenti e prevalenti per ATC al primo livello. Si osserva come la quota maggiore di farmaci nel periodo 2014-2021 è attribuibile alla categoria "L: antineoplastici e immunomodulatori" che rappresenta il 38% di questi farmaci, al secondo posto vi è la categoria "J: anti-infettivi per uso sistemico" con il 16% e al terzo posto la categoria "A: apparato gastrointestinale e metabolismo" con il 13%. In quota minore sono presenti le categorie "B: sangue e sistema emopoietico", "C: apparato cardiovascolare" e "R: apparato respiratorio" che si vedranno essere, nelle prossime tabelle, categorie in crescente rilevanza economica.

Figura 5.1.1 Nuove entità terapeutiche incidenti e prevalenti (N = 218) per I livello ATC (Periodo 2014-2021)



La spesa delle nuove entità terapeutiche incidenti e prevalenti ha registrato circa 5.371 milioni di euro nel 2014, fino a circa 8.291 milioni di euro nel 2021 (Tabella 5.1.2). In media la spesa dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata dal 2014 al 2021 rappresenta una quota minoritaria (6%) della spesa totale delle nuove entità terapeutiche, mentre i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche costituiscono la quota prevalente (94%). Nel periodo osservato, il 37% della spesa dei farmaci di nuove entità terapeutiche incidenti e prevalenti è rappresentato dai farmaci di classe A, mentre il 63% dai farmaci di classe H. Dal 2014 al 2021 aumenta la spesa delle nuove entità terapeutiche, in corrispondenza dell'aumento dei nuovi ingressi che non sono bilanciati dai farmaci che perdono la qualifica di nuova entità terapeutica, come sopra definita. Dunque, il mercato delle nuove entità terapeutiche è in crescita costante, con un aumento medio annuo pari a circa il 6% (il valore del CAGR di spesa dal 2014 al 2021) (Tabella 5.1.3). L'incidenza della spesa delle nuove entità terapeutiche sul totale della spesa SSN registrata in ciascun anno dal 2014 al 2021 è aumentata negli anni, passando da una quota del 27% nel 2014 al 35% nel 2021. Nonostante il numero dei farmaci orfani sia superiore rispetto al numero dei farmaci innovativi, l'incidenza di questi ultimi sul totale della spesa delle nuove entità terapeutiche è più alta rispetto a quella dei farmaci orfani. In media ogni anno la spesa sostenuta dal SSN per le nuove entità terapeutiche che commercializzano la prima volta nell'anno (incidenti) è pari a 200,4 milioni di euro e i valori più elevati sono stati registrati nell'anno 2015 (512,6 milioni di euro) e nel 2017 (435,5 milioni di euro). Tra gli incidenti del 2021, le molecole a maggior spesa sono rappresentate da elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, un farmaco per il trattamento della fibrosi cistica, da due terapie geniche (onasemnogene abeparvovec, indicato nell'atrofia muscolare spinale e voretigene neparvovec per il trattamento di adulti e bambini con perdita della vista

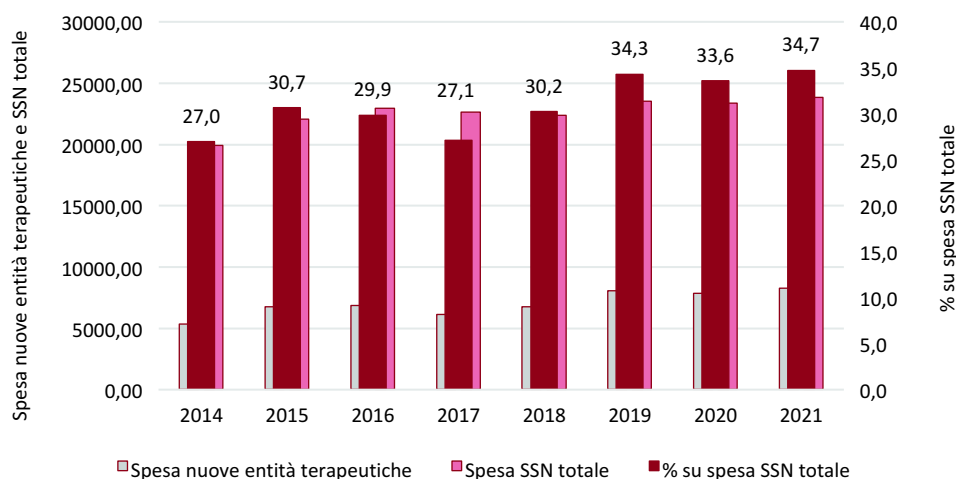
dovuta a distrofia ereditaria della retina) e da gilteritinib per il trattamento della leucemia mieloide acuta con valori rispettivamente pari 50,69 milioni di euro, 12,74 milioni di euro, 12,22 milioni di euro e 11,34 milioni di euro.

Tabella 5.1.2 Spesa SSN (in milioni) per le nuove entità terapeutiche nel periodo 2014-2021

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Nuove entità terapeutiche (Incidenti e Prevalenti) (€)	5.370,9	6.778,4	6.855,3	6.136,4	6.760,1	8.077,9	7.846,4	8.291,1
di cui incidenti (€)	73,9	512,6	188,8	435,5	156,0	59,2	45,3	131,7
di cui convenzionata classe A (€)	583,1	342,7	330,2	396,5	398,5	307,0	307,4	284,8
di cui acquisti diretti classe A (€)	1.337,6	2.676,6	2.650,9	1.794,6	2.021,2	2.688,5	2.274,2	2.256,4
Totale classe A (€)	1.920,7	3.019,3	2.981,1	2.191,2	2.419,7	2.995,5	2.581,6	2.541,3
di cui convenzionata classe H (€)	0,01	0,00	-	0,002	-	0,00	-	0,0
di cui acquisti diretti classe H (€)	3.450,2	3.759,1	3.874,1	3.945,2	4.340,4	5.082,4	5.264,8	5.749,8
Totale classe H (€)	3.450,2	3.759,1	3.874,1	3.945,2	4.340,4	5.082,4	5.264,8	5.749,8
di cui orfani (%)	8,8	8,8	11,5	16,0	18,5	19,8	23,4	25,8
di cui innovativi (%)	3,1	22,5	22,7	16,8	24,5	33,8	29,6	30,3
% su spesa SSN totale	27,0	30,7	29,9	27,1	30,2	34,3	33,6	34,7

La variazione di spesa delle nuove entità terapeutiche rispetto al totale di spesa SSN è aumentata in media del 4%: in particolare dal 2016 al 2017 si è ridotta del 10% e dal 2018 al 2019 è aumentata del 19%.

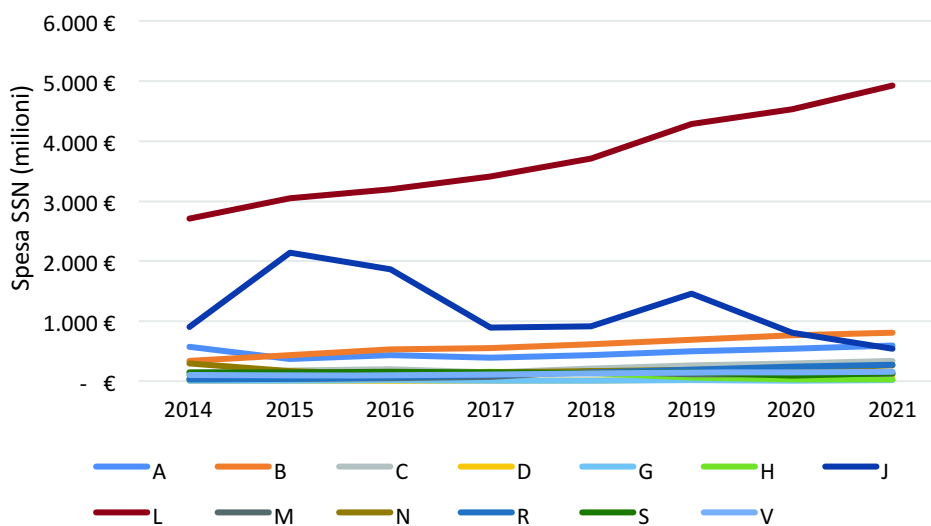
Figura 5.1.2 Andamento annuale della spesa SSN per le nuove entità terapeutiche incidenti e prevalenti e della spesa SSN totale



In Figura 5.1.3 si osserva l'andamento della spesa SSN delle nuove entità terapeutiche incidenti e prevalenti suddivise per primo livello di ATC. Come osservato in Figura 5.1.3, la categoria L oltre ad essere quella con il maggior numero di farmaci di nuove entità terapeutiche è anche quella con maggior spesa in aumento nel periodo di osservazione 2014-2021 (da 2.709 milioni di euro a 4.922 milioni di euro, aumentando del 92%). La seconda e terza categoria, J e A, hanno comportamenti diversi nel tempo: J è aumentata dal 2013 al 2016 e da quel momento in poi è seguito un calo di spesa (CAGR 2014-2021 del -6,30%) arrivando nel 2021 a 536 milioni di euro; mentre la categoria A risulta in crescita con un CAGR 2014-2021 pari allo 0,66%, come anche la categoria B (CAGR 2014-2021 11,56%), la categoria C (CAGR 2014-2021 11,35%) e la categoria R (CAGR 2014-2021 36,67%).

Tabella 5.1.3 Andamento annuale della spesa SSN per le nuove entità terapeutiche incidenti e prevalenti per I livello ATC (Tabella e Figura)

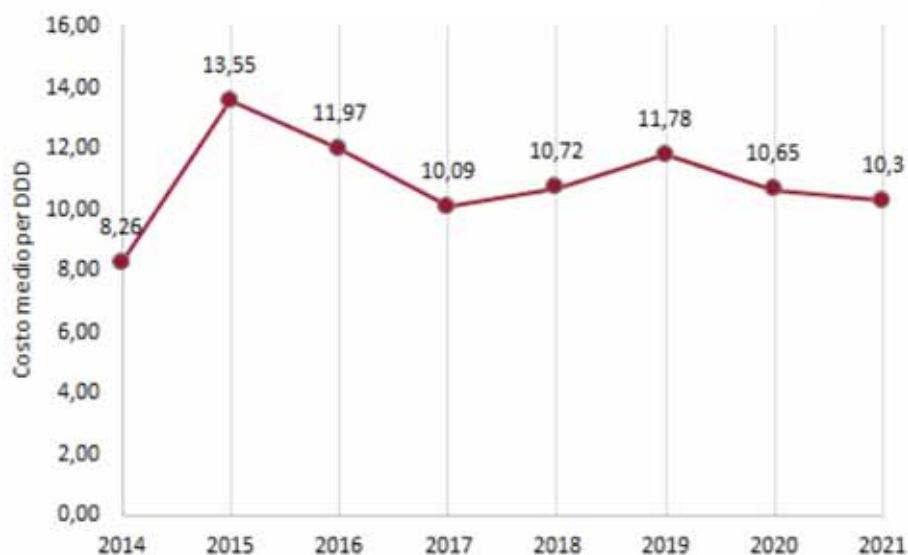
I livello ATC V	CAGR % di spesa dal 2014 al 2021
A	0,66
B	11,56
C	11,35
D	53,57
G	4,66
H	-14,59
J	-6,30
L	7,75
M	17,65
N	-1,45
R	36,67
S	-0,76
V	5,80
Totale	5,58



L Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	N Sistema Nervoso Centrale	G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	H Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	J Antimicrobici generali per uso sistemico
C Sistema cardiovascolare	V Vari	D Dermatologici
B Sangue ed organi emopoietici	R Sistema respiratorio	S Organi di senso
	M Sistema Muscolo-scheletrico	

In Figura 5.1.4 si osserva l'andamento del costo medio per DDD delle nuove entità terapeutiche: si osserva che tale trend è in aumento, passando da 8,26 euro nel 2014, a 10,3 euro nel 2021. Il picco è stato raggiunto nel 2015 arrivando a 13,55 euro.

Figura 5.1.4 Andamento annuale del costo medio per DDD delle nuove entità terapeutiche nel periodo 2014-2021



In Tabella 5.1.3 è rappresentata la distribuzione regionale della spesa *pro capite* 2021 dei farmaci relativi alle nuove entità terapeutiche. La spesa *pro capite* per le nuove entità terapeutiche, a livello nazionale, è stata pari a 140 euro, con un'ampia variabilità regionale: le Regioni con i valori più elevati sono Umbria (161 euro) e Campania (160,6 euro), mentre i valori più bassi sono stati registrati in Valle d'Aosta con 103,5 euro e nella PA di Trento con 113,2 euro. L'andamento della spesa regionale dal 2014 al 2021 è segnato da una variazione media annua di segno positivo in tutte le Regioni, che a livello nazionale è stata pari al 6,4%. Le maggiori variazioni sono state registrate in PA di Trento (+8,3%), Emilia Romagna (+8,1%) e in Umbria (+8,0%). Il costo medio DDD nell'anno 2021 è stato pari a livello nazionale a 10,3 euro, ma oscilla tra il valore minimo di 7,9 euro della PA di Trento e un massimo di 16,2 euro della PA di Bolzano; quest'ultima ha una spesa *pro capite* tra le più basse, ma il costo medio DDD più alto pari a 16,2 euro. Ciò è attribuibile ad un numero più basso di DDD registrate per questa Regione, probabilmente relative a farmaci a maggior costo.

Tabella 5.1.4. Variabilità regionale nella spesa e costo medio DDD delle nuove entità terapeutiche. Anno 2021 e confronto 2014-2021

Regione	Spesa 2021 pro capite	Δ % rispetto alla media Italia	CAGR 2014-2021	Costo medio DDD 2021	Δ % rispetto alla media Italia	CAGR 2014-2021
Piemonte	135,7	-2,9	6,63	10,2	-0,6	4,27
Valle d'Aosta	103,5	-26,0	7,69	10,0	-2,9	5,03
Lombardia	128,1	-8,4	6,44	10,5	1,8	2,90
PA Bolzano	134,2	-4,1	6,99	16,2	57,4	4,76
PA Trento	113,2	-19,0	8,30	7,9	-22,8	-0,12
Veneto	125,8	-10,1	6,76	10,8	5,3	2,76
Friuli VG	144,6	3,4	7,62	10,1	-2,1	2,12
Liguria	143,0	2,3	6,85	10,2	-0,7	3,67
Emilia R.	145,6	4,1	8,14	11,5	11,9	3,15
Toscana	144,2	3,1	5,55	11,1	8,1	2,81
Umbria	161,0	15,1	8,00	9,9	-3,5	4,52
Marche	147,8	5,7	6,08	10,4	1,0	1,57
Lazio	136,4	-2,5	5,43	9,6	-6,7	2,76
Abruzzo	144,7	3,5	4,92	10,4	1,0	3,46
Molise	140,8	0,7	7,21	10,4	1,0	3,51
Campania	160,6	14,8	6,89	10,6	3,1	4,03
Puglia	155,5	11,2	5,90	10,1	-1,7	2,17
Basilicata	138,7	-0,8	5,87	10,0	-2,9	3,73
Calabria	142,6	2,0	6,07	9,2	-10,4	3,59
Sicilia	132,7	-5,2	6,32	9,3	-9,5	4,16
Sardegna	148,5	6,2	4,23	9,4	-8,7	2,38
Italia	139,9		6,39	10,3		3,9

È stata effettuata un'analisi dettagliata sull'andamento di spesa e del costo medio delle nuove entità terapeutiche in base al tempo dalla prima commercializzazione. A tal fine sono state selezionate le sole molecole con prima commercializzazione nell'anno 2014: il 2013 è stato utilizzato come finestra di *wash out* per permettere la definizione dei primi ingressi nel 2014 e studiare da quell'anno in poi la loro evoluzione (N° molecole: 218). Di queste molecole, sono state selezionate e seguite le sole specialità aventi il criterio di nuova entità terapeutica per un periodo di almeno 5 anni al fine di avere, per ogni anno di commercializzazione, la stessa numerosità di molecole. Nella figura 5.1.5 viene riportato il fatturato medio dal primo anno di commercializzazione fino al 5° anno. Si osserva che le 65 molecole, da quando entrano in commercio, iniziano un trend di aumento di fatturato, passando in media da 0,8 milioni nel primo anno di commercializzazione a 3,2 milioni nell'ultimo anno analizzato. Nella Figura 5.1.6 è rappresentato il rapporto percentuale tra il fatturato ad ogni anno rispetto al fatturato nel primo anno. Si evince come al terzo anno di commercializzazione il fatturato viene più che triplicato rispetto a quello del primo anno.

Figura 5.1.5. Fatturato medio per tempo dalla prima immissione in commercio (molecole almeno con 5 punti di osservazione; N=65)

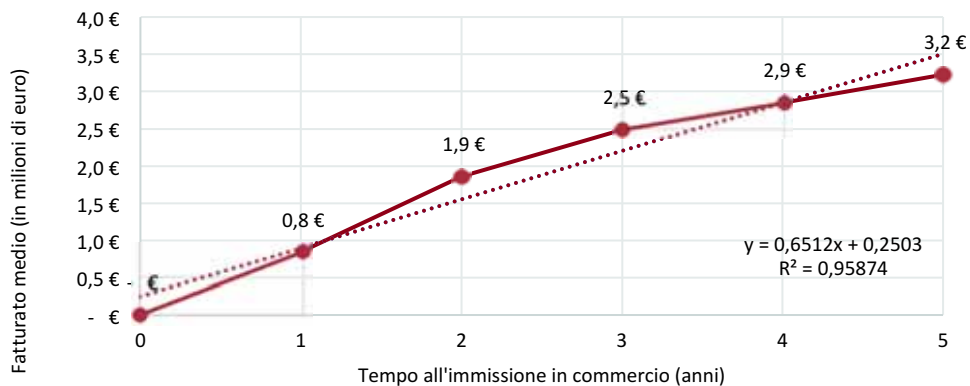
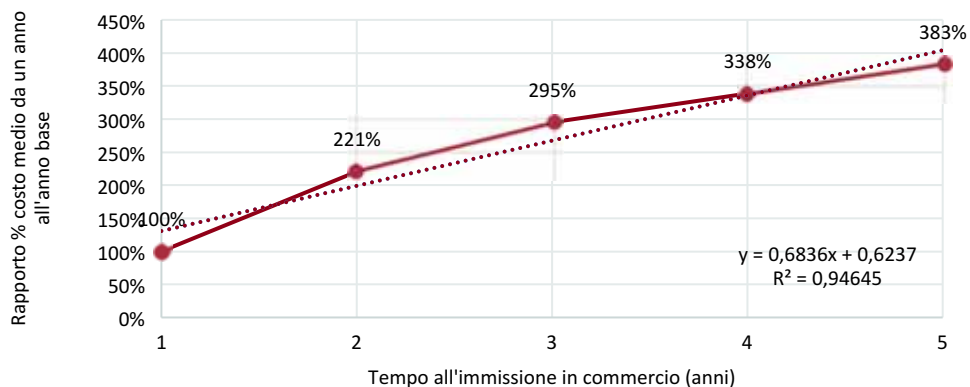
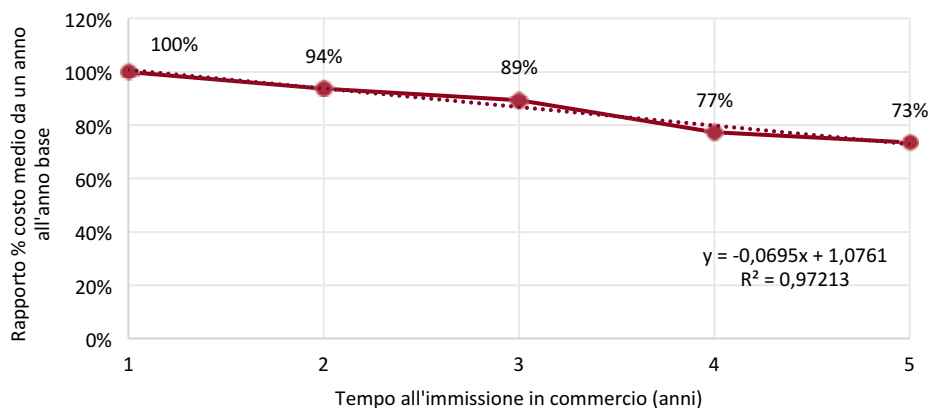


Figura 5.1.6. Rapporto percentuale tra il totale di spesa al tempo T_i rispetto alla spesa al tempo della prima immissione in commercio T_1 . (molecole almeno con 5 punti di osservazione; N=65)



Nella Figura 5.1.7 è rappresentato il rapporto percentuale tra il costo medio per DDD ad ogni anno rispetto al costo medio nel primo anno. Si evince come il trend è in calo, passando dal 94% nel secondo anno al 73% nell'ultimo anno. Tale andamento potrebbe essere dovuto all'effetto delle rinegoziazioni, anche a seguito delle estensioni delle indicazioni, e delle procedure d'acquisto a livello regionale.

Figura 5.1.7 Rapporto percentuale tra il costo medio per DDD al tempo T_i rispetto al costo medio al tempo della prima immissione in commercio (T_1) (molecole con almeno con 5 punti di osservazione)



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 beneficeranno 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 2021 l'EMA ha concesso complessivamente l'autorizzazione per 13 nuovi farmaci orfani. Le principali aree terapeutiche dei farmaci autorizzati con procedura centralizzata da parte dell'EMA sono state quelle degli agenti antineoplastici (linfociti T autologhi [Abecma], pemigatinib [Pemazyre] e ripretinib [Qinlock], tafasitamab [Minjuvi]),

dell'immunologia (risdiplan [Evrysdi], selumetinib [Koselugo]) e (vosoritide [Voxzogo]), dell'endocrinologia (somapacitan [Sogroya], dell'ematologia) (pegcetacoplan [Aspaveli]), del metabolismo (setmelanotide [Imcivree]), dell'oftalmologia (satralizumab [Enspryng]), del sistema infettivo (artesanate [Artesunate Amivas]) e infine dell'apparato gastroenterico (odevixibat [Bylvay]).

Dei 13 Farmaci autorizzati dall'EMA, 11 hanno cominciato l'iter della negoziazione del prezzo e rimborso e 2 sono già in commercio di cui 1 in classe C.

Al 31 dicembre 2021, su un totale di 130 farmaci orfani autorizzati dall'EMA (Figure 5.2.1 e 5.2.2), 122 erano disponibili in Italia di cui:

- 24 (19,7%) in classe A;
- 56 (45,9%) in classe H;
- 12 (9,8%) in classe C;
- 30 (24,6%) in classe C-nn.

Degli 8 farmaci autorizzati dall'EMA ma non disponibili in Italia nel 2021:

- 4 sono stati commercializzati a partire dal 2022;
- 2 sono in fase di definizione del prezzo e della rimborsabilità;
- 2 non sono stati oggetto di domanda per la negoziazione del prezzo e rimborso da parte delle aziende produttrici.

I 4 farmaci commercializzati a partire dal 2022 sono: risdiplan, fedratinib, pretomanid e somapacitan.

È interessante notare che il 37,7% dei farmaci inclusi nella lista AIFA dei medicinali orfani è sottoposto ad un Registro di monitoraggio e al 26% dei farmaci orfani in fase di contrattazione di prezzo e rimborso è stato applicato un *Managed Entry Agreement* (MEA) che può essere o un accordo finanziario o un accordo basato su *outcome*. Circa il 14% dei farmaci, inoltre, ha anche ottenuto il requisito dell'innovatività (7 farmaci innovativi oncologici e 10 innovativi non oncologici).

Figura 5.2.1 Confronto farmaci autorizzati con procedura centralizzata EMA e disponibili in Italia (dato cumulato 2002-2021)

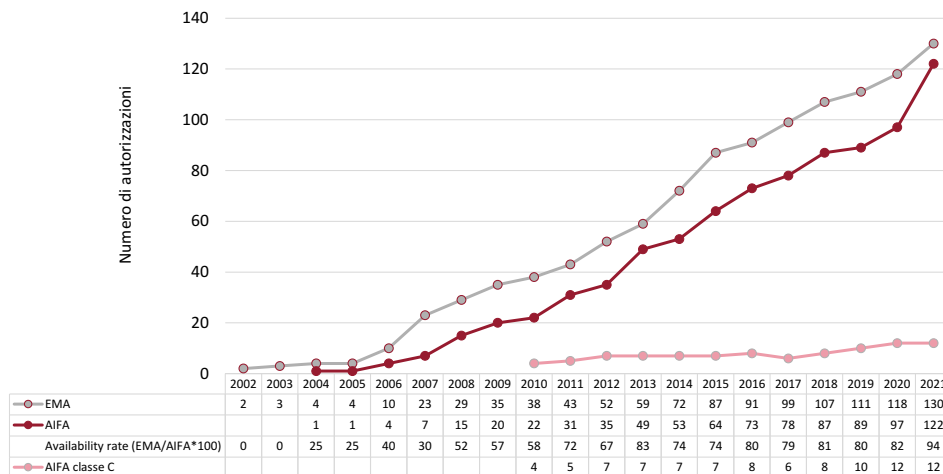
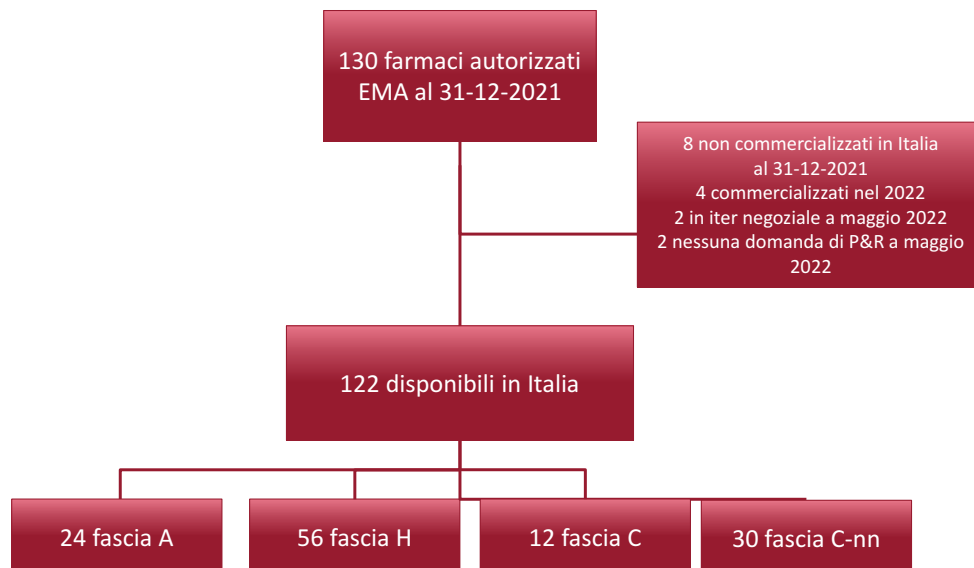


Figura 5.2.2 Confronto numero farmaci orfani autorizzati con procedura centralizzata EMA e AIFA al 31 dicembre 2021



Spesa e consumo dei farmaci orfani

Tabella 5.2.1 Trend di spesa e consumo (convenzionata e acquisti diretti) per i farmaci orfani, anni 2013-2021 presenti in classe di rimborsabilità A-SSN, H-SSN, C, C-NN

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Spesa farmaci orfani (milioni, tracciabilità + osmed)	608,9	716,2	822,2	947,6	1.022,7	1.306,9	1.554,9	1.402,7	1.535,1
Incidenza % farmaci orfani sulla spesa farmaceutica	6,4	7,1	6,7	4,2	4,5	5,8	6,8	6,1	6,4
Incidenza % spesa acquisti diretti orfani vs spesa orfani (traccia + osmed)	100,0	100,0	100,0	99,7	99,6	99,7	99,9	100,0	100,0
Consumo (DDD) farmaci orfani (osmed + traccia, milioni)	5,6	6,1	6,7	7,0	7,2	8,8	10,1	8,1	8,4
Incidenza % farmaci orfani sul consumo (osmed + traccia)	0,002	0,002	0,003	0,026	0,026	0,031	0,035	0,029	0,030

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 2021 di 1,53 miliardi di euro (+9,4% rispetto al 2020), corrispondente al 6,4% della spesa farmaceutica a carico del SSN. L'incidenza % sulla spesa dei farmaci orfani di classe C è pari allo 0,94% evidenziando un incremento nel 2021 rispetto al trend degli anni precedenti (era 0,47% nel 2016). Questo a causa dell'incremento di movimentazione di farmaci di classe C nel 2021. Per quanto riguarda i consumi, sono state erogate 8,4 milioni di dosi di farmaci orfani (+3,7% rispetto all'anno precedente), vale a dire lo 0,030% del consumo complessivo di farmaci. Nel 2021 l'incidenza% sul consumo dei farmaci orfani di classe C è pari al 2,2% evidenziando un incremento rispetto al 2020 quando si registrava un'incidenza pari all'1,39 % (Tabella 5.2.1).

Tabella 5.2.2 Consumo e spesa (convenzionata e acquisti diretti) per farmaci orfani per Regione anno 2021

Regione	Spesa (milioni)	DDD (migliaia)	Inc.% spesa*	% acquisti diretti	Spesa pro capite	Δ % 21-20	DDD 1000 ab die	Δ % 21-20
Piemonte	107,4	628,7	7,0	100,0	24,0	4,1	0,4	199,6
Valle d'Aosta	1,9	10,1	0,1	100,0	14,8	34,6	0,2	207,0
Lombardia	253,3	1244,7	16,5	99,8	25,6	15,9	0,3	208,6
PA Bolzano	14,0	75,5	0,9	100,0	28,3	8,9	0,4	200,6
PA Trento	10,7	66,5	0,7	100,0	20,2	22,1	0,3	225,2
Veneto	124,1	699,6	8,1	100,0	25,4	7,2	0,4	209,8
Friuli VG	32,4	202,9	2,1	99,8	25,5	9,4	0,4	221,4
Liguria	45,6	261,7	3,0	100,0	27,3	5,8	0,4	208,2
Emilia R.	141,1	707,5	9,2	100,0	31,4	18,6	0,4	209,1
Toscana	107,4	602,2	7,0	100,0	27,9	8,5	0,4	207,0
Umbria	29,9	154,9	1,9	99,8	33,0	13,4	0,5	201,0
Marche	43,3	258,4	2,8	99,9	28,0	6,7	0,5	197,5
Lazio	137,4	788,4	9,0	100,0	24,3	7,2	0,4	200,0
Abruzzo	33,2	199,4	2,2	100,0	25,4	16,1	0,4	196,2
Molise	5,8	34,3	0,4	100,0	19,1	4,3	0,3	197,1
Campania	131,4	713,0	8,6	100,0	25,2	7,4	0,4	195,7
Puglia	113,0	626,2	7,4	100,0	29,1	1,4	0,4	197,4
Basilicata	12,5	71,3	0,8	100,0	22,8	3,2	0,4	190,9
Calabria	46,2	242,8	3,0	100,0	25,4	14,0	0,4	205,4
Sicilia	106,0	572,7	6,9	100,0	22,6	15,8	0,3	203,2
Sardegna	38,4	203,7	2,5	100,0	23,2	11,0	0,3	198,6
Italia	1.535,1	8.364,5	100,0	100,0	25,9	10,2	0,4	203,5
Nord	730,6	3.897,1	47,6	99,9	26,2	12,0	0,4	208,0
Centro	318,0	1.803,9	20,7	100,0	26,6	8,1	0,4	201,9
Sud e Isole	486,6	2.663,4	31,7	100,0	25,1	8,9	0,4	198,6

* calcolata sul totale della spesa dei farmaci orfani al livello nazionale

In termini di DDD, nel 2021 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 (a maggior spesa anche nel 2020) e Emilia Romagna con una spesa, rispettivamente, pari a 33,0 e 31,4 euro rispetto alla media nazionale di 25,9 euro, mentre le Regioni a minor spesa sono Valle d'Aosta (lo era anche nel 2020) e Molise con una spesa rispettivamente di 14,8 e 19,1 euro (Tabella 5.2.2).

Tabella 5.2.3 Consumo e spesa (convenzionata e acquisti diretti) per farmaci orfani di classe C* per Regione anno 2021

Regione	DDD (migliaia)	Spesa (migliaia)	Spesa <i>pro capite</i>	Incidenza % sul consumo	Incidenza % sulla spesa
Piemonte	16,1	796	0,18	0,0008056	0,05
Valle d'Aosta	1,5	21	0,16	0,0030453	0,05
Lombardia	31,0	2.719	0,28	0,0007225	0,07
PA Bolzano	2,9	322	0,65	0,0015856	0,19
PA Trento	2,8	142	0,27	0,0011574	0,08
Veneto	18,2	2.098	0,43	0,0008402	0,12
Friuli VG	3,5	271	0,21	0,0005873	0,06
Liguria	6,0	380	0,23	0,0008288	0,06
Emilia R.	21,1	1.589	0,35	0,0009149	0,09
Toscana	14,8	-493	-0,13	0,0008141	-0,03
Umbria	5,1	392	0,43	0,0010481	0,10
Marche	10,3	808	0,52	0,0013598	0,12
Lazio	22,1	1.106	0,20	0,0008125	0,05
Abruzzo	6,3	953	0,73	0,0009896	0,17
Campania	12,4	621	0,12	0,0004353	0,03
Puglia	10,0	1.236	0,32	0,0005010	0,07
Basilicata	2,4	92	0,17	0,0008609	0,04
Calabria	1,9	408	0,22	0,0002136	0,05
Sicilia	10,8	934	0,20	0,0004732	0,05
Sardegna	2,1	518	0,31	0,0002517	0,07
Italia	201,4	14.913	0,25	0,0007125	0,06
Nord	103,2	8.337	0,30	0,0008214	0,08
Centro	52,3	1.813	0,15	0,0009042	0,04
Sud e Isole	45,9	4.762	0,25	0,0004627	0,06

* esclusi i farmaci in C-NN

La spesa dei farmaci di classe C è stata nel 2021 pari a 14,9 milioni di euro (nel 2020 era pari 14,3 milioni di euro). 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 *pro capite*, le Regioni del Nord hanno valori più elevati rispetto alla media italiana, mentre solo le Regioni del Centro presentano valori *pro capite* nettamente inferiori alla media nazionale (0,30 euro *pro capite* al Nord, rispetto a 0,15 euro al Centro e 0,25 euro al Sud) (Tabella 5.2.3).

Tabella 5.2.4 Primi 10 farmaci orfani di classe C^A per spesa 2021

Classe	Principio attivo	Spesa (€)	Consumi (DDD)
C	defibrotide	8.303.868	2.133
C	pitolisant	2.118.112	154.890
C	polatuzumab vedotin	1.806.621	4.200
C	tobramicina	1.090.805	12.274
C	cenegermin	512.116	1.197
C	mannitolo	438.747	20.467
C	onasemnogene abeparvovec	260.008	1
C	clormetina	140.140	3.090
C	telotristat	35.923	1.410
Totale primi 10 principi attivi di classe C		14.706.340	199.662
Totale restanti principi attivi di classe C*		-206.169	-1.730
Totale fascia C		14.912.509	201.392

^A esclusi i farmaci in C-NN

* nella voce "Totale restanti principi attivi di classe C*" sono inclusi solo i prodotti molecola "EVRYSDI" (RISDIPLAM) che genera una spesa di 104 euro ed il prodotto "STRENSIQ" (molecola ASFOTASE ALFA) che ha una spesa negativa (resi di tracciabilità) pari -348.480 euro. La spesa complessiva per questi due prodotti pertanto ha un valore negativo pari a -348.376 euro.

I primi 10 principi attivi di classe C nel 2021 hanno una spesa di circa 14,7 milioni di euro (98,6%) di cui la maggior parte della spesa è assorbita dal principio attivo defibrotide, indicato nella malattia veno-occlusiva (VOD) grave in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. I consumi dei primi 10 farmaci orfani in classe C sono pari a 199.662 DDD pari al 99,1% dei consumi totali dei farmaci orfani in fascia C (Tabella 5.2.4).

Tabella 5.2.5 Spesa e consumo per i primi 30 farmaci orfani (A, H, C, C-NN) in ordine decrescente di spesa: confronto anni 2020-2021

Rango	Primi 30 farmaci orfani (molecole)	Classe prevalente nel 2021	DDD (migliaia)	Δ % 21-20	Spesa (milioni)	Δ % 21-20	Incidenza % sul consumo	Incidenza % sulla spesa	% acquisti diretti
1	daratumumab	H	1.611	42,4	240,8	14,1	17,2	14,9	100,0
2	ibrutinib	H	1.548	17,9	201,1	18,0	16,5	12,4	100,0
3	eculizumab	H	166	8,9	127,6	7,9	1,8	7,9	100,0
4	nusinersen	H	193	-11,9	78,5	-15,4	2,1	4,9	100,0
5	ivacaftor	A	156	>100	65,1	55,7	1,7	4,0	100,0
6	pirfenidone	H	890	-5,3	57,3	-5,4	9,5	3,5	100,0
7	macitentan	A	634	0,0	55,6	0,0	6,8	3,4	100,0
8	pomalidomide	H	206	20,1	50,7	-0,4	2,2	3,1	100,0
9	albutrepenonacog alfa	A	43	9,2	47,2	9,1	0,5	2,9	99,8
10	elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	A	173	-	38,6	-	1,9	2,4	100,0
11	carfilizomib	H	254	-3,0	34,6	-3,1	2,7	2,1	100,0
12	tisagenlecleucel	H	0	79,8	31,0	>100	0,0	1,9	100,0
13	patisiran	H	52	>100	26,7	>100	0,6	1,7	100,0
14	niraparib	H	134	3,0	26,5	1,7	1,4	1,6	100,0
15	ponatinib	H	101	7,8	23,2	5,9	1,1	1,4	100,0
16	migalastat	A	48	11,1	22,2	11,1	0,5	1,4	100,0
17	Brentuximabvedotin	H	97	-5,5	20,8	-30,7	1,0	1,3	100,0
18	letermovir	H	55	9,5	19,4	3,4	0,6	1,2	100,0
19	ataluren	H	12	8,1	18,5	8,5	0,1	1,1	100,0
20	eliglustat	A	29	9,4	18,3	9,4	0,3	1,1	100,0
21	axicabtagene ciloleucel	H	0	69,6	17,4	>100	0,0	1,1	100,0
22	caplacizumab	H	5	86,5	17,1	92,3	0,1	1,1	100,0
23	isavuconazolo	H	154	20,5	17,1	25,0	1,6	1,1	99,8
24	eftrenonacog alfa	A	25	0,0	17,0	-0,1	0,3	1,0	100,0
25	velaglucerasi alfa	H	15	-0,4	16,9	6,1	0,2	1,0	100,0
26	elosulfase alfa	H	5	5,5	16,1	5,5	0,1	1,0	100,0

segue

Tabella 5.2.5 - continua

Rango	Primi 30 farmaci orfani (molecole)	Classe prevalente nel 2021	DDD (migliaia)	Δ % 21-20	Spesa (milioni)	Δ % 21-20	Incidenza % sul consumo	Incidenza % sulla spesa	% acquisti diretti
27	sorafenib	H	132	-24,7	15,7	-25,3	1,4	1,0	100,0
28	obinutuzumab	H	236	15,6	15,3	15,6	2,5	0,9	100,0
29	midostaurina	H	29	-0,9	15,1	-4,2	0,3	0,9	100,0
30	acido obeticolico	H	177	97,3	14,7	93,5	1,9	0,9	100,0
	Totale primi 30		7.182	18,2	1.366,1	15,2	76,8	84,5	100,0
	Altri orfani		2.174	47,2	251,3	50,3	23,2	15,5	99,7
	Totale orfani		9.356	23,9	1.617,4	19,6	100,0	100,0	100,0

I principali principi attivi a maggior consumo e spesa sono anche nel 2021 daratumumab e ibrutinib con un incremento, rispettivamente, di spesa del 14,1% e 18,0% e di consumo del 42,4% e 17,9%. Axicabtagene ciloleucel è il principio attivo che registra lo scostamento più elevato nella spesa insieme a patisiran, tisagenleucel, mentre a livello di consumo i maggiori scostamenti si registrano per patisiran ed ivacaftor, entrambi >100% (Tabella 5.2.5).

Tabella 5.2.6 Primi 20 principi attivi (A e H) a maggior variazione di spesa nel 2021 rispetto al 2020

Classe prevalente	Principio attivo	Spesa (milioni)	Δ % 21-20	DDD (migliaia)	Δ % 21-20
A	cannabidiolo	1,7	>100	35,0	>100
H	cerliponase alfa	4,1	>100	3,1	>100
A	elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	38,6	>100	173,2	>100
H	givosiran	4,6	>100	5,3	>100
H	mogamulizumab	3,8	>100	13,0	>100
H	onasemnogene abeparovvec	12,7	>100	0,1	>100
H	voretigene neparovvec	12,2	>100	0,0	>100
H	gilteritinib	11,3	>100	34,8	>100
A	lanadelumab	13,2	>100	23,9	>100
H	axicabtagene ciloleucel	17,4	>100	0,1	69,6
H	inotersen	3,2	>100	9,2	>100
A	acido chenodesossicolico	2,5	>100	10,1	>100
H	patisiran	26,7	>100	51,7	>100
H	metreleptina	1,6	>100	2,1	>100
H	tisagenlecleucel	31,0	>100	0,2	79,8
H	burosumab	11,6	>100	61,7	>100
H	acido obeticolico	14,7	93,5	177,2	97,3
H	caplacizumab	17,1	92,3	5,1	86,5
H	gemtuzumab ozogamicin	4,3	56	0,3	56
A	ivacaftor	65,1	55,7	156,4	>100

* sono stati selezionati tra i principi attivi con una spesa maggiore di 1 milione di €

Tra i primi 20 principi attivi di classe A e H a maggior variazione di spesa nel 2021, i principi attivi che presentano i valori maggiori sono ivacaftor con 65,1 milioni di euro e una variazione di spesa del 55,7% e elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor con 38,6 milioni di euro e una variazione di spesa >100% (Tabella 5.2.6).

Tabella 5.2.7 Rango regionale 2021 dei primi 30 farmaci orfani per spesa in classe A-SSN e H-SSN

Italia	PIE	VDA	LOM	PA BOL	PA TRE	VEN	FRI	LIG	EMI	TOS	UMB	MAR	LAZ	ABR	MOL	CAM	PUG	BAS	CAL	SIC	SAR
1	daratumumab	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	3	1	1	1
2	ibrutinib	2	3	2	2	2	1	2	2	2	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	3
3	eculizumab	3	1	3	5	4	3	3	3	3	3	3	4	3	3	3	5	1	4	5	2
4	nusinersen	5	4	4	7	3	4	7	7	8	5	4	3	10	5	6	9	17	8	7	7
5	ivacaftor	8	15	9	5	4	8	8	8	7	10	8	5	9	13	5	3	4	3	3	12
6	pirfenidone	4	7	12	17	10	17	13	10	9	5	7	6	6	4	4	7	7	5	5	6
7	macitentan	6	6	8	8	11	6	5	6	4	9	12	5	14	5	6	15	6	6	12	5
8	pomalidomide	7	11	6	38	5	9	9	5	4	6	10	8	8	8	13	8	16	9	8	8
9	albutrepenona-cog alfa	13	7	48	7	6	4	6	6	6	18	12	12	7	10	4	11	14			
10	elexacaftor/tezacaftor/ ivacaftor	14	14	10	7	3	9	7	13	11	12	28	7	11	11	9	16	10	7	15	15
11	carfilzomib	9	8	13	14	13	13	22	14	13	11	15	20	15	18	20	9	11	8	12	9
12	tisagenlecleucel	24	5	20	24	24	31	5	10	34	4	41	13	19	19	33	54	10	26	36	
13	patisiran	33	20	16	26	12	20	16	28	28	15	7	15	7	34	17	51	4			
14	niraparib	16	9	19	10	12	16	11	21	14	15	21	16	10	16	10	19	12	20	18	17
15	ponatinib	21	12	25	11	24	28	18	32	18	19	23	17	18	12	14	17	13	14	7	10
16	migalastat	10	4	17	21	26	53	20	22	20	20	19	58	12	8	28	24	18	19		
17	brentuximab vedotin	20	21	26	12	23	12	20	17	17	18	19	13	31	13	28	18	31	13	31	16
18	letemovir	29	14	9	25	15	16	29	21	8	14	24	25	19	36	22	37	19	36	20	
19	ataluren	15	29	29	10	16	23	15	50	21	23	33	16	32							
20	eliglustat	17	22	18	9	11	25	36	19	27	17	17	17	17	50	46	19	38	16	9	
21	axicabtagene ciloleucel	75	6	6	54	54	67	12	33	33	33	64	25	33	79	72	37				
22	caplacizumab	30	5	23	36	11	27	44	25	36	43	14	22	31	18	38	22	21	4		
23	isavuconazolo	26	16	22	33	15	29	28	31	17	14	32	16	17	26	27	38	23	31	40	39
24	eftrenonacog alfa	11	21	42	49	18	46	35	26	21	6	25	14	18	56	20					
25	velaglucerasi alfa	48	33	19	8	38	21	52	40	23	13	11	38	14	15	17	15	14			
26	elosulfase alfa	18	22	31	6	55	22	10	9	18	49	24	50	30	14	17	27				
27	sorafenib	22	24	31	14	27	14	37	21	38	38	30	35	24	17	23	37	12	28	22	13
28	obinutuzumab	23	38	32	18	31	24	26	38	25	24	23	20	20	23	12	33	32	29	28	26
29	midostaurina	12	30	34	19	33	23	34	24	36	11	21	27	55	21	35	20	41	43	27	42
30	acido obeticolico	25	11	28	23	16	40	27	19	28	29	22	31	22	27	18	38	26	15	23	25

Piemonte, il 54° in Veneto, il 64° nelle Marche, il 79° in Campania e il 72° in Calabria rispetto al 21° rango della media italiana (Tabella 5.2.7).

Tabella 5.2.8 Rango regionale 2021 dei primi 30 farmaci orfani per consumo in classe A-SSN e H-SSN

Italia	PIE	VDA	LOM	PA BOL	PA TRE	VEN	FRI	LIG	EMI	TOS	UMB	MAR	LAZ	ABR	MOL	CAM	PUG	BAS	CAL	SIC	SAR
1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	2	3	2	2	2	1	2	2	1	1	1
2	1	1	2	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	3	2	3	1	3	2	3
3	4	3	5	3	6	7	4	4	4	3	4	2	3	1	3	4	3	1	3	2	3
4	3	5	10	23	13	4	4	6	6	6	6	3	5	4	4	5	2	5	4	5	4
5	3	4	4	3	6	3	3	3	3	5	5	4	6	5	4	6	4	5	4	5	4
6	15	5	10	4	5	5	5	5	5	4	32	6	18	36	9	12	9	12	10	8	19
7	7	7	9	12	12	9	17	10	9	7	11	15	15	9	18	7	7	7	8	6	6
8	9	16	21	9	10	8	8	17	9	6	10	7	6	20	5	11	14	11	9	12	12
9	6	7	4	15	11	6	7	41	10	14	20	9	13	7	8	6	32	6	11	11	11
10	11	12	11	39	8	14	12	7	8	8	12	12	7	6	14	8	18	12	12	8	8
11	14	8	7	16	7	11	16	14	19	13	7	5	20	8	10	18	26	20	16	10	10
12	12	9	15	16	7	18	15	9	10	14	9	21	8	15	14	23	10	11	9	15	13
13	19	16	11	9	5	12	12	14	13	13	24	8	16	12	10	16	13	8	14	13	14
14	8	6	14	8	17	21	16	19	8	11	15	11	20	11	9	12	17	9	16	21	9
15	20	18	18	14	11	22	19	17	16	16	18	18	14	17	16	13	9	6	7	7	18
16	13	2	13	6	8	15	24	13	11	15	10	14	11	10	21	26	12	39	19	20	20
17	17	6	20	36	13	18	21	18	12	7	25	10	8	25	15	27	15	19	25	22	22
18	18	14	19	13	14	23	13	22	15	20	17	17	13	14	11	19	15	19	15	18	16
19	16	17	22	10	19	10	26	12	24	23	22	22	24	16	15	11	22	10	17	17	7
20	24	15	23	15	22	26	20	30	20	22	21	19	17	18	19	17	16	16	13	14	29
21	22	21	22	19	30	20	21	20	19	21	19	16	22	19	28	20	24	13	18	24	15
22	10	21	21	18	17	9	11	23	26	12	9	30	22	19	28	20	24	13	18	24	15
23	21	20	26	26	31	14	34	15	37	25	16	26	19	21	21	24	30	24	31	20	27
24	30	45	27	24	24	24	57	25	17	17	50	31	18	14	21	22	28	27	27	20	28
25	26	30	35	21	25	23	18	29	23	26	40	25	29	29	22	32	29	35	23	23	23
26	31	24	24	17	29	22	23	27	27	28	23	26	25	25	22	32	29	35	23	29	24
27	41	32	32	32	35	27	31	24	35	31	29	29	21	24	13	39	31	50	10	10	10
28	23	12	27	38	32	38	52	28	32	25	28	28	59	17	22	35	27	26	26	26	26
29	28	25	38	42	29	27	21	33	30	23	30	23	39	12	28	28	28	40	31	31	31
30	53	20	44	41	16	36	72	18	30	28	27	25	59	27	25	59	47	47	47	47	47

I primi principi attivi per consumo si riconfermano anche nel 2021 ibrutinib, daratumumab e pirfenidone con moderata variabilità nei ranghi regionali (Tabella 5.2.8). I farmaci orfani che hanno anche il requisito dell'innovatività hanno generato nell'anno 2021 una spesa pari a 477,4 milioni di euro in aumento rispetto al 2020 in cui la spesa era pari a 373,5 milioni di euro, coerentemente con l'incremento dei consumi (Tabella 5.2.9). Nel 2021 sono 17 i farmaci ad avere il requisito dell'innovatività, nel 2020 erano 11 e 9 nel 2019. Di questi farmaci orfani innovativi, daratumumab e nusinersen rientrano anche tra i primi 30 farmaci orfani a maggior spesa, rispettivamente al primo e al quarto posto.

Tabella 5.2.9 Farmaci orfani che accedono al fondo dei farmaci innovativi oncologici e innovativi non oncologici: spesa e consumo per gli anni 2018-2021 (acquisti diretti)

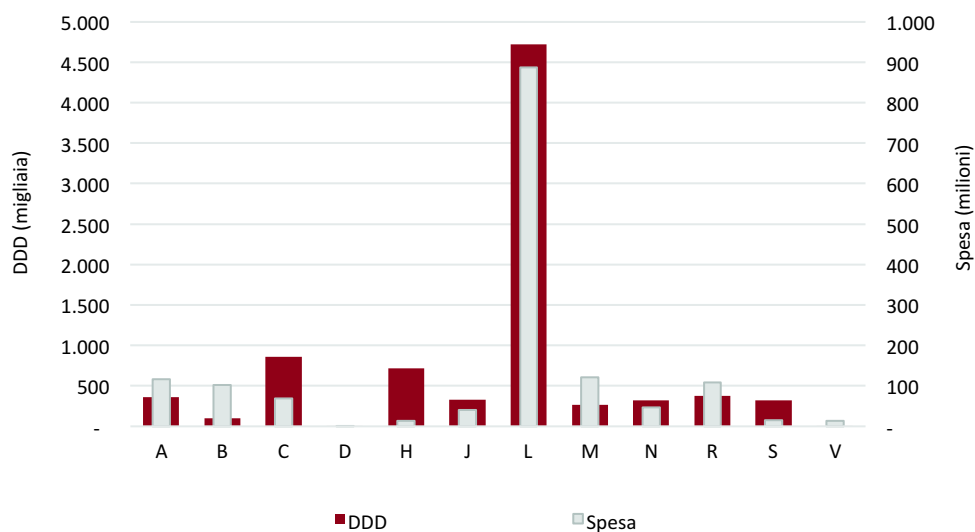
Principio attivo	Spesa (milioni)					DDD				
	2018	2019	2020	2021		2018	2019	2020	2021	
acicabtagene ciloleucel	0,00	0,00	3,44	17,43		0	0	56	95	
cenegermin	3,64	4,04	2,79	0,20		13.104	15.232	10.976	784	
cerliponase alfa	0,00	0,00	0,00	4,13		0	0	0	3.101	
citarabina/daunorubicina	0,00	2,44	8,55	9,15		0	608	2.249	2.396	
daratumumab	58,28	156,32	211,02	239,49		312.103	838.428	1.131.465	1.596.298	
dinutuximab beta	0,00	3,22	5,13	3,38		0	926	1.414	886	
elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor	0,00	0,00	0,00	36,44		0	0	0	167.692	
givosiran	0,00	0,00	0,00	4,57		0	0	0	5.344	
ibrutinib	111,56	0,00	0,00	0,00		757.150	0	0	0	
ivacaftor	11,10	0,00	0,00	40,03		16.492	0	0	119.215	
letermovir	0,01	10,79	18,75	15,14		1	26.653	50.020	42.417	
lutezio oxodotreatide (177lu)	0,00	3,49	15,14	13,22		0	244	948	935	
midostaurina	1,23	12,59	15,75	10,75		2.296	23.543	29.443	20.182	
nusinersen	92,11	102,25	70,23	0,00		242.880	242.400	166.320	0	
onasemnogene abeparvovec	0,00	0,00	0,00	12,48		0	0	0	49	
patisiran	0,00	0,00	9,49	26,69		0	0	18.400	51.720	
pomalidomide	18,63	0,00	0,00	0,00		61.859	0	0	0	
tafamidis	0,00	0,00	0,00	1,13		0	0	0	5.790	
tisagenlecleucel	0,00	1,19	13,24	30,95		0	12	84	151	
voretigene neparvovec	0,00	0,00	0,00	12,22		0	0	0	41	
Totale	296,6	296,3	373,5	477,4		1.405.884,9	1.148.045,8	1.411.374,7	2.017.094,8	

La spesa per farmaci orfani che accedono ai fondi è incrementata nel 2021 sia per gli innovativi oncologici che non oncologici. Sebbene la spesa per farmaci innovativi oncologici sia superiore rispetto a quella degli innovativi non oncologici, tuttavia nel 2021 l'incremento % rispetto al 2020 è maggiore per i farmaci innovativi non oncologici (51,1%) (Tabella 5.2.10).

Tabella 5.2.10 Farmaci orfani che accedono al fondo dei farmaci innovativi oncologici e innovativi non oncologici: confronto spesa e consumo per gli anni 2020-2021

Tipologia farmaci	Spesa		Δ % 21-20	DDD		Δ % 21-20
	2020	2021		2020	2021	
Orfani innovativi oncologici	272	324	19,1	1.165.659	1.620.943	39,1
Orfani innovativi non oncologici	101	153	51,1	245.716	396.152	61,2

Figura 5.2.3 Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia per I livello ATC, anno 2021 (Classe A, H, C, C-NN)



L Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	N Sistema Nervoso Centrale	G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	H Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	J Antimicrobici generali per uso sistemico
C Sistema cardiovascolare	V Vari	D Dermatologici
B Sangue ed organi emopoietici	R Sistema respiratorio	S Organi di senso
	M Sistema Muscolo-scheletrico	

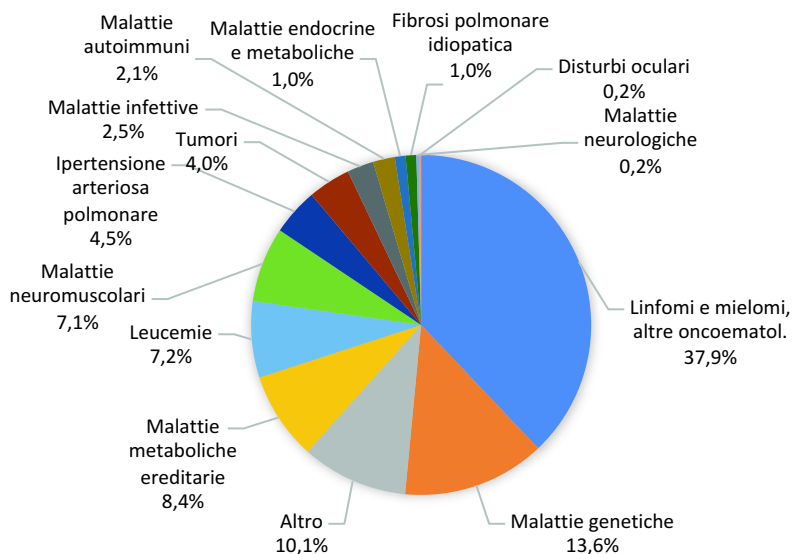
In riferimento alle categorie terapeutiche, la maggior parte della spesa ha riguardato i farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (57,8%), i farmaci del sistema muscolo-scheletrico (7,9%), dell'apparato gastrointestinale e metabolismo (7,5%) e altro (26,8%).

Per quanto riguarda i consumi, le categorie maggiormente interessate sono gli antineoplastici ed immunomodulatori (56,4%), i farmaci del sistema cardiovascolare (10,3%) e i preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali (8,6%), mentre il restante 24,6% dei consumi è rappresentato da altro (Figura 5.2.3).

Tabella 5.2.11 Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia per area terapeutica: anno 2021 (Tabella e Figura) (Classe A, H, C, C-NN)

Area terapeutica	Spesa	Spesa (milioni)	Δ % 21-20	DDD	DDD (migliaia)	Δ % 21-20	Spesa pro capite	DDD 1000 ab die	Inc.% spesa*
Linfomi e mielomi, altre onco- ematologiche	582.059.727	582	9,0	3.549.934	3.550	16,26	9,83	0,16	37,92
Malattie genetiche	208.632.125	209	59,4	566.293	566	125,59	3,52	0,03	13,59
Altro	155.185.001	155	24,4	210.874	211	24,27	2,62	0,01	10,11
Malattie metaboliche ereditarie	128.633.470	129	23,7	267.279	267	-5,57	2,17	0,01	8,38
Leucemie	111.287.399	111	10,9	452.341	452	14,24	1,88	0,02	7,25
Malattie neuromuscolari	109.740.516	110	-0,1	205.324	205	-10,85	1,85	0,01	7,15
Ipertensione arteriosa polmonare	68.667.795	69	2,1	858.305	858	2,85	1,16	0,04	4,47
Tumori	62.133.058	62	-8,4	271.763	272	-12,64	1,05	0,01	4,05
Malattie infettive	38.803.587	39	16,0	236.687	237	25,69	0,66	0,01	2,53
Malattie autoimmuni	31.842.197	32	92,9	182.323	182	97,01	0,54	0,01	2,07
Malattie endocrine e metaboliche	15.726.030	16	-12,3	811.576	812	-5,37	0,27	0,04	1,02
Fibrosi polmonare idiopatica	15.432.004	15	-82,6	240.550	241	-81,60	0,26	0,01	1,01
Malattie neurologiche	3.778.895	4	114,2	189.876	190	44,54	0,06	0,01	0,25
Disturbi oculari	3.201.082	3	-41,4	321.336	321	1.004,51	0,05	0,01	0,21
Totale	1.535.122.888	1.535	9,4	8.364.460	8.364	2,82	25,92	0,39	100,00

* calcolata sul totale della spesa dei farmaci orfani a livello nazionale

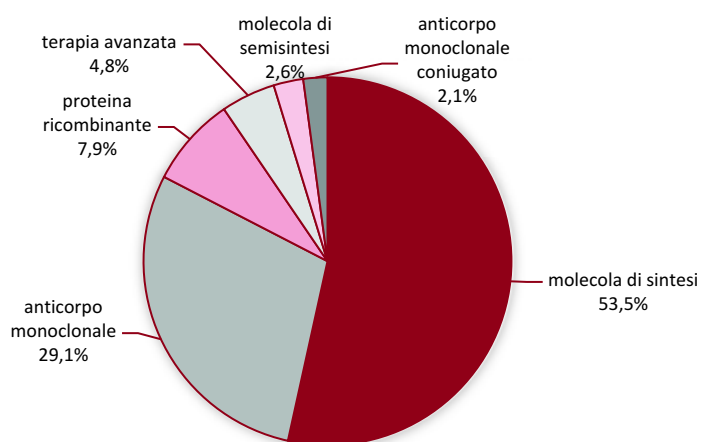


Analizzando nel dettaglio la distribuzione della spesa dei farmaci orfani per area terapeutica, la più alta incidenza riguarda i farmaci utilizzati nei linfomi, mielomi e malattie genetiche (rispettivamente 37,9% e 13,6%) riconfermando lo stesso andamento dello scorso anno. Dal lato dei consumi i primi in classifica sono i farmaci utilizzati nei linfomi, mielomi e altri oncoematologici, seguono a distanza quelli per l'ipertensione arteriosa polmonare e malattie endocrine e metaboliche (Tabella e Figura 5.2.11).

Analizzando le varie tipologie si può osservare che la maggior parte dei farmaci orfani è composta da molecole di sintesi (53,4% di incidenza sulla spesa) seguite dagli anticorpi monoclonali (29,1% di incidenza sulla spesa) (Tabella e Figura 5.2.12). Rispetto al 2020 si osserva un lieve decremento sia nella spesa che nei consumi delle molecole di sintesi, mentre per gli anticorpi monoclonali si registra un incremento.

Tabella 5.2.12 Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia per tipologia di prodotto, anno 2021 (Tabella e Figura) (Classe A, H, C, C-NN)

Tipo farmaco	N° di molecole	Spesa (milioni)	Δ % 21-20	DDD (migliaia)	Δ % 21-20	Spesa pro capite	DDD 1000 ab die	Inc.% spesa*
Molecola di sintesi	58	821	-0,7	5.490	-11,23	13,85	0,25	53,46
Anticorpo monoclonale	11	447	17,9	2.138	38,72	7,55	0,10	29,13
Proteina ricombinante	14	121	6,7	198	-15,35	2,05	0,01	7,90
Terapia avanzata	7	74	340,9	0	142,14	1,24	0,00	4,79
Molecola di semisintesi	9	40	44,1	428	574,42	0,68	0,02	2,61
Anticorpo monoclonale coniugato	5	32	-17,4	110	-2,21	0,55	0,01	2,11
Totale	104	1.535	9,4	8.364	2,82	25,92	0,39	100,00



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 5.2.13 sono elencati i medicinali inseriti nella lista 648 nell’anno 2021, destinati al trattamento delle malattie rare, sia senza qualifica di orfano sia con qualifica di farmaco orfano.

Tabella 5.2.13 Medicinali inseriti nella lista 648 nell'anno 2021, destinati al trattamento delle malattie rare, senza qualifica di orfano e con qualifica di orfano

Principio attivo	Indicazione terapeutica
cabozantinib	Trattamento di pazienti con carcinoma tiroideo differenziato resistente alla terapia con radioiodio, in progressione dopo un massimo di due precedenti linee di terapie con farmaci mirati contro il recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR)
lenalidomide	Al dosaggio di 10 mg <i>die</i> , nei giorni 1-21 (cicli 28 giorni), come terapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali
venetoclax	Trattamento della leucemia mieloide acuta recidiva/refrattaria, in combinazione con azacitidina o decitabina
peginterferone alfa 2 a (Pegasys)	Trattamento della leucemia a cellule capellute

Tabella 5.2.14 Medicinali destinati al trattamento delle malattie rare per i quali è stato attivato nell'anno 2021 un programma ai sensi del D.M. 7 settembre 2017

Principio attivo (nome commerciale)	Indicazione terapeutica	Numero pazienti inclusi nel programma
CARCIK-CD19 (Linfociti T allogenici modificati geneticamente per esprimere un recettore CAR CD19 specifico)	Trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta a precursori B (BCP-LLA) recidivata o refrattaria (<i>r/r</i>), dopo Trapianto alloigenico di Cellule Staminali Ematopoietiche (allo-HSCT), per i quali non siano disponibili alternative terapeutiche autorizzate	9
pralsetinib (Gavreto)	Trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma midollare della tiroide (MTC), avanzato o metastatico, RET mutato, o da carcinoma della tiroide positivo per la fusione del gene RET, che richiede di terapia sistemica	20
tebentafusp (Kimmtrak)*	Trattamento di pazienti adulti HLA-A*02:01 positivi affetti da melanoma uveale metastatico	16
zanubrutinib (Brukinsa)	Trattamento di pazienti adulti affetti da macroglobulinemia di Waldenström, per i quali non siano disponibili alternative terapeutiche autorizzate	17
retifanlimab (Zynyz)*	Trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma squamoso del canale anale (SCAC) che hanno registrato progressione dopo la chemioterapia a base di platino	2
efgartigimod*	Trattamento dei pazienti con Miastenia Gravis generalizzata (gMG), che non traggono beneficio dalle terapie attualmente disponibili	3
avalglucosidasi alfa (Nexviadyme)*	Terapia enzimatica sostitutiva per pazienti affetti da malattia di Pompe, che abbiano manifestato declino clinico in corso di trattamento con alglucosidasi alfa	2
difelikefalin (Kapruvia)	Trattamento del prurito associato a malattia renale cronica in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi	0
olipudase alfa*	Terapia enzimatica sostitutiva per pazienti adulti e pediatrici (a partire dai 3 anni di età) affetti da deficit cronico di sfingomielinasi acida (ASMD)	3

* medicinali con designazione orfana da parte del COMP.

Nel corso dell'anno 2021 sono stati aperti 9 programmi di uso compassionevole per malattie rare, di cui 5 hanno riguardato medicinali che hanno ricevuto la designazione orfana da parte del COMP, per un totale di 72 pazienti trattati.

Tabella 5.2.15 Numero di richieste di accesso al fondo e numero di effettivi accessi ottenuti nell'anno 2021

Anno	Numero di pazienti che hanno presentato richiesto 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
2021	1731	1349	1010	788

Le risorse allocate annualmente nel Fondo hanno avuto un decremento nel corso degli anni, tanto che lo stesso si è dimezzato passando da poco più di 20 milioni resi disponibili nell'anno 2010 a 10.651.389 euro nel 2021. A fronte di tale diminuzione, si è tuttavia assistito nel corso del tempo ad un costante incremento delle richieste di accesso al Fondo e, negli ultimi due anni, i rimborsi autorizzati nei confronti delle strutture del SSN hanno superato i 50 milioni di euro. La riduzione della capienza del Fondo per l'anno 2021 ha risentito anche della diminuzione delle attività promozionali da parte delle aziende farmaceutiche a causa della pandemia. Per tali ragioni, nel corso dell'anno 2021, le attività relative al fondo 5% sono state temporaneamente sospese al fine di avviare un profondo ripensamento e semplificazione/ottimizzazione del sistema, con un particolare sforzo volto a ridefinire le regole e i criteri da utilizzare. Sono stati inoltre definiti nuovi criteri di accesso che mirano a tutelare la sostenibilità di uno strumento concepito per consentire l'accesso a medicinali non ancora commercializzati in Italia e che rappresentano una speranza di cura per pazienti affetti da malattie rare e gravi, ovvero, il trattamento di casi singoli caratterizzati da un bisogno terapeutico importante o massimo.

Il numero di richieste di accesso al fondo pervenuto nel corso del 2021 è stato pari a 2.125; di queste 1.731 hanno riguardato pazienti affetti da malattia rara, 1.349 pazienti con tumore raro. Il fondo è stato autorizzato per 1.010 richieste riferite a malattie rare e 788 relative a tumori rari.

Tabella 5.2.16 Primi 10 farmaci per numero di richieste di accesso al fondo 5% nell'anno 2021

Farmaco/Principio attivo	Numero richieste
venetoclax (da solo o in combinazione)	297
pembrolizumab (da solo o in combinazione)	245
nivolumab (da solo o in combinazione)	225
ruxolitinib (da solo o in combinazione)	92
bulevirtide	60
trifluridina/tipiracile	59
Ivosidenib	53
nintedanib	51
elexacaftor + ivacaftor + tezacaftor (da solo o in combinazione)	51
olaparib	47

Tabella 5.2.17 Primi 10 farmaci con maggior impatto di spesa sul fondo AIFA 5% relativo all'anno 2021

Farmaco/Principio attivo	Spesa autorizzata (€)
venetoclax (da solo o in combinazione)	4.403.173,95
tagraxofusp	3.822.995,00
ivosidenib	3.063.715,38
elexacaftor + ivacaftor + tezacaftor (da solo o in combinazione)	2.906.169,27
eculizumab	2.829.374,48
pembrolizumab (da solo o in combinazione)	2.708.290,13
nivolumab (da solo o in combinazione)	2.663.710,83
blinatumomab	2.623.381,54
sebelipase alfa	2.606.303,12
bulevirtide	2.355.894,00

Come si può notare dalle Tabelle 5.2.16 e 5.2.17, la maggior parte delle richieste riguarda i principi attivi venetoclax, nivolumab, pembrolizumab e ruxolitinib.

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 tagraxofusp con un impegno di spesa di 3.822.995,00 €.

Appendice 1

Regolamentazione dell'assistenza farmaceutica in Italia

**L'uso dei
Farmaci
in Italia**

Rapporto Nazionale
Anno 2021

1. Principali provvedimenti emanati nel 2021

Procedure semplificate di prezzo e rimborso

Dopo l'introduzione, a ottobre 2020, della procedura per la definizione del prezzo dei farmaci equivalenti, AIFA ha adottato a marzo 2021 la "Procedura semplificata di negoziazione del prezzo e di rimborso dei farmaci di importazione parallela". In accordo alla nuova procedura, l'azienda che intenda avvalersi della procedura semplificata dovrà fare una proposta di prezzo che preveda la riduzione di almeno il 7% rispetto al prezzo al pubblico del prodotto corrispondente già commercializzato in Italia (sia nell'ipotesi in cui si tratti di un cosiddetto farmaco originatore che di equivalente/biosimilare). Inoltre, a novembre 2021 sono state pubblicate due procedure semplificate per i farmaci equivalenti nel caso di richiesta di rimborsabilità di estensione delle indicazioni già rimborsate all'originator e biosimilari per la rimborsabilità di nuove confezioni per modifica del confezionamento primario. Infine, è stata rilasciata la "procedura semplificata relativa alle nuove confezioni di farmaci con numero di unità posologiche o dosaggi diversi da quelli dei farmaci già rimborsati".

Legge di bilancio 2022

La legge di Bilancio 2022 (Legge 30 dicembre 2021, n. 234) ha stabilito l'incremento del Fondo Sanitario Nazionale di 2 miliardi l'anno, pari ad un livello del finanziamento di 124.061 milioni di euro per l'anno 2022, di 126.061 milioni di euro per l'anno 2023 e di 128.061 milioni di euro a decorrere dall'anno 2024.

Tra i provvedimenti relativi all'ambito farmaceutico, la Legge di Bilancio 2022 ha previsto la rideterminazione del tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti nella misura dell'8% per l'anno 2022 (oggi è fissato 7,85%), dell'8,15% per l'anno 2023 e dell'8,30% a decorrere dall'anno 2024. Resta fermo il valore percentuale del tetto per acquisti diretti di gas medicinali (0,20%). Resta anche fermo il limite della spesa farmaceutica convenzionata nel valore del 7%.

Conseguentemente il valore complessivo della spesa farmaceutica è rideterminato nel 15% per l'anno 2022, nel 15,15% nell'anno 2023 e nel 15,30% a decorrere dall'anno 2024.

Queste percentuali possono essere annualmente rideterminate, fermi restando i valori complessivi, in sede di predisposizione del disegno di legge di bilancio, su proposta del Ministero della salute, sentita l'AIFA, d'intesa con il Ministero dell'economia e delle finanze (Mef), sulla base dell'andamento del mercato dei medicinali e del fabbisogno assistenziale.

L'attuazione di nuovi tetti è subordinata all'aggiornamento annuale da parte dell'AIFA dell'elenco dei farmaci rimborsabili dal SSN, sulla base dei criteri di costo e di efficacia e all'allineamento dei prezzi dei farmaci terapeuticamente sovrapponibili, nel rispetto dei criteri determinati da AIFA previo parere della CTS, da effettuarsi entro il 30 novembre dell'anno precedente a quello di riferimento.

Si è disposto che l'aumento del tetto di spesa per la farmaceutica non sarà applicato alle aziende che non avranno saldato il payback 2019-2020. Sarà un decreto del Mef e del Ministero della Salute su proposta di AIFA a definire le modalità di applicazione

dell'aumento dei tetti ma solo per le aziende in regola con i pagamenti. Inoltre, l'azienda farmaceutica che non avrà saldato il payback per il relativo prodotto autorizzato in commercio vedrà l'avvio da parte dell'AIFA della procedura di cessazione del rimborso a carico del SSN dello stesso prodotto previa verifica della sostituibilità del farmaco in questione con un altro di analoga efficacia. Infine si è disposto che le risorse derivanti dal payback 2019 possono essere usate dalle Regioni per ripianare i bilanci del 2021.

È stato stabilito, inoltre, un incrementato del Fondo dei Farmaci innovativi di 100 milioni di euro per l'anno 2022, di 200 milioni di euro per l'anno 2023 e di 300 milioni di euro a decorrere dall'anno 2024.

Relativamente ai farmaci innovativi, il Decreto Legge 25 maggio 2021 n. 73 ha previsto l'unificazione dei fondi per il rimborso dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi.

È stato, inoltre, incrementato di 1.850 milioni di euro per l'anno 2021 il Fondo, istituito con la legge 30 dicembre 2020, n. 178, da destinare all'acquisto dei vaccini anti SARS-CoV-2 e dei farmaci per la cura dei pazienti con COVID-19.

Remunerazione aggiuntiva per le farmacie

Il Decreto-Legge 22 marzo 2021, n. 41 al fine di rafforzare strutturalmente la resilienza, la prossimità e la tempestività di risposta del Servizio Sanitario Nazionale alle patologie infettive emergenti e ad altre emergenze sanitarie, nonché l'attività di vaccinazione anti COVID-19 in farmacia, ha introdotto, in via sperimentale per gli anni 2021 e 2022, una remunerazione aggiuntiva in favore delle farmacie per il rimborso dei farmaci erogati in regime di Servizio Sanitario Nazionale. La remunerazione è stata riconosciuta con la sua ripartizione regionale con il Decreto 11 agosto 2021 del Ministro della salute, adottato di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 29 ottobre 2021. Complessivamente sono stati stanziati 200 milioni di euro di cui 50 a decorrere dal 1° settembre a dicembre 2021 e 150 milioni per il 2022.

Adozione regolamento HTA

Il 15 dicembre 2021 è stato adottato il Regolamento Europeo (2021/2282) sull'Health Technology Assessment (HTA) che stabilisce un quadro a livello di UE per la valutazione delle tecnologie sanitarie.

La valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA) è un processo multidisciplinare che riassume le informazioni sulle questioni mediche, sociali, economiche ed etiche relative all'uso di una tecnologia sanitaria in modo sistematico, trasparente, imparziale e solido. Il suo scopo è informare la formulazione di politiche sanitarie sicure ed efficaci che siano incentrate sul paziente e cerchino di ottenere il miglior valore.

Il Regolamento stabilisce regole e metodologie comuni per la valutazione clinica congiunta delle tecnologie sanitarie. Introduce un meccanismo in base al quale tutte le informazioni, i dati, le analisi e le altre prove richieste per la valutazione clinica congiunta delle tecnologie sanitarie vengono presentate dallo sviluppatore di tecnologie sanitarie solo una volta a livello dell'UE.

Il progetto di legge per questo regolamento è stato presentato dalla Commissione europea il 31 gennaio 2018. L'obiettivo era migliorare la cooperazione tra gli Stati membri dell'UE e quindi introdurre modifiche alla direttiva sull'assistenza sanitaria transfrontaliera. La proposta di regolamento riguardava nuovi medicinali e alcuni nuovi dispositivi medici, fornendo la base per una cooperazione permanente e sostenibile a livello dell'UE per valutazioni cliniche congiunte in questi settori.

La plenaria del Parlamento europeo ha adottato una posizione negoziale il 14 febbraio 2019, seguita dal Consiglio dell'Unione europea il 24 marzo 2021. Il 22 giugno è stato raggiunto un accordo informale tra i co-legislatori su un testo di compromesso per questo progetto di legge. Ciò è stato formalmente approvato dal Consiglio il 9 novembre, seguito dal Parlamento nella sessione di dicembre. La legge è stata firmata dai co-legislatori il 15 dicembre 2021 e pubblicata in Gazzetta Ufficiale il 22 dicembre 2021. Il regolamento si applicherà a partire da gennaio 2025, ma i lavori di attuazione iniziano già da ora, compresa l'istituzione della struttura di governance necessaria e dei documenti preparatori per garantire l'effettiva applicazione a partire da tale data.

2. 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 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 3.200 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 ordinario, in lungodegenza e riabilitazione nel 2018.

L'andamento della degenza media 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 861 del 2021. Differentemente dal 2020, nel 2021 si osserva un aumento del numero di farmacie che passano dalle 19.782 unità del 2018 alle 20.233 unità del 2021; si registra, inoltre, un incremento degli esercizi commerciali, che passano dalle 6.438 unità del 2018 alle 6.901 unità del 2021, mentre il numero dei distributori di farmaci, dopo una riduzione nel 2019, ritorna ai livelli del 2018 (2.273 unità del 2018 vs 2.276 unità del 2021).

Relativamente all'assistenza territoriale, i Medici di Medicina Generale passano dalle 44.279 unità del 2016 (7,30 MMG per 10.000 abitanti) alle 42.428 unità (7,03 per 10.000 abitanti) nel 2019 con una riduzione nel biennio 2016-2019 pari a 1.851 unità,

corrispondenti al 4,2%. Anche i Pediatri di Libera Scelta risultano in decremento, passando dalle 7.662 unità del 2016 alle 7.408 unità nel 2019 con una riduzione di 254 unità (-3,3%). Considerando, invece, l'incidenza per 10.000 abitanti, si osserva un lieve incremento, passando dalle 9,30 unità nel 2016 rispetto alle 9,41 nel 2019.

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 e a 99 negli anni 2020 e 2021.

Tabella 1.1. Indicatori di contesto dell'assistenza sanitaria in Italia

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
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	861
N. Distributori di farmaci (7)			2.273	2.327	2.250	2.276
N. Farmacie (7)			19.782	20.375	18.871	20.233
N. Farmacie per 10.000 abitanti			3,3	3,4	3,2	3,4
N. Esercizi commerciali (7)			6.438	6.644	6.383	6.901
N. Esercizi commerciali per 10.000 abitanti			1,1	1,1	1,1	1,16
N. MMG (8)	44.279	43.731	42.987	42.428		
N. MMG per 10.000 abitanti (8)	7,30	7,22	7,12	7,03		
N. PLS (8)	7.662	7.590	7.499	7.408		
N. PLS per 10.000 abitanti (8)	9,30	9,33	9,35	9,41		
N. ASL (9)	121	101	101	101	99	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

3. Analisi della spesa sanitaria in Italia e confronto internazionale

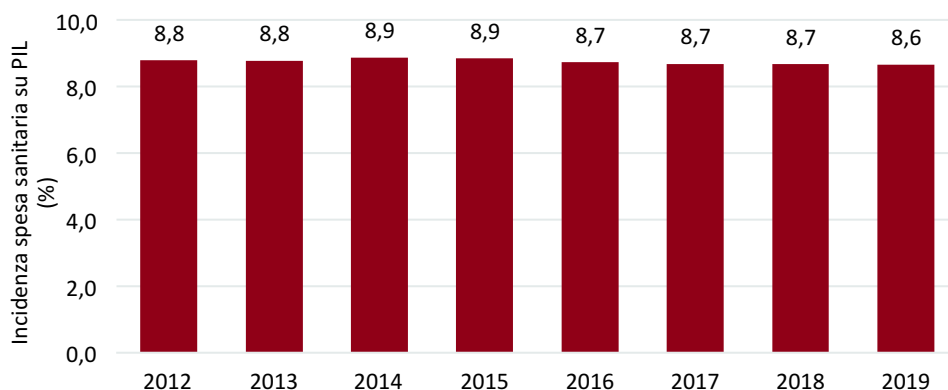
Nella Tabella 1.2 vengono presentati i dati Eurostat relativi all'andamento della spesa sanitaria totale e del Pil in Italia negli anni dal 2012 al 2019. Nel 2013, rispetto al 2012, si evidenzia la riduzione sia del Pil sia della spesa. Per gli anni successivi la spesa sanitaria totale riprende a crescere 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 2012-2019 (importi in milioni di euro)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Spesa sanitaria totale	142.676	141.526	144.317	146.613	147.963	150.697	153.085	155.249
PIL	1.624.359	1.612.751	1.627.406	1.655.355	1.695.787	1.736.593	1.771.063	1.794.935
incidenza %	8,78%	8,78%	8,87%	8,86%	8,73%	8,68%	8,64%	8,65%

Fonte: Elaborazioni AIFA dei dati Eurostat

Figura 1.1 Incidenza percentuale della spesa sanitaria totale rispetto al PIL in Italia: confronto 2012-2019



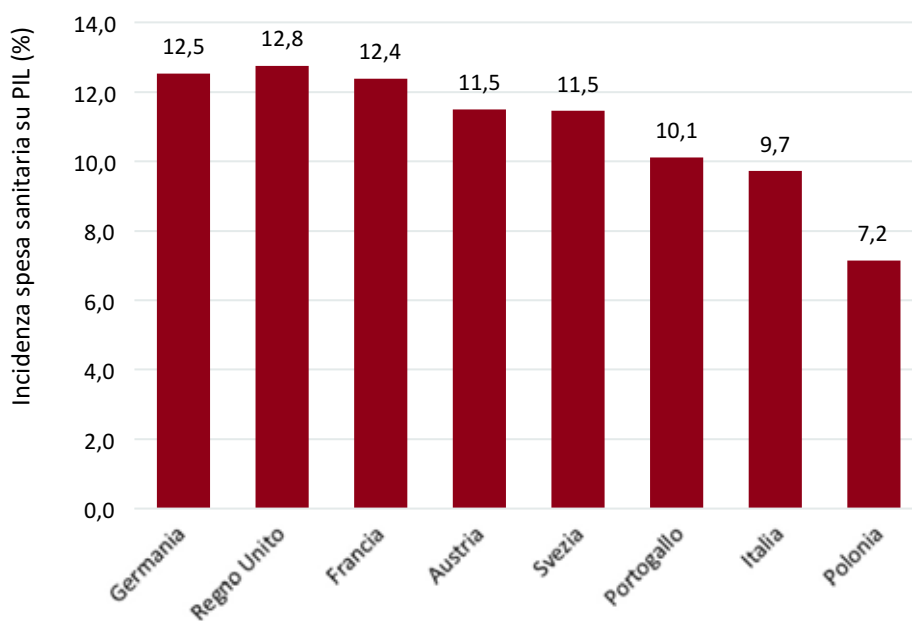
È stato effettuato un confronto dell'incidenza della spesa sanitaria totale rispetto al PIL nei principali Paesi dell'Unione Europea ed il Regno Unito, attraverso i dati Eurostat (Tabella 1.3 e Figura 1.2). Analizzando i dati si possono raggruppare i Paesi in esame in tre gruppi principali: il primo 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%. Tutti i paesi hanno registrato un aumento dell'incidenza della spesa sul PIL nel 2020 rispetto al 2019, per effetto della pandemia.

Tabella 1.3 Confronto internazionale nell'incidenza della spesa sanitaria totale rispetto al PIL: anni 2013-2020

	2013 (%)	2014 (%)	2015 (%)	2016 (%)	2017 (%)	2018 (%)	2019 (%)	2020 (%)
Germania	10,99	11,02	11,18	11,23	11,32	11,43	11,62	12,53
Francia	11,44	11,58	11,47	11,50	11,39	11,26	11,06	12,38
Svezia	10,90	10,95	10,80	10,84	10,79	10,90	10,87	11,45
Austria	10,29	10,37	10,37	10,35	10,38	10,33	10,44	11,50
Belgio	10,56	10,44	10,43	10,29	10,43	10,30	10,62	ND
Regno Unito	9,99	9,95	9,89	9,87	9,84	10,01	10,15	12,75
Portogallo	9,08	9,02	8,98	9,42	9,33	9,41	9,51	10,12
Spagna	9,07	9,09	9,13	8,95	8,94	8,98	9,14	ND
Italia	8,78	8,87	8,86	8,73	8,68	8,64	8,65	9,72
Polonia	6,41	6,28	6,34	6,50	6,56	6,33	6,45	7,15

Fonte: Elaborazioni AIFA dei dati Eurostat

Figura 1.2 Confronto internazionale dell'incidenza della spesa sanitaria totale rispetto al PIL nel 2020

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, Belgio che evidenziano, nel 2019, una spesa sanitaria *pro capite* compresa tra i 4 mila euro e 5 mila euro e dalla Svezia che mantiene la quota pro capite costante nel tempo, prossima al valore di 5 mila euro. Germania, Austria e Belgio passano da valori, nell'anno 2013, tutti al di sotto dei 4 mila euro, ai valori del 2019, tutti superiori a tale soglia e la Germania evidenzia in particolare l'aumento a oltre 4.800 euro nel 2019.

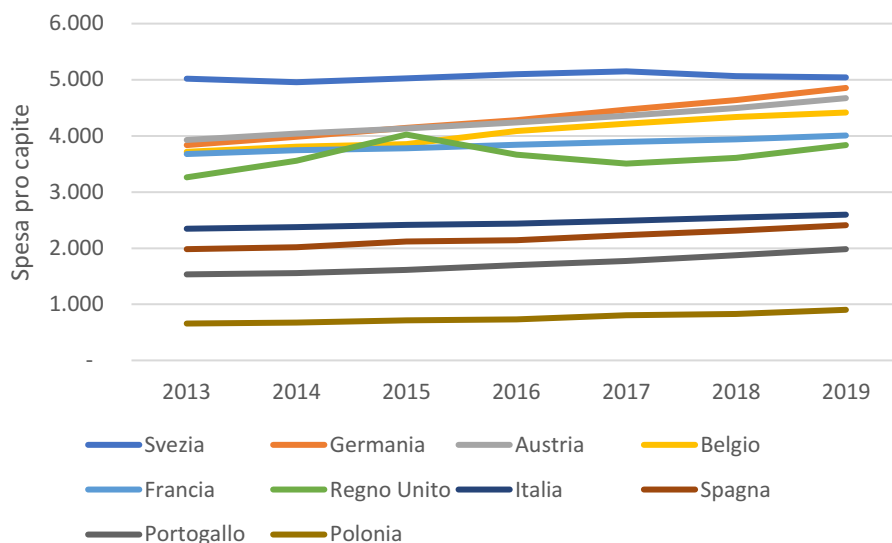
Il secondo gruppo di Paesi, composto da Francia e Regno Unito, evidenzia nel periodo 2013-2018 un incremento della spesa pro capite ma sempre ricompresa nell'intervallo tra i 3 mila e i 4 mila euro.

Il terzo gruppo, costituito da Italia, Spagna e Portogallo, presenta, nel 2019, valori compresi tra i 2.000 euro del Portogallo e i 2.600 dell'Italia. Tutti i Paesi presentano una spesa *pro capite* in incremento nel periodo di riferimento. L'eccezione è rappresentata dal Regno Unito in cui si verifica un incremento nel periodo 2013-2015 e un decremento nel periodo 2016-2017 per poi avere un leggero incremento di nuovo nel 2018-2019.

La Svezia e la Polonia riportano valori estremi. La prima tendenzialmente costanti nel periodo 2013-2019 e prossimi ai 5 mila euro e la seconda mostra un incremento nello stesso periodo osservato passando dai 662 euro del 2013 ai 906 euro del 2019.

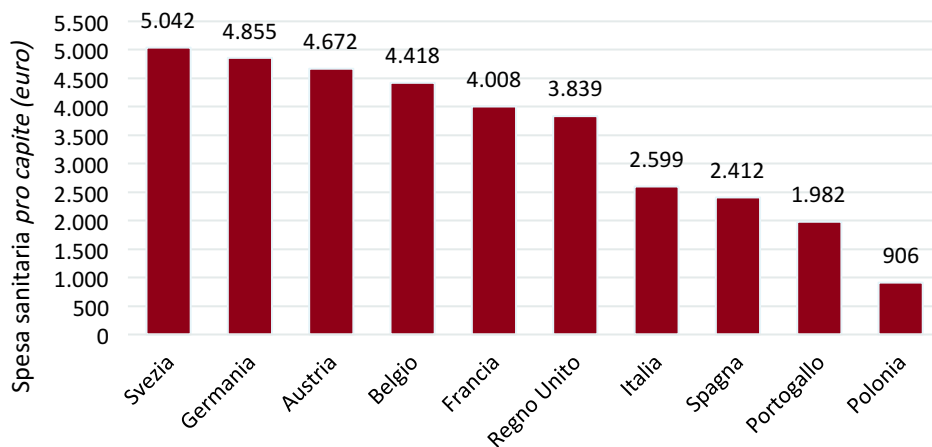
Tabella 1.4 Confronto internazionale – Andamento della Spesa sanitaria *pro capite* totale (importi in euro) nel periodo 2013-2019 (Tabella e Figura)

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Svezia	5.018	4.955	5.019	5.094	5.148	5.041	5.042
Germania	3.832	3.982	4.141	4.275	4.465	4.627	4.855
Austria	3.929	4.042	4.130	4.237	4.359	4.501	4.672
Belgio	3.718	3.754	3.854	3.904	4.080	4.150	4.418
Francia	3.681	3.754	3.788	3.851	3.913	3.969	4.008
Regno Unito	3.265	3.560	4.017	3.662	3.515	3.646	3.839
Italia	2.350	2.374	2.414	2.441	2.489	2.534	2.599
Spagna	1.985	2.019	2.118	2.145	2.230	2.310	2.412
Portogallo	1.480	1.501	1.557	1.701	1.775	1.877	1.982
Polonia	662	676	718	731	807	830	906



Fonte: Elaborazioni AIFA dei dati Eurostat

Figura 1.3 Confronto internazionale – Spesa sanitaria pro capite totale (anno 2019)

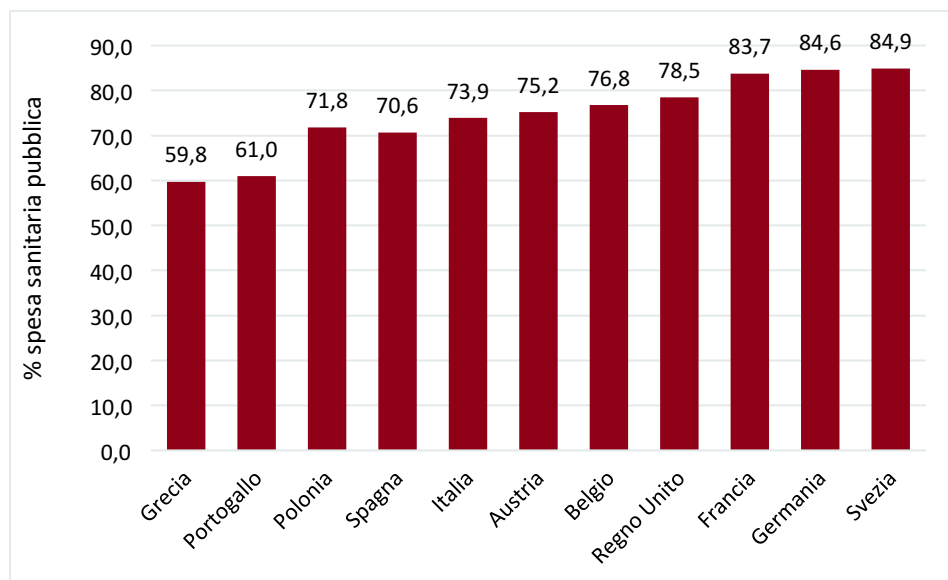


Fonte: Elaborazioni AIFA dei dati Eurostat

Analizzando l'incidenza della spesa sanitaria pubblica, nel 2019 i Paesi con la maggiore quota di spesa pubblica sono Svezia (84,9%) e Germania (84,6%), al contrario i Paesi che mostrano la più bassa incidenza sono Grecia (59,8%) e Portogallo (61,0%) (Figura 1.4). Osservando l'andamento dell'incidenza della spesa pubblica nel periodo 2010-2019, si osserva che la Grecia è il Paese con la maggior riduzione (superiore al 10%). Registrano decrementi più lievi Italia e Spagna e Portogallo (circa del -5%); al contrario si osserva un importante incremento nel periodo 2015-2019 per la Francia, di circa il 10% (Figura 1.5).

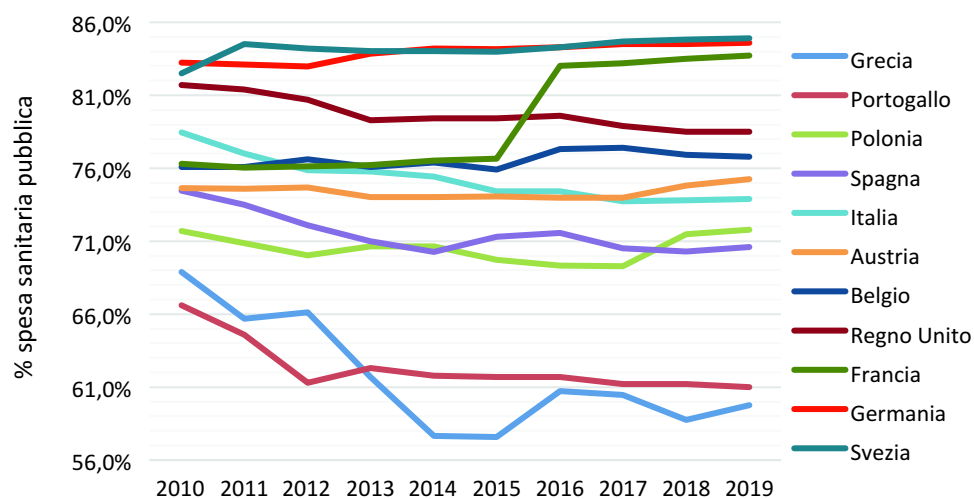
Tutti i paesi per cui è disponibile il dato del 2020 mostrano un aumento dell'incidenza della spesa pubblica rispetto al 2019.

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 – periodo 2010-2019



Fonte: Elaborazioni AIFA dei dati OECD

4. 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 contenenti sostanze stupefacenti). Un caso particolare è quello dell'isotretinoina, la cui prescrizione e dispensazione possono avvenire solo all'interno di un programma di prevenzione del rischio teratogeno e dietro presentazione di ricetta non ripetibile con validità di sette giorni.

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

- 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 2021 per classe di rimborsabilità

Classe	AIC		Specialità		Principi attivi	
	N.	% sul totale	N.	% sul totale	N.	% sul totale
A	10.622	52,8	4.797	48,8	847	31,8
C	7.594	37,8	4.014	40,8	1.294	48,5
H	1.893	9,4	1.020	10,4	525	19,7
Totale	20.109	100	9.831	100	2.666	100

5. 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		3,75	aliquota fissa 1,5	
da 25,83 a 51,65	6,0	2,40		6,0	aliquota fissa 1,5	
da 51,66 a 103,28	9,0	3,60	Esenzione totale	9,0	aliquota fissa 1,5	Esenzione totale
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

6. 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 2021 non hanno il ticket come manovra di contenimento della spesa farmaceutica convenzionata sono tre (Piemonte, Friuli Venezia Giulia, PA di Trento, Emilia Romagna, Toscana, Marche, Umbria, Basilicata e Sardegna).

A livello nazionale, la compartecipazione alla spesa sostenuta dai cittadini italiani ammonta a 1,49 miliardi di euro (di cui il 73,1% è attribuibile alla quota del prezzo di riferimento e il restante 26,9% al ticket fisso), pari al 15,2% della spesa farmaceutica convenzionata lorda e con una leggera variazione dello 0,4% in confronto al 2020. Per quanto concerne la quota di compartecipazione su prezzo di riferimento, a livello regionale si evidenzia una variabilità piuttosto marcata: a fronte di un valore nazionale di 18,3 euro pro capite (23,8 euro al Sud e nelle Isole, 20,2 al Centro e 13,6 al Nord), la Regione Campania ha un valore di 25,1 euro pro capite, più che doppia in confronto alla PA di Bolzano dove ogni cittadino spende mediamente 11,8 euro (Tabella 2.1.5).

Nella tabella seguente (Tabella 4.1) si riportano le principali misure legate al ticket nelle Regioni italiane, nell'anno 2021, 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 2021

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	sì			
	> 25.000	no	2	4	no				
Piemonte	N/A	sì	no	no	no		sì	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. 36-7965 del 28/12/2007
		no	no	no	no				
Lombardia	> 20.000,00	no	2	4	no	sì + ticket		Patologie croniche e malattie rare; alcuni tipi di invalidità limitatamente ad antibiotici monodose, IFN per epatite, farmaci somministrati per flebotisi (L.405/2001)	DGR n. 4230 del 25/10/2012
	Fino a 20.000,00	no	no	no	no	sì			
		sì	1	3	no	sì			
PA Bolzano	N/A	sì	no	no	1	sì + ticket		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				
		no	2	4	no				
PA Trento	N/A	no	no	no	no	sì		Quota di compartecipazione non prevista	Legge provinciale 14 del 23/12/2019

Regione	Esenzione		Ticket (€)			Liste di trasparenza *	Note	Riferimento normativo	
	Reddito (€)	Patologia	Confezione	Max ricetta	Quota ricetta				
Veneto	>12.000	no	2	4	no	si + ticket			
	Fino a 12.000	si	no	no	no	si	Terapia del dolore, Grandi invalidi, patologie croniche, malattie rare	DGR 744 del 11/03/2005	
Friuli-VG	N/A	no	no	no	no	si	Quota di compartecipazione non prevista		
Liguria	N/A	no	2	4	no	si + ticket	Anche per antibiotici monodose e farmaci somministrati per fleboclisi	DGR 163 del 20/02/2002	
		si	no	no	no	si	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	Quota di compartecipazione non prevista	DGR 1134 del 3/08/2020	
Emilia-Romagna	N/A	no	no	no	no	si	Quota di compartecipazione non prevista	DGR 1044 del 24/08/2020	
Umbria	N/A	no	no	no	no	si	Quota di compartecipazione non prevista	DGR 682 del 30/07/2020	
Marche	N/A	no	no	no	no	si	Quota di compartecipazione non prevista		
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	
		si	1	no	no	no		Farmaci con prezzo di vendita ≤5€, non inclusi in lista di trasparenza AIFA	
		no	2,5	no	no	no			
Abruzzo	N/A	no	2	6	no	si + ticket	Farmaci con prezzo di vendita >5€		
		si	1	3	no				
		no	0,5	1,5	no				
		si	0,25	0,75	no		Farmaci con prezzo di vendita ≤5€	DCA 26 del 4/7/2012	
		no	no	no	si	Patologie croniche e invalidanti Farmaci non coperti da brevetto con prezzo al pubblico allineato al prezzo di riferimento			
Molise	N/A	no	2	6	0,5	si + ticket	Farmaci coperti da brevetto con prezzo di	DGR 1188 del	

Regione	Esenzione		Ticket (€)		Liste di trasparenza *	Note	Riferimento normativo
	Reddito (€)	Patologia	Confezione	Max ricetta			
						vendita >5€ Farmaci a brevetto scaduto con prezzo di vendita > 5€ Terapia del dolore	29/07/2002 DD.CC.AA 87 e 97 /2011 Circolare 4702 del 3/4/2012
Campania	N/A	no	1,5	no	2	sì + ticket 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 Farmaci non coperti da brevetto con prezzo allineato al prezzo di riferimento Invalidità e patologie croniche e invalidanti con reddito fino a 22.000€	DCA 67 del 4/11/10
Puglia	>23.000	no	no	no	1	sì + ticket Antibiotici monodose, IFN per epatite, farmaci somministrati per fleboclisi (L.405/2001) Farmaci inclusi in lista di trasparenza Invalidità, terapia del dolore, vittime del terrorismo, patologie croniche e invalidanti, malattie rare	DGR 1718 del 19/11/2004 DGR 1198 del 6/08/ 2005 DGR 2789 del 14/12/2010 DGR 1389 21/06/2011, DGR 1391 21/06/2011
Basilicata	N/A	no	no	no	no	sì Quota di compartecipazione non prevista	DGR 496 del 17/07/2020
Calabria	N/A	si	no	no	no	sì Patologie croniche Malattie rare Invalidi per lavoro, per servizio e civili Invalidi di guerra e vittime del terrorismo	DGR 247 del 5/05/2009
Sicilia	N/A	no	4	no	no	sì Farmaci con prezzo di vendita ≤ 25€	L.R. 6

Regione	Esenzione		Ticket (€)		Liste di trasparenza *	Note	Riferimento normativo
	Reddito (€)	Patologia	Confezione	Max ricetta			
		si	1,5				del 10/01/2012
		no	2			Farmaci equivalenti con prezzo di vendita ≤25€	
		si	1				
		no	4,5		si	Farmaci con prezzo di vendita >25€	
		si	2				
		no	2,5			Farmaci equivalenti con prezzo di vendita >25€	
		si	1,5				
Sardegna	N/A	no	no	no	si	Quota di compartecipazione non prevista	

* 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.

7. 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.

8. 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 ridurne 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 2021 si è provveduto all'aggiornamento della Nota 39 relativa alla prescrizione dell'ormone della crescita, della Nota 51 relativa alla prescrizione dei farmaci analoghi dell'ormone stimolante il rilascio delle gonadotropine, della Nota 95 relativa ai farmaci topici per la cheratosi attinica e, infine, della Nota 99 concernente i farmaci utilizzati nella terapia inalatoria di mantenimento della BPCO.

Nota 39

La nota 39 fa riferimento alla prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dell'ormone della crescita (somatropina-GH) nei soggetti affetti da deficit staturale di diversa eziologia.

La modifica (recepita con Determina AIFA n. 390/2021 pubblicata sulla G.U. n. 87 del 12/4/2021 e Determina AIFA n. 430/2021 del 16/4/2021, pubblicata sulla G.U. n. 100 del 27/4/2021) concerne l'inclusione dei soggetti affetti da deficit staturale associata a sindrome di Noonan, dimostrata geneticamente, con statura $\leq -2,5$ DS, tra coloro i quali possono ricevere una prescrizione di somatropina-GH a carico del SSN.

Nota 51

La nota 51 fa riferimento alla prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dei farmaci analoghi dell'ormone stimolante il rilascio delle gonadotropine (triptorelina, leuprorelina, goserelina, buserelina) e dei modulatori selettivi del recettore del progesterone (ulipristal acetato) in un'ampia gamma di patologie quali carcinoma della prostata o della mammella, trattamento dei fibromi uterini (pre-chirurgico o nei casi non operabili), ecc.

La modifica (recepita con Determina AIFA n. 1475/2021, pubblicata sulla G.U. n. 300 del 18/12/2021) si è resa necessaria alla luce della decisione finale della Commissione Europea (EC decision date 11/01/2021) a seguito della quale Esmya (ulipristal acetato) ha visto ristretta la propria indicazione terapeutica al trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi dell'utero in donne adulte che non hanno raggiunto la

menopausa quando l'embolizzazione di fibroma uterino e/o le opzioni di trattamento chirurgico non sono adatte o hanno fallito. È stata pertanto eliminata la parte di indicazione relativa ad un ciclo di trattamento pre-operatorio di sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva.

Il testo della Nota è stato inoltre aggiornato con un richiamo al profilo di safety di ulipristal acetato, in particolare relativamente al rischio di danno epatico e alla restrizione delle indicazioni per le donne affette da epatopatia.

Nota 95

La nota 95 fa riferimento alla prescrizione a carico del SSN dei farmaci topici per la cheratosi attinica. La modifica (recepita con Determina AIFA n. 439/2021, pubblicata sulla G.U. n. 98 del 24/4/2021) concerne l'inserimento del farmaco 5-fluorouracile 4% anche per la cura della cheratosi attinica non ipercheratosica, non ipertrofica.

Nota 99

La Nota 99 fa riferimento alla prescrizione a carico del SSN dei farmaci utilizzati nella terapia inalatoria di mantenimento della BPCO, ovvero:

- LABA (agonisti β_2 a lunga durata d'azione);
- LAMA (antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione);
- Associazioni in un unico erogatore di LABA+ICS (corticosteroidi per uso inalatorio);
- Associazioni in un unico erogatore di LABA + LAMA;
- Associazioni in un unico erogatore di ICS + LABA + LAMA.

Tra le principali novità introdotte dalla Nota 99 (istituita con Determina AIFA n. 965/2021 del 12/08/2021, pubblicata sulla G.U. n. n. 207 del 30/08/21 e ss.mm.ii.) vi è l'obbligo di confermare la diagnosi di BPCO mediante spirometria che dimostri la presenza di una ostruzione bronchiale persistente (FEV1/FVC dopo broncodilatazione <70%) in pazienti che presentino sintomi suggestivi della patologia (dispnea, tosse cronica o espettorazione ed una storia di esposizione a fattori di rischio).

I pazienti con valore di FEV1 alla spirometria <50% dovranno inoltre essere indirizzati presso i centri di riferimento individuati dalle Regioni per la valutazione del danno funzionale polmonare.

La Nota prevede che il dato spirometrico venga rilevato solo una volta (al termine della fase acuta), tuttavia si raccomanda che la spirometria venga ripetuta mediamente ogni 2 anni, salvo esigenze cliniche particolari.

La Nota 99 è associata alla eliminazione del PT per le associazioni precostituite di LABA/LAMA, che pertanto potranno essere prescritte dal Medico di Medicina Generale. La prescrizione delle associazioni precostituite di LABA/LAMA/ICS rimarrà invece appannaggio degli specialisti autorizzati attraverso la compilazione del PT (allegato alla Nota), valido fino ad un massimo di 12 mesi.

In occasione della visita, lo specialista potrà compilare una specifica scheda cartacea di valutazione e prescrizione, motivando la scelta della strategia terapeutica proposta al fine di condividerla col Medico di Medicina Generale.

Va chiarito infine che la gestione della fase acuta (riacutizzazioni) non viene modificata dalla Nota 99, in quanto essa riguarda la prescrizione della terapia inalatoria di

mantenimento nei pazienti con BPCO. La Nota consente pertanto al MMG di prescrivere le opportune terapie necessarie a gestire una eventuale fase acuta della malattia e di gestire con tempi adeguati la prenotazione di una visita specialistica per la conferma della diagnosi e del trattamento. Infatti, i pazienti di nuova diagnosi con FEV1 <50% devono essere inviati allo specialista entro al massimo 6 mesi dalla prescrizione iniziale, mentre per i pazienti già in terapia al momento dell'emanazione della Nota AIFA che presentino una mancata/insufficiente risposta clinica alla terapia, oppure siano in trattamento con una triplice terapia LABA/LAMA/ICS somministrata attraverso erogatori separati, il MMG avrà 12 mesi per inviarli dallo specialista.

Appendice 2

Fonte dei dati e metodi

**L'uso dei
Farmaci
in Italia**

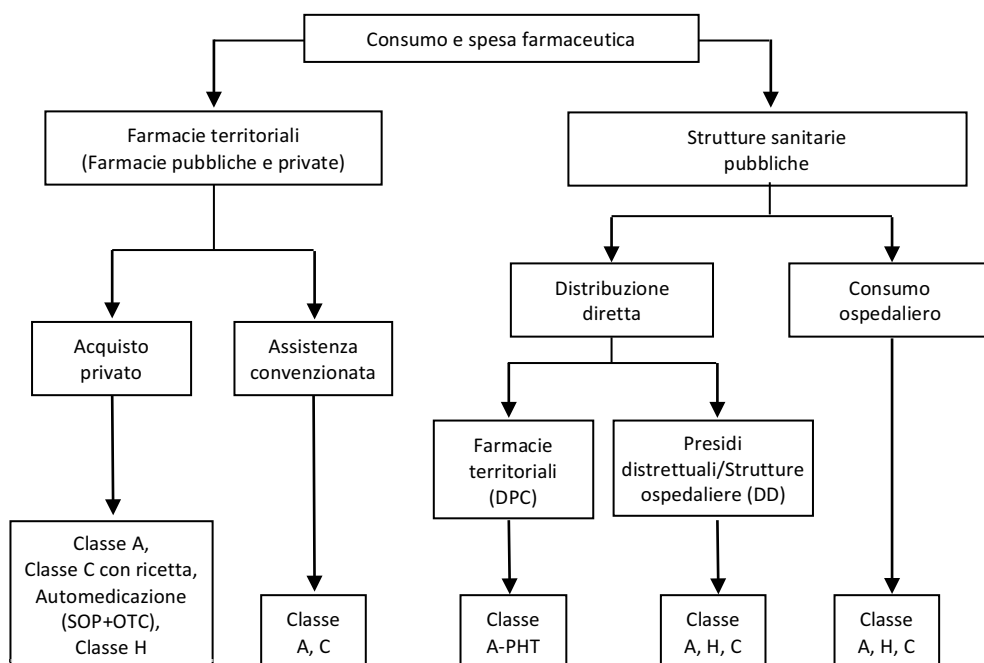
Rapporto Nazionale

Anno 2021

1. Dati di spesa e consumo dei farmaci

Il Rapporto OsMed 2021 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

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'Agencia 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")

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 2021 è stata pari al 96,3%. La quota di spesa e consumi mancanti è stata ottenuta attraverso una procedura di espansione, che utilizza come valore di riferimento della spesa farmaceutica il dato proveniente dalle Distinte Contabili Riepilogative (DCR), aggiornato periodicamente dall'AIFA. Al fine di garantire confronti omogenei tra le Regioni, la procedura di espansione riporta al 100% la spesa regionale, nell'ipotesi che la distribuzione dei dati mancanti per specialità non sia significativamente differente da quella dei dati osservati e sia garantita l'invarianza del prezzo al pubblico della singola confezione medicinale.

- **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 presente Rapporto si riferiscono all'acquisto di medicinali (sia in termini di quantità che di valore economico) da parte delle strutture sanitarie pubbliche (i.e. l'assistenza farmaceutica non convenzionata). Pertanto, essi sono relativi alla fornitura di medicinali da parte delle aziende farmaceutiche alle strutture sanitarie pubbliche (sell-in) che, successivamente, vengono utilizzati all'interno delle strutture stesse (i.e. sell-out dei consumi ospedalieri), o dispensati direttamente al paziente per una loro utilizzo 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 monitorare il rispetto del tetto di spesa sono quelli raccolti dal flusso della Tracciabilità del Farmaco.

Le regole della trasmissione dei dati attraverso il flusso della Tracciabilità del Farmaco prevedono la comunicazione 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). Per i medicinali di classe C l'analisi dei consumi farmaceutici a carico del cittadino è stata condotta utilizzando, 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 (sell-

in). L'acquisto privato dei medicinali di classe C è stimato come 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 ("galenici 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 ("galenici 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 e 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. (Tessera 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'Economia 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 all'art. 50 comma 2, 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 si riferiscono 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.). Nel caso delle prescrizioni farmaceutiche, la trasmissione dei dati delle ricette da parte delle strutture erogatrici (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 e di effettuare così confronti temporali, tra aree geografiche e tra categorie terapeutiche. 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 al punto 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", pubblicate mensilmente dall'AIFA, relative all'anno 2021.

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 profili epidemiologici delle popolazioni, è in parte dipendente anche dalle caratteristiche demografiche (composizione per età e genere). Pertanto, al fine di permettere la comparabilità tra le Regioni, la popolazione residente ISTAT di 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/>); il numero totale di residenti 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 2021: 59.236.213 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 2020 e 2021.

Tabella 3.2 Popolazione residente Istat e popolazione pesata 2020 e 2021

Regione	Popolazione residente al 1.1.2020	Popolazione pesata 2020	Popolazione residente al 1.1.2021	Popolazione pesata 2021	Δ % 21-20 Popolazione residente	Δ % 21-20 Popolazione pesata
Piemonte	4.311.217	4.526.583	4.274.945	4.473.927	-0,8	-1,2
Valle d'Aosta	125.034	128.252	124.089	126.972	-0,8	-1,0
Lombardia	10.027.602	9.973.090	9.981.554	9.882.363	-0,5	-0,9
PA Bolzano	532.644	497.505	534.912	496.421	0,4	-0,2
PA Trento	545.425	536.117	542.166	530.427	-0,6	-1,1
Veneto	4.879.133	4.913.136	4.869.830	4.894.740	-0,2	-0,4
Friuli VG	1.206.216	1.283.315	1.201.510	1.273.005	-0,4	-0,8
Liguria	1.524.826	1.686.057	1.518.495	1.668.564	-0,4	-1,0
Emilia R.	4.464.119	4.549.392	4.438.937	4.500.362	-0,6	-1,1
Toscana	3.692.555	3.865.341	3.692.865	3.849.418	0,0	-0,4
Umbria	870.165	910.263	865.452	905.703	-0,5	-0,5
Marche	1.512.672	1.563.830	1.498.236	1.547.811	-1,0	-1,0
Lazio	5.755.700	5.678.841	5.730.399	5.663.187	-0,4	-0,3
Abruzzo	1.293.941	1.318.465	1.281.012	1.307.686	-1,0	-0,8
Molise	300.516	311.012	294.294	306.192	-2,1	-1,5
Campania	5.712.143	5.260.415	5.624.260	5.210.556	-1,5	-0,9
Puglia	3.953.305	3.881.368	3.933.777	3.881.453	-0,5	0,0
Basilicata	553.254	555.673	545.130	550.111	-1,5	-1,0
Calabria	1.894.110	1.842.325	1.860.601	1.822.155	-1,8	-1,1
Sicilia	4.875.290	4.696.516	4.833.705	4.687.728	-0,9	-0,2
Sardegna	1.611.621	1.663.991	1.590.044	1.657.433	-1,3	-0,4
Italia	59.641.488	59.641.488	59.236.213	59.236.213	-0,7	-0,7
Nord	27.616.216	28.093.448	27.486.438	27.846.781	-0,5	-0,9
Centro	11.831.092	12.018.276	11.786.952	11.966.118	-0,4	-0,4
Sud e Isole	20.194.180	19.529.764	19.962.823	19.423.314	-1,1	-0,5

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:

$$IV = \frac{S^{21}}{S^{20}} = \frac{\sum_i q_i^{21}}{\sum_i q_i^{20}} \times \frac{\sum_i p_i^{21} q_i^{20}}{\sum_i p_i^{20} q_i^{20}} \times \frac{\sum_i p_i^{21} q_i^{21}}{\sum_i p_i^{21} q_i^{20}}$$

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 2021 e 2020

S²¹ = spesa farmaceutica nel 2021

S²⁰ = spesa farmaceutica nel 2020

qⁱ²¹ = quantità venduta nel 2021 della confezione "i" (espresso in DDD)

qⁱ²⁰ = quantità venduta nel 2020 della confezione "i" (espresso in DDD)

pⁱ²¹ = prezzo medio nel 2021 della singola DDD con la confezione "i"

pⁱ²⁰ = prezzo medio nel 2020 della singola DDD con la confezione "i"

Questo indicatore si compone di tre fattori:

- il primo (effetto quantità) indica la variazione delle quantità di farmaci consumati;
- il secondo (effetto prezzi) le variazioni del prezzo dei farmaci;
- il terzo (effetto mix) descrive se, rispetto all'anno precedente, nell'anno corrente (considerati i prezzi attuali) vengono consumati farmaci più costosi: se l'indicatore è superiore a 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.

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 evidenziasia 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 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:

$$CV = \frac{DS}{media} \times 100$$

Confezioni per 1000 abitanti: numero medio di confezioni di farmaco consumate da 1000 abitanti nel periodo

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

Confezioni per 10.000 abitanti die: numero medio di confezioni di farmaco consumate giornalmente da 10.000 abitanti:

$$\frac{\text{N. totale di confezioni consumate nel periodo}}{\text{N. di abitanti} \times \text{N. giorni nel periodo}} \times 10000$$

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.

Costo medio per utilizzatore: indica la spesa media per ciascun utilizzatore. È calcolato come rapporto tra la spesa totale e il numero complessivo di utilizzatori prevalenti (soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nel periodo in esame).

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).

$$\text{DDD per utilizzatore} = (\text{n. DDD consumate nel periodo} / \text{utilizzatori nel periodo})$$

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.

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.

$$I = (\text{n soggetti con una "prima" diagnosi di una specifica patologia} / \text{totale della popolazione a rischio (priva della malattia) all'inizio del periodo}) \times 1000$$

Incidenza d'uso: rapporto tra nuovi utilizzatori di farmaci nel periodo di tempo considerato e la popolazione di riferimento in un precisato periodo di tempo

$$I = (\text{nuovi utilizzatori nel periodo} / \text{popolazione di riferimento}) \times 100 \text{ (o } \times 1.000)$$

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.

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 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.

$$P = (\text{n. di soggetti che presentano la condizione} / \text{totale della popolazione}) \times 100$$

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:

$$P = (\text{n. utilizzatori} / \text{popolazione}) \times 100 \text{ (o } \times 1000 \text{ abitanti, ecc.)}$$

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).

Il *Range interquartile* è l'intervallo compreso tra il 25° e il 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.

Utilizzatori con una sola prescrizione: percentuale di soggetti con solo una prescrizione nel periodo rispetto agli utilizzatori totali

$$\frac{\text{Utilizzatori con 1 prescrizione}}{\text{Utilizzatori totali}} \times 100$$

5. Indicatori di aderenza e persistenza

Per monitorare l'utilizzo dei farmaci per le terapie croniche, è stato utilizzato il database delle prescrizioni dei farmaci di classe A dispensati sul territorio nazionale (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 farmaci appartenenti alla categoria terapeutica in esame nel periodo compreso tra il 01/10/2020 ed il 31/12/2020 e che non hanno ricevuto prescrizioni per farmaci appartenenti alla stessa categoria nei 6 mesi precedenti a partire dall'01/10/2020. L'anno 2021 è stato pertanto utilizzato per il follow-up dei soggetti arruolati nel 2020, 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 2021, *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) ed il numero di giorni nell'intervallo temporale tra l'inizio della prima e la conclusione teorica dell'ultima prescrizione, 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, che 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 normalizzazione dei dati. In particolare, per i soggetti che hanno ricevuto più prescrizioni, 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, ≥ 85) e ripartizione geografica (Nord: Piemonte, Valle d’Aosta, Liguria, Lombardia, PA Bolzano, PA Trento, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna; Centro: Toscana, Umbria, Marche, Lazio; Sud e Isole: Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia, Sardegna). Infine, al fine di valutare l’andamento nel tempo, sono stati riportati i valori di sintesi ottenuti dal 2019 al 2021 e 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 (incluso anche la Distribuzione Diretta, D.M. Salute 31 luglio 2007 disciplinante il Nuovo Sistema Informativo Sanitario [NSIS] e L. 405/2001 e ss.mm.ii.).

Solo per le categorie di antipertensivi e ipolipemizzanti è stato effettuato un approfondimento considerando un follow-up di 2 anni e conseguentemente la coorte dei nuovi utilizzatori rilevati nell’ultimo trimestre del 2019 e seguita fino alla fine del 2021.

Farmaci e categorie terapeutiche considerate

1. Farmaci antidepressivi:

- Antidepressivi (ATC: N06A)

2. Farmaci ipolipemizzanti:

- Inibitori della idrossimetilglutaril-CoA reduttasi (C10AA);
- Fibrati (C10AB);
- Omega-3 trigliceridi (C10AX06);
- Ezetimibe (C10AX09);
- Agenti modificanti i lipidi, associazioni (C10B)

3. 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)

4. Farmaci antipertensivi:

- Antipertensivi (ATC: C02A; C02C);
- Diuretici (ATC: C03);
- Beta-bloccanti (ATC: C07);
- Calcio-antagonisti (ATC: C08);
- Farmaci per il sistema renina-angiotensina (ATC: C09)

5. Farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna (ATC: G04C)

6. Farmaci anticoagulanti:

- Inibitori diretti della trombina (ATC: B01AE*);
- Inibitori diretti del fattore Xa (ATC: B01AF*);
- Antagonisti della Vitamina K (ATC: B01AA*)

7. 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).

8. Farmaci antidiabetici (ATC: A10*)

9. Farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie (ATC: R03*)

Bibliografia di riferimento

1. Borghi C, Cicero AFG. Aderenza e persistenza in terapia. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2008; 1(2):5-13.
2. 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.
3. 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).
4. 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.

6. Dati realtivi alla prescrizione dei medicinali 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. Queste informazioni, adeguatamente analizzate, consentono di fotografare lo stato di salute di una popolazione e di sviluppare indicatori di appropriatezza d'uso dei farmaci, intesi come "elementi specifici e misurabili della pratica clinica, sviluppati sulla base di solide evidenze scientifiche e utilizzati come unità di misurazione della qualità dell'assistenza^{2*}". Essi hanno un ruolo centrale nei programmi di miglioramento della performance in sanità e sono frequentemente utilizzati a livello aziendale per il monitoraggio di interventi atti a migliorare il comportamento diagnostico- terapeutico dei medici prescrittori.

Sulla base della rispondenza a una serie di criteri di qualità nella registrazione dei dati, per il seguente Rapporto OsMed 2021, sono stati selezionati, per ognuno dei tre anni considerati (i.e. 2019, 2020 e 2021), 800 MMG "validati" e attivi nello specifico anno³.

Pertanto, i dati presentati nel seguente Rapporto, sono relativi ad una popolazione di pazienti, di età maggiore a 14 anni, vivi e registrati nelle liste dei MMG in ognuno dei suddetti anni.

Health Search/IQVIA Health LPD è un database dinamico sottoposto ad un aggiornamento annuale della popolazione di riferimento sulla base di criteri qualitativi

² Per criteri di qualità si intendono specifici criteri di inclusione ed esclusione richiesti ai medici per entrare nel

di imputazione dei dati. Tale aggiornamento può comportare lievi variazioni nei valori, anche rispetto ai dati riportati nei rapporti e nelle pubblicazioni degli anni precedenti.

Prevalenza e incidenza di patologia in 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.

La caratteristica peculiare del database Health Search/IQVIA Health LPD, così come di tutti i database di primary care, è rappresentata dal fatto che i dati in esso contenuti sono in grado di colmare i divari informativi relativi alla diffusione delle patologie croniche. Pertanto, i dati della Medicina Generale rappresentano una fonte preziosa per monitorare lo stato di salute della popolazione e la relativa presa in carico, nonché per analizzare l'effetto di specifici fenomeni sul sistema salute del nostro Paese.

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 % 2021-2020).

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 comorbilità 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 nell'anno **[numeratore]**, sul totale dei pazienti identificati sulla base di determinate diagnosi di malattia **[denominatore]**. Anche in questo caso, per

ogni indicatore di prevalenza d'uso viene proposta la variazione rispetto alla stima ottenuta per l'anno precedente ($\Delta\%$ 2021-2020).

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. Scopenso 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 niplilisina (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 (incluse 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 14 aprile 2022 e, pertanto, non tengono conto di eventuali revisioni da parte di aziende e Regioni.

Appendice 3

Elenco delle categorie
terapeutiche
utilizzate nella Sezione 3
e dei gruppi biosimilari
utilizzati nella Sezione 2

**L'uso dei
Farmaci
in Italia**

Rapporto Nazionale
Anno 2021

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nella Sezione 3
e dei gruppi biosimilari utilizzati nella Sezione 2

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Antiaggreganti	
Acido acetilsalicilico da solo e in associazione	acido acetilsalicilico, acido acetilsalicilico/magnesio idrossido/algeldrato, dipiridamolo/acido acetilsalicilico, esomeprazolo/acido acetilsalicilico, lisina acetilsalicilato
Acido acetilsalicilico/clopidogrel	acido acetilsalicilico/clopidogrel
Altri antiaggreganti piastrinici	cilostazolo, cloricromene, dipiridamolo, epoprostenolo, iloprost, indobufene, picotamide, selexipag, sulfpirazone, treprostinal, 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
Altre cefalosporine e penemi	ceftarolina, ceftobiprolo, 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, imipenem/cilastatina/relebactam, meropenem, meropenem/vaborbactam
Cefalosporine di I generazione	cefadroxil, cefalexina, cefalotina, cefatrizina, cefazolina
Cefalosporine di II generazione	cefaclor, cefamandolo, cefmetazolo, cefonicid, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima
Cefalosporine di III generazione	cefditoren, cefixima, cefodizima, cefoperazone, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftazidima/avibactam, 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, oritavancina, 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, pivmecillinam
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	flucoxacillina, oxacillina
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	benzilpenicillina, benzilpenicillina benzatinica
Polimixina	colistimetato
Sulfonamidi da sole e in associazione	sulfadiazina, trimetoprim/sulfametoxazolo
Tetraciline	doxiciclina, limeciclina (tetraciclina-levo-metilenlisina), metaciclina, minociclina, tetraciclina, tigeciclina
Anticoagulanti	
Altri antitrombotici	defibrotide
Antagonisti della vitamina K	acenocumarolo, warfarin

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Anticoagulanti (continua)	
Anticorpi monoclonali	caplacizumab
Antitrombotici - inibitori diretti della trombina	argatroban, bivalirudina, lepirudina
EBPM	bemiparina, dalteparina sodica, enoxaparina, nadroparina calcica, parnaparina, reviparina, tinzaparina
Enzimi antitrombotici	alteplasi, proteina c umana, tenecteplase, urochinasi
Eparina ed eparinoidi	antitrombina III, dermatan sodio solfato, eparina, eparansolfato, mesoglicano, pentosano, sulodexide
Fondaparinux	fondaparinux
NAO	apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban
Antidepressivi	
Altri antidepressivi	ademetionina, 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
Analoghi del GLP-1 (<i>glucagon-like peptide-1</i>)	dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide
Gliifozine (inibitori SGLT2) associate alla metformina	canagliflozin/metformina, dapagliflozin/metformina, empagliflozin/metformina, ertugliflozin/metformina
Gliifozine (inibitori SGLT2) da sole	canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin
Gliptine (inibitori della DPP-4) da sole	alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin
Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione a gliifozine (inibitori SGLT2)	dapagliflozin/saxagliptin, linagliptin/empagliflozin
Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione a metformina	alogliptin/metformina, linagliptin/metformina, saxagliptin/metformina, sitagliptin/metformina, vildagliptin/metformina
Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione a pioglitazone	alogliptin/pioglitazone
Glitazoni da soli	pioglitazone, rosiglitazone
Glitazoni in associazione	pioglitazone/glimepiride, pioglitazone/metformina, rosiglitazone/glimepiride, rosiglitazone/metformina
Insuline associate ad analoghi del GLP-1 (<i>glucagon-like peptide-1</i>)	insulina degludec/liraglutide, insulina glargine/lixisenatide
Insuline combinate (<i>long/intermediate con fast</i>)	insulina aspart, insulina lispro, insulina umana da DNA ricombinante/insulina umana isofano da DNA ricombinante, insulina/insulina isofano
Insuline <i>fast acting</i>	insulina aspart, insulina glulisina, insulina lispro, insulina umana da DNA ricombinante
Insuline <i>intermediate acting</i>	insulina lispro, insulina umana isofano da DNA ricombinante

segue

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nella Sezione 3
e dei gruppi biosimilari utilizzati nella Sezione 2

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Antidiabetici (continua)	
Insuline long acting	insulina degludec, insulina detemir, insulina glargine
Metformina	metformina
Repaglinide	repaglinide
Sulfaniluree da sole	clorpropamide, glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidone
Antiemetici	
Alcaloidi dell'ergot	diidroergotamina, ergotamina/cafeina
Altri antiemetici	indometacina/cafeina/proclorperazina, pizotifene, lisina acetilsalicilato/metoclopramide
Anticorpi monoclonali	erenumab, fremanezumab, galcanezumab
Triptani	almotriptan, eletriptan, frovatriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan
Antiepilettici	
Antiepilettici di I generazione	acido valproico, barbexalone, 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
Cannabidiolo	cannabidiolo
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 diuretici (ass)	benazepril/idroclorotiazide, captopril/idroclorotiazide, cilazapril/idroclorotiazide, delapril/indapamide, enalapril/idroclorotiazide, fosinopril/idroclorotiazide, lisinopril/idroclorotiazide, moexipril/idroclorotiazide, perindopril/indapamide, quinapril/ idroclorotiazide, ramipril/ idroclorotiazide, ramipril/piretamide, zofenopril/idroclorotiazide
ACE-inibitori, altre associazioni	bisoprololo/perindopril
Agonisti alfa-2 adrenergici	metildopa
Agonisti dei recettori imidazolinici	clonidina, moxonidina

segue

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Antipertensivi (continua)	
Alfabloccanti	doxazosin, terazosina, urapidil
Aliskiren da solo o in associazione	aliskiren, aliskiren/idroclorotiazide
Angiotensina II antagonisti e inibitore della neprilisina	sacubitril/valsartan
Angiotensina II antagonisti	candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan
Angiotensina II antagonisti e calcio antagonisti (ass)	candesartan/amlodipina, olmesartan/amlodipina, valsartan/amlodipina
Angiotensina II antagonisti 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
Beta-bloccanti e diuretici (ass)	atenololo/clortalidone, atenololo/indapamide, bisoprololo/idroclorotiazide, metoprololo/clortalidone, oxprenololo/clortalidone, nebivololo/idroclorotiazide
Calcio antagonisti (diidropiridinici)	amlodipina, barnidipina, clevidipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina
Calcio antagonisti (non diidropiridinici)	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
Diuretici tiazidici e simili (incluse associazioni)	amiloride/idroclorotiazide, clortalidone, idroclorotiazide, indapamide, metolazone, potassio canrenoato/butizide, spironolattone/idroclorotiazide
Olmesartan/amlodipina/idroclorotiazide	olmesartan/amlodipina/idroclorotiazide
Perindopril/indapamide/amlodipina	perindopril/indapamide/amlodipina
Antipsicotici	
Antipsicotici atipici e altri	amisulpride, aripiprazolo, asenapina, brexpiprazolo, cariprazina, clozapina, lurasidone, olanzapina, paliperidone, quetiapina, risperidone, ziprasidone
Antipsicotici tipici	aloperidolo, bromperidolo, clorpromazina, clotiapina, droperidolo, flufenazina, levomepromazina, litio, loxapina, perfenazina, periciazina, pimozide, promazina, sulpiride, tiapride, trifluoperazina, zuclopentixolo
Antivirali 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 della proteasi di HCV	boceprevir, simeprevir, telaprevir

segue

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nella Sezione 3
e dei gruppi biosimilari utilizzati nella Sezione 2

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Antivirali anti-HCV (<i>continua</i>)	
Nucleosidi e nucleotidi escl. inibitori della trascrittasi inversa	ribavirina
Antivirali anti-HIV	
Altri antivirali anti-HIV	enfuvirtide, ibalizumab, 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
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 NRTI + 1 NNRTI)	efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide, emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil, emtricitabina/tenofovir disoproxil/efavirenz, tenofovir disoproxil/lamivudina/doravirina
Regimi coformulati - 2 inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici + 1 inibitore delle integrasi (2 NRTI + 1 INSTI)	dolutegravir/abacavir/lamivudina, emtricitabina/tenofovir alafenamide/bictegravir, emtricitabina/tenofovir alafenamide/elvitegravir/cobicistat, emtricitabina/tenofovir disoproxil/elvitegravir/cobicistat
Regimi coformulati - 2 inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici + 1 inibitore delle proteasi (2 NRTI + 1 IP)	emtricitabina/tenofovir alafenamide/darunavir/cobicistat
Asma e BPCO	
Anticorpi monoclonali	benralizumab, mepolizumab, omalizumab
Antileucotrieni (LTRA)	montelukast, zafirlukast
Broncodilatatori teofillinici	ambroxolo acefillinato, aminofillina, bamifillina, diprofillina, doxofillina, teofillina
Cromoni	acido cromoglicico, nedocromile

segue

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Asma e BPCO (continua)	
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, glicopirronio/formoterolo, indacaterolo/glicopirronio, olodaterolo/tiotropio, umeclidinio/vilanterolo
LAMA	aclidinio, glicopirronio, tiotropio, umeclidinio
LAMA+LABA+ICS	glicopirronio/beclometasone/formoterolo, vilanterolo/fluticasone furoato/umeclidinio
SABA	fenoterolo, salbutamolo, terbutalina
SABA+ICS	beclometasone/salbutamolo, mometasone/indacaterolo, 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, fenbufene, flurbiprofene, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, ketoprofene/sucralfato, ketorolac, morniflumato, naproxene, naproxene/esomeprazolo, nimesulide, proglumetacina
Oxicam	cinnoxamicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam
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, piribedil, pramipexolo, ropinirolo, rotigotina
MAO inibitori	rasagilina, safinamide, selegilina

segue

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nella Sezione 3
e dei gruppi biosimilari utilizzati nella Sezione 2

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Farmaci oncologici	
Altri inibitori di protein chinasi	gilteritinib, midostaurina
Anticorpi monoclonali attivi su specifici bersagli	blinatumomab, daratumumab, dinutuximab beta, elotuzumab, isatuximab, mogamulizumab, obinutuzumab, ofatumumab, rituximab
Anticorpi monoclonali bloccanti l'azione dei fattori di crescita	bevacizumab, cetuximab, olaratumab, panitumumab, pertuzumab, ramucirumab, trastuzumab
Anticorpi monoclonali coniugati con farmaci	belantamab mafodotin, brentuximab vedotin, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin, polatuzumab vedotin, trastuzumab deruxtecan, trastuzumab emtansine
Anticorpi monoclonali inibitori dei check point immunitari	atezolizumab, avelumab, cemiplimab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab
Antineoplastici citostatici - agenti alchilanti	bendamustina, busulfan, carmustina, ciclofosfamide, clorambucile, clometina, dacarbazina, fotemustina, ifosfamide, melfalan, pipobromano, temozolomide, tiotepa, treosulfan
Antineoplastici citostatici - altri citostatici	acido 5-aminolevulinico, aflibercept, alpelisib, amsacrina, anagrelide, arsenico triossido, asparaginasi, bexarotene, bortezomib, carfilzomib, eribulina, estramustina, idelalisib, idrossicarbamide, irinotecan, ixazomib, metilaminolevulinato, mitotano, niraparib, olaparib, pegaspargase, pentostatina, procarbазina, rucaparib, sonidegib, talazoparib, temoporfin, topotecan, tretinoina, venetoclax, vismodegib
Antineoplastici citostatici - antimetaboliti	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, vindesine, vinflunina, vinorelbina
Antineoplastici citotossici di derivazione naturale - taxani	cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel
CAR-T	axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel
Combinazione di agenti antineoplastici	citarabina/daunorubicina
Inibitori protein chinasi CDK	abemaciclib, palbociclib, ribociclib
Inibitori protein chinasi mTOR	everolimus, temsirolimus
Inibitori protein chinasi RET	selpercatinib
Inibitori selettivi del recettore della tropomiosina chinasi (TRK)	larotrectinib

segue

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Farmaci oncologici (continua)	
Inibitori selettivi protein chinasi TRK, ROS e ALK	entrectinib
Inibitori tirosin chinasi ALK	alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib
Inibitori tirosin chinasi BCR-ABL	bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, ponatinib
Inibitori tirosin chinasi BRAF	dabrafenib, encorafenib, vemurafenib
Inibitori tirosin chinasi di Bruton	acalabrutinib, 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, darolutamide, 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, oxibutina, propiverina, solifenacina, tolterodina, trospio
Farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna	alfuzosina, doxazosin, dutasteride, dutasteride/tamsulosina, finasteride, silodosina, solifenacina/tamsulosina, tamsulosina, terazosina
Farmaci per i disturbi oculari	
Agenti antineovascolarizzanti	aflibercept, brolocizumab, pegaptanib, ranibizumab, verteporfina
Altri oftalmologici	cenergermin, 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, desametasone, 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, carteololo, dorzolamide/timololo, latanoprost/timololo, levobunololo, tafluprost/timololo, timololo, timololo/bimatoprost, timololo/brimonidina, timololo/brinzolamide, timololo/pilocarpina, timololo/travoprost
Preparati antiglaucoma - inibitori dell'anidasi carbonica	acetazolamide, brinzolamide, brinzolamide/brimonidina, diclofenamide, dorzolamide

segue

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nella Sezione 3
e dei gruppi biosimilari utilizzati nella Sezione 2

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Farmaci per i disturbi oculari (continua)	
Preparati antiglaucoma - parasimpaticomimetici	aceclidina, acetilcolina, carbacolo, pilocarpina
Preparati antiglaucoma- simpaticomimetici	apraclonidina, brimonidina, clonidina, dipivefrina
Farmaci utilizzabili nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19	
Anakinra	anakinra
Antipiretici iniettivi	acido acetilsalicilico, metamizolo, paracetamolo, ziconotide
Antipiretici non iniettivi	acido acetilsalicilico, acido acetilsalicilico/acido ascorbico, acido acetilsalicilico/bicarbonato/acido citrico, acido acetilsalicilico/glicina, imidazolo salicilato, lisina acetilsalicilato/metoclopramide, metamizolo, oxolamina/propifenazone, paracetamolo, paracetamolo/acido acetilsalicilico, paracetamolo/acido acetilsalicilico/cafeina, paracetamolo/acido ascorbico, paracetamolo/acido ascorbico/cafeina/clorfenamina/isopropamide, paracetamolo/acido ascorbico/fenilefrina, paracetamolo/acido ascorbico/propifenazone, paracetamolo/cafeina, paracetamolo/cafeina/clorfenamina/isopropamide, paracetamolo/clorfenamina, paracetamolo/clorfenamina/sodio ascorbato, paracetamolo/codeina, paracetamolo/fenilefrina, paracetamolo/guaifenesina/fenilefrina, paracetamolo/ibuprofene, paracetamolo/prometazina/destrometorfano, paracetamolo/propifenazone, paracetamolo/feniramina/fenilefrina, paracetamolo/propifenazone/cafeina, paracetamolo/pseudoefedrina, paracetamolo/pseudoefedrina/difenidramina, paracetamolo/sobrerolo, propifenazone/butalbital/cafeina
Azitromicina	azitromicina
Baricitinib	baricitinib
Canakinumab	canakinumab
Colchicina	colchicina
Cortisonici non iniettivi	betametasona, cortisone, deflazacort, desametasona, idrocortisone, metilprednisolone, metilprednisolone/lidocaina, osilodrostat, prednisolone, prednisone, triamcinolone/clorfenamina
Darunavir/cobicistat	darunavir/cobicistat
EBPM	bemiparina, dalteparina sodica, enoxaparina, nadroparina calcica, parnaparina, reviparina, tinzaparina
Eparina ed eparinoidi	eparina
Fondaparinux	fondaparinux
Idrossiclorochina	idrossiclorochina
Lopinavir/Ritonavir	lopinavir/ritonavir
Remdesivir	remdesivir
Ruxolitinib	ruxolitinib
Sarilumab	sarilumab
Tocilizumab	tocilizumab
Tofacitinib	tofacitinib

segue

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Farmaci per la tiroide	
Altri preparati	tiroide secca
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 ibandronico, acido etidronico, 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/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/algeldrato, magnesio idrossido/algeldrato/dimeticone, magnesio idrossido/alluminio idrossido/dimeticone, magnesio/sodio bicarbonato/calcio carbonato, magnesio poligalatturonato/calcio pantotenato/dimeticone/prometazina, sodio bicarbonato
Inibitori della pompa protonica	esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo
Prostaglandine	misoprostolo

segue

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nella Sezione 3
e dei gruppi biosimilari utilizzati nella Sezione 2

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Farmaci utilizzati nei pazienti in condizioni critiche	
Acetilcisteina iniettiva	acetilcisteina
Acido ascorbico iniettivo	acido ascorbico
Anestetici generali iniettivi	alfentanil, desflurano, fentanil, isoflurano, ketamina, ossigeno/protossido di azoto, propofol, protossido di azoto, ramifentanil, sevoflurano, sufentanil, tiopentale, xenon 133 XE
Anestetici locali iniettivi	articaina/adrenalina, bupivacaina, bupivacaina/adrenalina, cetrimonio/lidocaina, cloroprocaina, levobupivacaina, lidocaina, lidocaina/adrenalina, mepivacaina, mepivacaina/adrenalina, prilocaina, ropivacaina
Ansiolitici iniettivi	delorazepam, diazepam, lorazepam
Antidoti iniettivi	acetilcisteina, andexanet alfa, edetati, flumazenil, glutazione, idarucizumab, idrossocobalamina, ipecacuana, metiltioninio cloruro, naloxone, pralidoxima, protamina, sugammadex, tiosolfato
Antiemetici iniettivi	alizapride, fosaprepitant, granisetron, levosulpiride, metoclopramide, ondansetron, palonosetron
Antiemorragici iniettivi	acido tranexamico, alfa 1 antitripsina umana, fitomenadione, gabesato mesilato
Cortisonici iniettivi	betametazone, desametazone, idrocortisone, metilprednisolone, triamcinolone
Curari iniettivi	atracurio, cisatracurio, mivacurio, rocuronio, suxametonio
FANS iniettivi	diclofenac, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, ketorolac, meloxicam, parecoxib, piroxicam
Ipnotici e sedativi iniettivi	dexmedetomidina, midazolam
Mucolitici iniettivi	ambroxolo, bromexina, sobrerolo
Ossigeno	ossigeno
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 (<i>long acting</i> -ricombinanti)	catridecacog (fattore XIII di coagulazione, ricombinante)
Altre carenze di fattori coagulazione (plasmaderivati)	fattore XIII della coagulazione
Carenza fattore VII (plasmaderivati)	fattore VII di coagulazione del sangue umano liofilizzato
Carenza fattore VII (<i>short acting</i> 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
Emofilia A (anticorpi monoclonali)	emicizumab
Emofilia A (<i>long acting</i> -ricombinanti)	damoctocog alfa pegol, efmorocotog alfa, lonoctogoc alfa, ruriocotocog alfa pegol, turoctocog alfa pegilato

segue

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Fattori della coagulazione (continua)	
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 (<i>short acting</i> -ricombinanti)	morotocog alfa, octocog alfa, simotocog alfa, susotocog alfa (fattore VIII porcino ricombinante), turoctocog alfa
Emofilia B (<i>long acting</i> -ricombinanti)	albutrepenonacog alfa, eftrenonacog alfa, nonacog gamma
Emofilia B (plasmaderivati)	fattore IX della coagulazione, fattore IX di coagulazione del sangue umano liofilizzato
Emofilia B (<i>short acting</i> -ricombinanti)	nonacog alfa
Malattia di Von Willebrand (plasmaderivati)	fattore di Von Willebrand
Fibrosi cistica	
Modulatori del CFTR	elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, ivacaftor, ivacaftor/tezacaftor, lumacaftor/ivacaftor
Mucolitici ad azione specifica	desossiribonucleasi
Immunosoppressori ed immunomodulatori	
Altri immunomodulatori	aldesleuchina, metoxsalene, 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	apremilast, immunoglobulina antitimocitaria (di coniglio), leflunomide, micofenolato, ozanimod, ravulizumab
Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab
Inibitori della calcineurina	ciclosporina, tacrolimus
Inibitori delle interleuchine	anakinra, basiliximab, brodalumab, canakinumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab, sarilumab, secukinumab, siltuximab, tildrakizumab, tocilizumab, ustekinumab
Inibitori della protein chinasi mTOR	everolimus, sirolimus
Inibitori tirosin chinasi JAK	baricitinib, filgotinib, 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
Ipolepizzanti	
Acido acetilsalicilico/atorvastatina/ramipril	acido acetilsalicilico/atorvastatina/ramipril
Altre sostanze modificatrici dei lipidi	volanesorsen
Amlodipina/atorvastatina/perindopril	amlodipina/atorvastatina/perindopril

segue

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nella Sezione 3
e dei gruppi biosimilari utilizzati nella Sezione 2

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Ipolipemizzanti (continua)	
Ezetimibe	ezetimibe
Ezetimibe in associazione	ezetimibe/atorvastatina, ezetimibe/rosuvastatina, ezetimibe/simvastatina
Fibrati	bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil
Inibitore della MTP	lomitapide
Inibitori PCSK9	alirocumab, evolocumab
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
Ceroidolipofuscinosi neuronali giovanili	cerliponase alfa, pegvaliase
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
Ipfosfatasia-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

segue

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare (<i>continua</i>)	
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
Malattie da accumulo lisosomiale- mucopolisaccaridosi VI - terapia enzimatica sostitutiva	galsulfase
Morbo di Wilson	trientina, zinco acetato
Porfiria epatica acuta	givosiran
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, perflutreno, zolfo esafluoruro
Mezzi di contrasto radiologici	acido diatrizoico, acido iossaglico sale sodico/acido iossaglico 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, isotopo di massa (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 (75Se), tecnezio nanocolloide (99mTc)
Radiodiagnostici del sistema renale	betiatide, sodio iodoipurato (123I), tecnezio etilendicisteina (99mTc), tecnezio tiatide (99mTc)

segue

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nella Sezione 3
e dei gruppi biosimilari utilizzati nella Sezione 2

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Radiofarmaci (<i>continua</i>)	
Radiodiagnostici del sistema respiratorio	ossidronato, tecnezio albumina umana (99mTc), tecnezio technegas (99mTc)
Radiodiagnostici del sistema scheletrico	ossidronato, tecnezio succimero (99mTc)
Radiodiagnostici del SNC	esametazima, florbetaben (18F), florbetapir (18F), flutemetamolo (18F), iodio ioflupano (123I), tecnezio bicesato (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	composti dell'indio (111In), edotreotide, fluciclovina (18F), fluoro desossiglucosio (18F), fluorodopa (18F), fluorometilcolina (18F), indio pentetreotide (111In), iobenguano (123I), iobenguano (131I), sodio fluoruro (18F), tecnezio hynic-octreotide-acido etilendiammino acetico (99Tc), tilmanocept
Radiodiagnostici ad azione antalgica / antinfiammatoria	ittrio, samario lexidronam pentasodico (153Sm)
Radiodiagnostici ad uso terapeutico iodati	iobenguano (131I), sodio ioduro (131I)
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 oxodotreotide (177Lu), radio dicloruro (223Ra)
Sclerosi multipla	
Anticorpi monoclonali	alemtuzumab, daclizumab, natalizumab, ocrelizumab
Fingolimod (modulatori del recettore S1P)	fingolimod
Glatiramer (aa copolimeri)	glatiramer
Immunosoppressori	azatioprina, cladribina, dimetilfumarato, metotrexato, siponimod
Inibitori della sintesi delle pirimidine	teriflunomide
Interferoni	Interferone beta 1a, interferome beta 1b, peginterferone beta-1a
Terapia del dolore	
Farmaci per il dolore neuropatico	gabapentin, pregabalin
Oppioidi maggiori da soli o in associazione	buprenorfina, fentanil, idromorfone, morfina, naloxone/ossicodone, ossicodone, paracetamolo/ossicodone, pentazocina petidina, sufentanil, tapentadol
Oppioidi maggiori e antispastici in associazione	morfina/atropina
Oppioidi minori da soli o in associazione	codeina/ibuprofene, dexketoprofene/tramadolo, paracetamolo/codeina, paracetamolo/tramadolo, tramadol

segue

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
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 tosoide difterico/tossoide tetanico/tossoide pertossico/emoagglutinina filamentosa/vaccino poliomielitico
Vaccino DTP (difterite/tetano/pertosse)	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 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/Haemophilus Influenzae B
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
Vaccino per il papilloma virus	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 ricombinante adiuvato	vaccino varicella Zoster ricombinante adiuvato
Vaccino per il virus varicella Zoster vivo attenuato	vaccino varicella Zoster vivo attenuato
Vaccino per la febbre gialla	vaccino febbre gialla vivo

segue

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nella Sezione 3
e dei gruppi biosimilari utilizzati nella Sezione 2

continua

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Vaccini (continua)	
Vaccino per l'encefalite	vaccino dell'encefalite giapponese (inattivato adsorbito), vaccino encefalite da zecca purificato e inattivato (ceppo neudoerlf)
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 tossoidetetano
Vaccino per lo pneumococco 23	vaccino pneumococcico polisaccaridico
Vaccino per lo pneumococco polisaccaridico coniugato	vaccino pneumococcico decavalente, vaccino pneumococcico tredicivalente, vaccino pneumococcico saccaridico coniugato adsorbito
Vaccino poliomieltico inattivato	vaccino poliomieltico inattivato
Vaccino rabbico	vaccino rabbico uso umano da colture cellulari
Vaccino tetravalente (difterite/tetano/pertosse/poliomielite)	vaccino difterico/pertossico/poliomieltico/tetano
Vaccino trivalente (difterite/tetano/poliomielite)	vaccino difterite/tetano/poliomielite

BIOSIMILARI

GRUPPI	PRINCIPI ATTIVI	PRODOTTI
Anti TNF-alfa		
Originator adalimumab	adalimumab	Humira
Biosimilare adalimumab	adalimumab	Amgevita, Halimatoz, Hefiya, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi
Originator etanercept	etanercept	Enbrel
Biosimilare etanercept	etanercept	Benepali, Erelzi
Altri anti TNF-alfa	certolizumab pegol	Cimzia
	golimumab	Simponi
Bevacizumab		
Originator	bevacizumab	Avastin
Biosimilare	bevacizumab	Alymsys, Aybintio, Mvasi, Oyavas, Zirabev
Eparine a Basso Peso Molecolare		
Originator	enoxaparina	Clexane, Clexane T
Biosimilare	enoxaparina	Enoxaparina Rovi, Ghemaxan, Inhixa, Rovinadil
	bemiparina	Ivor
Altre eparine a basso peso molecolare	dalteparina sodica	Fragmin
	nadroparina calcica	Fraxiparina, Fraxodi, Seledie, Seleparina
	parnaparina	Fluxum
	fondaparinux	Arixtra
Epoetine		
Originator	epoetina alfa	Epex
Biosimilare	epoetina alfa	Binocrit
	epoetina zeta	Retacrit
Altre epoetine	darbepoetina alfa	Aranesp
	epoetina beta	Neorecormon
	epoetina teta	Eporatio
	metossipolietilenglicole-epoetina beta	Mircera
Fattori della crescita		
Originator filgrastim	filgrastim	Granulokine
Biosimilare filgrastim	filgrastim	Accofil, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio
Originator pegfilgrastim	pegfilgrastim	Neulasta
Biosimilare pegfilgrastim	pegfilgrastim	Cegfila, Fulphila, Grasustek, Nyvepria, Pelgraz, Pelmeg, Ziextenzo
Altri fattori della crescita	lenograstim	Granocyte, Myelostim
	lipegfilgrastim	Lonquex
Altro pegfilgrastim	pegfilgrastim	Neupopeg, Udenyca

segue

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nella Sezione 3
e dei gruppi biosimilari utilizzati nella Sezione 2

continua

GRUPPI	PRINCIPI ATTIVI	PRODOTTI
Follitropine		
Originator	follitropina alfa da DNA ricombinante	Gonal-F
Biosimilare	follitropina alfa	Ovaleap
	follitropina alfa da DNA ricombinante	Bemfola, Ovaleap
Altra follitropina	corifollitropina alfa	Elonva
	follitropina alfa/lutropina alfa	Pergoveris
	follitropina beta	Puregon
	follitropina delta	Rekvelle
	menotropina	Meriofert, Meropur
	urofollitropina	Fastimon
Infliximab		
Originator infliximab ev	infliximab	Remicade
Biosimilare infliximab ev	infliximab	Flixabi, Inflectra, Infliximab
Biosimilare infliximab sc	infliximab	Baxter, Remsima, Zessly Remsima
Insuline Combineate (long/intermediate con fast)		
Originator	insulina lispro	Humalog
Altre insuline combineate (long/intermediate con fast)	insulina umana da DNA ricombinante/insulina umana isofano da DNA ricombinante	Humulin
Insuline Fast Acting		
Originator	insulina lispro	Humalog
Biosimilare	insulina lispro	Insulina Lispro Sanofi
Altre insuline <i>fast acting</i>	insulina aspart	Fiasp, Novorapid
	insulina glulisina	Apidra
	insulina umana da DNA ricombinante	Actrapid, Humulin, Insuman
Insuline Intermediate Acting		
Originator	insulina lispro	Humalog
Altre insuline <i>intermediate acting</i>	insulina umana isofano da DNA ricombinante	Humulin
Insuline Long Acting		
Originator	insulina glargine	Lantus
Biosimilare	insulina glargine	Abasaglar, Seemglee
Altra insulina glargine	insulina glargine	Toujeo
Altre insuline <i>long acting</i>	insulina degludec	Tresiba
	insulina detemir	Levemir
Rituximab		
Originator ev	rituximab	Mabthera
Biosimilare ev	rituximab	Rituximab Baxter, Rixathon, Riximyo, Ruxience, Truxima
Originator sc	rituximab	Mabthera
Somatropine		
Originator	somatropina	Genotropin
Biosimilare	somatropina	Omnitrope
Altra somatropina	somatropina	Humatrope, Norditropin, Nutropinaq, Saizen, Zomacton

segue

GRUPPI	PRINCIPI ATTIVI	PRODOTTI
Teriparatide		
Originator	teriparatide	Forsteo
Biosimilare	teriparatide	Livogiva, Movymia, Terrosa
Trastuzumab		
Originator ev	trastuzumab	Herceptin, Herceptin (ev)
Biosimilare ev	trastuzumab	Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trastuzumab
Originator sc	trastuzumab	Baxter, Trazimera, Zercepac Herceptin