L'uso dei Farmaci in Italia

Rapporto Nazionale Anno 2014

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

L’uso dei Farmaci in Italia

Rapporto Nazionale
Anno 2014

Roma, luglio 2015

Citare il presente Rapporto come segue:

Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2014. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2015.

The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National Report on Medicines use in Italy. Year 2014. Rome: Italian Medicines Agency, 2015.

Il rapporto è disponibile consultando il sito web
www.agenziafarmaco.gov.it

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
Direttore Generale: *L. Pani*

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

- Ufficio Coordinamento OsMed:
R. Massimi, L.A.A. Muscolo, M. Sacconi, D. Settesoldi

- Ufficio HTA nel settore farmaceutico:
G. Altamura, A. Cangini, S. De Vito, A. Di Vito, R. Marini, M. Petrelli, M.P. Trotta

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

- Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica:
F. Barchetti, S. Petraglia

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

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

- Segreteria Tecnica Direzione Generale:
M. Marangi

PER LE ATTIVITÀ DI EDITING, IMPAGINAZIONE E GRAFICA
- Ufficio Stampa e della Comunicazione:
A. Gasparini, I. Comessatti

PER LE ATTIVITÀ DI DATAWAREHOUSING, ELABORAZIONE STATISTICA E CONTROLLO DI QUALITÀ
D. Barbato, E. Fabrizi, F. Fortinguerra, F. Mammarella, A. Pierantozzi, R. Scarpellino, M. Troilo

PER LE ATTIVITÀ DI ANAGRAFICA DELLE SPECIALITÀ MEDICINALI:
M. Di Barbora

Ministero della Salute – Direzione generale del sistema informativo e statistico sanitario, Roma
C. Biffoli, M.C. Brutti, M. Casciello

Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AgeNaS), Roma
F. Bevere, E. Pieroni

Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie, Firenze
O. Brignoli, C. Cricelli, F. Lapi, C. Piccinni (Università di Bologna)

Clicon S.r.l., Ravenna
V. Blini, S. Buda, E.Crovato, E. Degli Esposti, L. Degli Esposti, D.Paoli, D. Sangiorgi, S. Saragoni, C. Veronesi

Contributi

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

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

1. Azienda USL della Valle d'Aosta (Regione Valle D'Aosta)
   Referenti: S.Bettoni, S.Grumolato, J.Luboz;
2. Regione Piemonte Direzione Sanità (Regione Piemonte)
   Referente: D.Nigro;
3. Azienda Sanitaria Locale di Asti (Regione Piemonte)
   Referenti: I. Grossi, S. Martinetti, P.Mero, L.Raeli;
4. ASL Pavia (Regione Lombardia)
   Referenti: S. Migliazza, M. Dellagiovanna, C. Cerra;
5. Azienda Sanitaria Locale della Provincia di Bergamo
   (Regione Lombardia)
   Referenti: M. Gambera, R. Piccinelli, M. Zambetti;
6. Azienda Sanitaria Locale della Provincia di Lecco
   (Regione Lombardia)
   Referenti: V. Valsecchi, P. DeLuca, E. Scopinaro, D. Moltoni;
7. Azienda Sanitaria Locale della Provincia di Varese
   (Regione Lombardia)
   Referenti: E. Pini, O. Leoni, C. Oria, M. Papagni,
   G. Nosetti, E. Caldiroli;
8. Provincia Autonoma di Bolzano
   (Regione Trentino-Alto Adige)
   Referente: V. Moser;
9. Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari - Provincia
   Autonoma di Trento (Regione Trentino-Alto Adige)
   Referenti: R. Roni, A. Polverino;
10. Azienda Sanitaria della Regione Veneto
    (Regione Veneto)
    Referenti: G. Scroccaro, V. Fantelli, S. Amadei, L. Gubian,
    M. Brattina, M. Saugo;
11. Azienda ULSS 20 di Verona (Regione Veneto)
    Referenti: A. Ferro, L. Mezzalira, M.Andretta, L. Trentin;
12. Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 1 Triestina
    (Regione Aut. Friuli Venezia Giulia)
    Referenti: S. Palcic;
13. Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 4 "Friuli Centrale"
    (Regione Aut. Friuli Venezia Giulia)
    Referenti: C. Cattaruzzi, L. Marcuzzo;
14. Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 5 "Friuli
    Occidentale" (Regione Aut. Friuli Venezia Giulia)
    Referenti: F.V. Rosa, B. Basso;
15. Azienda Sanitaria n° 1 Imperiese (Regione Liguria)
    Referenti: M. Saglietto, S. Delucis, M. Prioli;
16. Azienda Sanitaria n. 3 Genovese (Regione Liguria)
    Referenti: A. Coccini, M. Ghia, F. Sanfelici;
17. Azienda Unità Sanitaria Locale Piacenza
    (Regione Emilia Romagna)
    Referente: S. Radici;
18. Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara e Azienda
    Ospedaliera Universitaria S. Anna di Ferrara
    (Regione Emilia Romagna)
    Referenti: P. Scanavacca, A. Campi, S. Bianchi, A. Verzola,
    N.Napoli;
19. Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna
    (Regione Emilia-Romagna)
    Referenti: M. Morini, M Borsari, A. Danielli;
20. Azienda USL 1 Massa e Carrara (Regione Toscana)
    Referenti: M. Dal Maso, B. Marsiglia;
21. Azienda USL 8 Arezzo (Regione Toscana)
    Referente: B. Vujovic;
22. Azienda USL 9 Grosseto (Regione Toscana)
    Referenti: M. Pisani, P. Bonini, F. Lena;
23. Agenzia Regionale Sanitaria Marche (Regione Marche)
    Referenti: P. Aletti, A. Marcobelli, S.Sagratella;
24. Azienda USL Umbria n.2 (Regione Umbria)
    Referenti: S. Fratini, F. Bartolini;
25. Azienda USL Roma A (Regione Lazio)
    Referenti: G. Riccioni, A. Barbato;
26. Azienda USL Roma D (Regione Lazio)
    Referenti: R. Di Turi, A. Blasi, E. Pagnozzi;
27. Azienda USL Roma F (Regione Lazio)
    Referenti: G. Quintavalle, P. D'Avenia, M.C. De Matthaeis;
28. Azienda Sanitaria Locale di Frosinone (Regione Lazio)
    Referenti: F. Ferrante, S. Crescenzi, L.Marziale, P.Venditti,
    C.Bianchi, L.Quaresima;
29. Azienda Sanitaria Locale Teramo (Regione Abruzzo)
    Referenti: I. Senesi, R. Baci, I. De Carlo;
30. Azienda Sanitaria Regionale del Molise (Regione Molise)
    Direzione Generale per la Salute - Servizio
    Programmazione e Assistenza Farmaceutica -
    Referenti: A. Lavalle, G. Trofa;
31. Azienda Sanitaria Locale di Caserta (Regione Campania)
    Referenti: C.Linguiti, G.Farina, C.Pagliaro, C.Troncone,
    M.G. Tari;
32. Azienda Sanitaria Locale di Potenza (Regione Basilicata)
    Referenti: G. Motola, C. Granieri;
33. Azienda Sanitaria Locale BAT (Regione Puglia)
    Referenti: O. Narracci, D. Ancona, M. Cammarrota;
34. Azienda Sanitaria Locale Lecce (Regione Puglia)
    Referenti: G.Gorgoni, A.Sanguedolce, C.Montinari;
35. Regione Calabria Dipartimento Tutela Salute
    (Regione Calabria)
    Referenti: B. Zito, G. Brancati, R. Cosentino,
    M.R. Maione, L. Florio, A.E. De Francesco.
36. Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza
    (Regione Calabria) Referenti: M. Vulnera, L. Florio,
    F. La Viola;
37. Azienda Sanitaria Provinciale di Reggio Calabria
    (Regione Calabria)
    Referente: D. Costantino;
38. Azienda Sanitaria Provinciale di Catania (Regione Sicilia)
    Referenti: F. Rapisarda, P.L. Lazzaro;
39. Azienda Sanitaria Provinciale di Palermo (Regione Sicilia)
    Referenti: M. Pastorello, M. Parelli, M. Visconti, I. Uomo;
40. ASL Cagliari (Regione Sardegna)
    Referenti: P. Sanna, F. Lombardo.
41. ASL Sassari (Regione Sardegna)
    Referente: A.Sussarellu.

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

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

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

PRESENTAZIONE DEL RAPPORTO 2014 9

SINTESI 10

1. REGOLAMENTAZIONE DELL'ASSISTENZA FARMACEUTICA IN ITALIA
1.1 L'Agenzia Italiana del Farmaco 17
1.2 Modalità di registrazione dei farmaci 22
1.3 Rimborsabilità dei farmaci e regime di fornitura 45
1.4 Margini della distribuzione e sconti a beneficio del SSN 50
1.5 Prezzo dei farmaci 50
1.6 Compartecipazione dei cittadini alla spesa 52
1.7 Farmaci a brevetto scaduto 64
1.8 Farmaci innovativi 68
1.9 Farmaci orfani 73
1.10 Governo della spesa farmaceutica 87
1.11 Piani di rientro dal deficit sanitario delle Regioni 90
1.12 Impiego dei farmaci in età pediatrica 102

2. STRUMENTI DI GOVERNO DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA
2.1 Note AIFA per l'uso appropriato dei farmaci 109
2.2 Piani terapeutici per l'ottimizzazione della prescrizione 113
2.3 Registri di monitoraggio dei farmaci 116
2.4 Tetti di spesa per l'uso appropriato dei farmaci 125

3. FONTE DEI DATI E METODI
3.1 Dati di spesa e consumo dei farmaci 133
3.2 Sistemi di classificazione 137
3.3 Popolazione nazionale e standardizzazione della popolazione delle Regioni 137
3.4 Indicatori e misure di utilizzazione dei farmaci 139
3.5 Dati relativi alla prescrizione dei medicinali nella Medicina Generale 143
3.6 Dati relativi all'utilizzazione dei medicinali nel singolo paziente a carico del SSN 151

4. APPROPRIATEZZA D'USO DEI FARMACI: PROFILI PRESCRITTIVI E DI UTILIZZAZIONE
4.1 Definizioni 163
4.2 Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale 167
4.3 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ipertensione arteriosa 206
4.4 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ipercolesterolemia 224
4.5 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito del diabete mellito 237
4.6 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito delle sindromi ostruttive delle vie respiratorie 248
4.7 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'osteoporosi 262
4.8 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della depressione 274

4.9 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ulcera e dell'esofagite 284
4.10 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'anemia 290
4.11 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'artrite reumatoide 295
4.12 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della psoriasi 299

5. CARATTERISTICHE GENERALI DELL'USO DEI FARMACI IN ITALIA
5.1 Consumo territoriale dei farmaci 309
5.2 Acquisto dei farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche 314
5.3 Consumo dei farmaci per età e sesso 317
5.4 Andamento temporale del consumo mensile dei farmaci 319
5.5 Andamento temporale del prezzo dei farmaci 322

6. CONSUMI E SPESA PER CLASSE TERAPEUTICA E DATI EPIDEMIOLOGICI
6.1 Apparato cardiovascolare 330
6.2 Farmaci antineoplastici e immunomodulatori 334
6.3 Apparato gastrointestinale e metabolismo 337
6.4 Sistema Nervoso Centrale 341
6.5 Antimicrobici generali per uso sistemico 344
6.6 Sangue ed organi emopoietici 347
6.7 Apparato respiratorio 350
6.8 Sistema genito-urinario e ormoni sessuali 353
6.9 Apparato muscolo-scheletrico 356
6.10 Farmaci dermatologici 359
6.11 Vari 361
6.12 Organi di senso 363
6.13 Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali 365

7. ANALISI DI DETTAGLIO DELLA SPESA E DEL CONSUMO DEI FARMACI
7.1 Analisi regionale 377
7.2 Le categorie terapeutiche e i principi attivi 392
7.3 Farmaci a brevetto scaduto e biosimilari 478
7.4 Consumo di farmaci a carico del cittadino 491
7.5 Distribuzione Diretta e per conto 499
7.6 Assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale 504

8. MONITORAGGIO DELLE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI
8.1 Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Italia dal 2001 al 2014 509

INTRODUZIONE

PRESENTAZIONE DEL RAPPORTO 2014

Il 2014 è stato un anno importante anche per l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) considerando le problematiche che hanno trovato definitiva soluzione, come quella della vicenda Stamina, e viste nuove sfide come quelle che abbiamo dovuto affrontare nella valutazione ed autorizzazione dei medicinali per la cura dell'epatite C, con rilevanti implicazioni di sanità pubblica e di sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Le conseguenze regolatorie ed economiche di un vero e proprio cambio di paradigma registrato nella farmacoterapia non sono limitate al 2014, ma si estenderanno nel tempo, richiedendo una sempre maggiore collaborazione interistituzionale anche su scala internazionale che parta, ovviamente, dal livello nazionale. Le problematiche di accesso e di finanziamento delle nuove terapie che arriveranno nei prossimi anni saranno tali da imporre il superamento di logiche locali di programmazione dell'assistenza farmaceutica. La posta in gioco è alta e chiama in causa la sopravvivenza stessa dell'intero SSN, perlomeno rispetto alla conservazione del suo spirito più autentico e originale di universalità e solidarietà.
In un simile scenario diventa cruciale il ruolo di precise informazioni sanitarie visto che nessuna decisione può essere considerata razionale e verificabile, ovvero modificabile, senza l'ausilio di dati certificati e di adeguati strumenti di valutazione. In assenza di questo tipo di informazioni le conseguenze sarebbero prevedibili, amplificando le inefficienze nella tutela della salute e producendo intollerabili sprechi di risorse.
In questo l'AIFA, più di altre agenzie europee, ha intravisto per prima le opportunità derivanti dalla digitalizzazione dei cosiddetti big data, con il database OsMed che è diventato - nell'arco di pochi anni - il più grande datawarehouse al mondo di dati sanitari da popolazione non selezionata (35 milioni di persone assistibili in tutte le fasce di età), aprendo prospettive di analisi in passato non immaginabili.
Parallelamente i registri di monitoraggio AIFA rispondono ad un'innovativa concezione di organizzazione dell'accesso a terapie complesse e/o ad alto costo, nelle quali l'incertezza dei risultati sanitari attesi e degli effetti economici nella pratica clinica reale è molto alta. Il percorso terapeutico farmacologico di 353 mila pazienti con malattie gravi e potenzialmente mortali è stato seguito nel 2014 integralmente nell'ambito dei registri, costituendo il primo strumento unificante sul territorio nazionale di monitoraggio sanitario con i medesimi criteri per tutti i cittadini, dalla Valle D'Aosta alla Sicilia e indipendentemente dalla Regione in cui il singolo paziente ottiene la prima prescrizione.
Il Rapporto OsMed 2014, in particolare, si arricchisce di alcune importanti novità: dall'inserimento di un focus specifico sull'uso dei farmaci in età pediatrica, ad una nuova modalità di analisi dei dati della medicina generale, che passa da una prospettiva di farmacoutilizzazione ad una più ampia qualificazione del processo di cura e delle caratteristiche del paziente, e tanti altri ulteriori affinamenti. Il Rapporto del 2014 introduce inoltre per la prima volta indicatori di appropriatezza d'uso sui farmaci biologici, in particolare nel trattamento dell'artrite reumatoide e della psoriasi; un'innovazione rilevante che sottolinea come l'attenzione che l'Agenzia intende prestare alla possibile inappropriatezza non è limitata esclusivamente alla medicina generale, ma si estende per comprendere anche gli ambiti della medicina specialistica.

Buona lettura e buon lavoro a tutti

Luca Pani

SINTESI

Sezione 1. Regolamentazione dell'assistenza farmaceutica in Italia

L'attività regolatoria svolta dall'AIFA nel corso del 2014 ha portato all'autorizzazione all'immissione in commercio in Italia di 621 specialità medicinali, in gran parte approvate attraverso la procedura nazionale e di mutuo riconoscimento o decentrata. Contemporaneamente, durante il 2014, sono pervenute all'Agenzia ben 522 richieste di commercializzazione in Italia di nuovi medicinali nelle più disparate aree terapeutiche, benché –per i medicinali di autorizzazione centralizzata – l'area oncologica rappresenti quella di maggiore interesse. Oltre 15 mila diverse confezioni di medicinali sono state consumate nel corso dell'anno, di cui oltre il 60% rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Anche nel 2014 sono stati emanati importanti interventi normativi, alcuni a modifica dei precedenti, che hanno riguardato il governo della spesa farmaceutica, in particolare modo i farmaci innovativi.

Sezione 2. Strumenti di governo dell'appropriatezza prescrittiva

Nell'ambito degli strumenti di governo dell'appropriatezza d'uso dei farmaci, le note AIFA sono soggette ad una revisione ed aggiornamento continui, sulla base delle evidenze scientifiche emergenti. Nel corso del 2014 è stata modificata la Nota 13 (farmaci ipolipemizzanti) e la Nota 39 (ormone della crescita). Complessivamente, la spesa sostenuta dal SSN per i medicinali con Nota ammonta a 62,1 euro pro capite.
Al 31 dicembre 2014 risultavano attivi 112 Registri di monitoraggio dei farmaci, compresi i Piani Terapeutici web based (9). Nel corso del 2014, in aggiunta alla pre-esistente tipologia (Drug-product monitoring Registry) che ha riguardato 87 Registri, è stato sviluppato un ulteriore sistema di raccolta dei dati basato sull'indicazione terapeutica (Therapeutic Indication Monitoring Registry - TIMR). Nel 2014 questa tipologia ha riguardato 16 Registri.

Sezione 3. Fonte dei dati e metodi

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

Sezione 4. Appropriatezza d'uso dei farmaci: profili prescrittivi e di utilizzazione

Una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il farmaco si è dimostrato efficace e nell'ambito delle sue indicazioni d'uso (dose e durata del trattamento). Qualsiasi monitoraggio sul consumo di medicinali non può prescindere dall'analisi dei profili di appropriatezza d'uso dei medicinali attraverso l'individuazione di indicatori idonei a sintetizzare sia le scelte prescrittive del medico, sia le modalità di utilizzazione del farmaco da parte del paziente. A riguardo, nella sezione 4, oltre i dati epidemiologici sulle principali malattie croniche in Italia, sono descritti gli indicatori relativi alla prescrizione di medicinali e il monitoraggio dei profili di utilizzazione dei medicinali, sia in funzione delle caratteristiche geografiche, demografiche e cliniche del paziente, sia dell'aderenza al trattamento. Il lettore potrà individuare nei diversi ambiti terapeutici (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva, osteoporosi, depressione, ulcera peptica ed esofagite, stati di anemizzazione, artrite reumatoide e psoriasi) l'impatto economico prodotto sulla spesa farmaceutica dalla modificazione dei loro indicatori.

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

Nel 2014 la spesa farmaceutica totale, pubblica e privata, è stata pari a 26,6 miliardi di euro, di cui il 75,0% rimborsato dal SSN. In media, per ogni cittadino italiano, la spesa per farmaci è ammontata a circa 438 euro.

La spesa farmaceutica territoriale complessiva, sia pubblica che privata, è in riduzione rispetto all'anno precedente del -0,1% ed è stata pari a 20.009 milioni di euro.

La spesa pubblica, comprensiva della spesa dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione diretta e per conto di classe A, è stata di 11.848 milioni di euro, ossia il 59,2% della spesa farmaceutica territoriale. Tale spesa ha registrato, rispetto all'anno precedente, una lieve riduzione del -0,2%, principalmente determinata da un aumento della spesa per i farmaci in distribuzione diretta e per conto (+8,2%), controbilanciato dalla riduzione della spesa farmaceutica convenzionata netta (-3,0%).

La spesa a carico dei cittadini, comprendente la spesa per compartecipazione (ticket regionali e differenza tra il prezzo del medicinale a brevetto scaduto erogato al paziente e il prezzo di riferimento), per i medicinali di classe A acquistati privatamente e quella dei farmaci di classe C, ha registrato una riduzione del -0,1% rispetto al 2013. Ad influire sulla variazione è stata la riduzione della spesa per l'acquisto privato di medicinali di fascia A (-1,9%) e della spesa per i medicinali di Classe C con ricetta (-1,6%), associata ad un aumento della compartecipazione del cittadino (+4,5%) e della spesa per i medicinali di automedicazione (+0,2%).

La spesa per compartecipazione (ticket regionali e differenza tra il prezzo del medicinale a brevetto scaduto erogato al paziente e il relativo prezzo di riferimento) è stata pari a 1.500 milioni di euro, corrispondente a 24,7 euro pro capite.

Per l'assistenza convenzionata, nel corso del 2014 ogni giorno sono state consumate in media 1.039,4 dosi ogni mille abitanti, in lieve aumento rispetto all'anno precedente del +0,7%, mentre in termini di confezioni è stato registrato un incremento del +1,5% (oltre 1 miliardo di confezioni nel 2014, corrispondente a 18,7 confezioni pro capite).

Per quanto riguarda l'assistenza territoriale complessiva, pubblica e privata, sono state dispensate 1,9 miliardi di confezioni, in aumento rispetto all'anno precedente del +0,7%. Tale andamento è determinato principalmente dall'aumento delle confezioni dei farmaci di classe A acquistate privatamente dal cittadino (+3,6%) e delle confezioni erogate in assistenza convenzionata (+1,5%), mentre è stata registrata una riduzione delle confezioni dei farmaci in classe C con ricetta (-1,6%) e dei farmaci di automedicazione (-2,8%).

Osservando le principali componenti della spesa farmaceutica convenzionata, si evidenziano, rispetto all'anno precedente, un incremento dei consumi (effetto quantità (DDD): +2,5%), una riduzione dei prezzi (effetto prezzi: -3,3%) e un leggero spostamento dei consumi verso farmaci con prezzo più basso (effetto mix negativo: -1,0%).

La spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche è risultata pari a 9 miliardi di euro (148,0 euro pro capite), con un incremento rispetto al 2013 del +4,8%.

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

Nel complesso della popolazione, la prevalenza d'uso è stata pari al 55%, con i più alti livelli nella popolazione pediatrica e nella popolazione anziana: la metà dei bambini e quasi il 90% della popolazione anziana con età superiore ai 74 anni ha ricevuto almeno una prescrizione durante l'anno.

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

I farmaci cardiovascolari rimangono al primo posto, sia in termini di spesa farmaceutica totale pubblica e privata (4.087 milioni di euro), sia in termini di consumo (536,0 DDD/1000 ab die). Per la prima volta, i farmaci antineoplastici e immunomodulatori si collocano al secondo posto in graduatoria tra le categorie terapeutiche a maggiore impatto di spesa farmaceutica complessiva (3.934 milioni di euro) e al primo posto per spesa pubblica. Altre categorie terapeutiche di rilievo per la spesa sono: i farmaci per l'apparato gastrointestinale e metabolismo (3.771 milioni di euro) e i medicinali per il sistema nervoso centrale (3.228 milioni di euro). Per l'assistenza convenzionata, le statine tra i farmaci per il sistema cardiovascolare, gli inibitori di pompa tra quelli dell'apparato gastrointestinale e metabolismo e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina tra quelli del sistema nervoso centrale sono le categorie a maggior impatto sulla spesa. Per i farmaci antineoplastici la categoria a maggior impatto sulla spesa e sui consumi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie sono gli anticorpi monoclonali.

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

Dall'analisi della variabilità regionale, si osserva che i livelli più bassi di spesa territoriale, comprensiva della spesa dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione diretta e per conto di classe A, sono stati registrati nella Provincia autonoma di Bolzano (173,6 euro pro capite), mentre i valori più elevati sono quelli della Regione Campania (290,2 euro pro capite), rispetto ad una media nazionale di 233,9 euro pro capite. Liguria (130,9 euro pro capite) e Molise (80,0 euro pro capite) rappresentano, rispettivamente, le Regioni con la più alta e più bassa spesa privata di farmaci (A,C, SOP e OTC).
Per quanto concerne i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, a fronte di una media nazionale di 148,0 euro pro capite, il range regionale oscilla tra il valore più basso di spesa della Valle d'Aosta di 113,9 euro e quello più alto della Regione Puglia di 183,6 euro pro capite.
Nel 2014 il consumo di farmaci a brevetto scaduto ha rappresentato il 63,8% dei consumi a carico del SSN: 47,2% dei consumi in regime di assistenza convenzionata e il 23,8% dei consumi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche. In termini di spesa, i farmaci a brevetto scaduto hanno costituito il 46,6% della spesa netta convenzionata, il 2,8% della spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche e complessivamente il 24,4% della spesa pubblica. Sia la spesa sia i consumi dei farmaci a brevetto scaduto in regime di assistenza convenzionata e dei farmaci a brevetto scaduto acquistati dalle strutture sanitarie sono in aumento rispetto al 2013. Nel 2014, pantoprazolo, lansoprazolo e omeprazolo continuano a rappresentare i primi principi attivi a brevetto scaduto in termini di spesa convenzionata, mentre octreotide, quetiapina e sodio cloruro in associazione hanno costituito i principi attivi a maggior spesa tra i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche.
Nel 2014 sono stati registrati rilevanti incrementi nell'utilizzo di farmaci biosimilari, soprattutto per i biosimilari delle epoetine e del filgrastim.
I farmaci di classe C hanno registrato una spesa pro capite di 48,7 euro, in riduzione rispetto al 2013 del -2,8%, mentre la spesa per i farmaci di automedicazione (SOP e OTC) è stata pari a 38,1 euro pro capite, registrando una riduzione del -1,2%. Tra i farmaci di classe C con ricetta nel 2014 registrano la maggior spesa i derivati benzodiazepinici, in particolare gli ansiolitici (377,2 milioni di euro), seguiti dai farmaci usati per la disfunzione erettile (264,6 milioni di euro) e dalle associazioni fisse estro-progestiniche (216,6 milioni di euro); tadalafil, lorazepam, drospirenone ed etinilestradiolo sono i tre principi attivi a maggior spesa nel 2014. Sul lato dei farmaci di automedicazione diclofenac (140,8 milioni di euro), ibuprofene (127,0 milioni di euro) e paracetamolo

(108,9 milioni di euro) sono i principi attivi che hanno registrato la più alta spesa.
Nel 2014 tutte le Regioni hanno adottato la distribuzione diretta, mentre l'Abruzzo è l'unica a non utilizzare la distribuzione in nome e per conto. Nel 2014 la Sicilia ha introdotto la distribuzione in nome e per conto. La spesa per la distribuzione diretta e per conto, pari nel 2014 a 5,8 miliardi, è rappresentata quasi per la totalità dai farmaci in classe A (56,1%) e di classe H (42,8%), mentre costituiscono una quota residuale i farmaci di classe C (1,1%). Adalimumab, etanercept e imatinib compaiono ai primi posti nella lista dei principi attivi a maggior spesa, con, rispettivamente, 216,5, 193,2 e 159,8 milioni di euro.
Per quanto riguarda l'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale, che ammonta a 2,9 miliardi nel 2014, ben 12 principi attivi appartenenti alla categoria degli antineoplastici ed immunomodulatori compaiono nella lista dei primi trenta principi attivi a maggior spesa nel 2014, con trastuzumab, rituximab e bevacizumab ai primi tre posti.

Sezione 8. Monitoraggio delle reazioni avverse ai farmaci

Il monitoraggio del consumo dei farmaci è strettamente connesso alle attività di farmacovigilanza, volte a sorvegliare costantemente il profilo di sicurezza di un farmaco dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. Per tale ragione, nel Rapporto vengono presentati i dati relativi all'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Il tasso di segnalazione è stato di 842 segnalazioni per milione di abitanti e tale valore ha permesso all'Italia di collocarsi nella classifica dell'OMS all'undicesimo posto tra i Paesi al mondo con il più alto tasso di segnalazione e al quarto a livello europeo. È stato registrato un incremento delle segnalazioni rispetto all'anno precedente del +25%.
La maggior parte delle segnalazioni avvenute nel 2014 ha riguardato la categoria degli antineoplastici ed immunomodulatori (17%), dei vaccini (14%), degli antimicrobici (13%), del sistema nervoso centrale (12%) e del sangue (11%). Tali risultati confermano che gli sforzi compiuti nel corso degli anni per aumentare la sensibilità verso la farmacovigilanza da parte degli operatori sanitari e dei pazienti sono stati fatti nella giusta direzione ed è importante che tutte le parti coinvolte continuino a cooperare, con l'obiettivo di assicurare un continuo monitoraggio della sicurezza dei medicinali, al fine di promuovere la tutela della salute pubblica.

Sezione 1

REGOLAMENTAZIONE DELL'ASSISTENZA FARMACEUTICA IN ITALIA

1.1 L'Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Gli obiettivi che l'AIFA intende perseguire per ogni punto della sua mission sono stati individuati e descritti nell'ambito del "Piano di attività per l'anno 2013 dell'Agenzia Italiana del Farmaco", disponibile on-line al seguente: link: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/piano_attivit%C3%A0_AIFA_2013_1.pdf

L'organizzazione ed il funzionamento sono definiti dal proprio regolamento (G.U. serie generale n. 254 del 31 ottobre 2009), che ha previsto la riorganizzazione degli Uffici e l'introduzione di una struttura di tipo dipartimentale, composta di quindici Uffici dirigenziali non generali, raggruppati in cinque Aree Tecnico-Scientifiche e una di Coordinamento degli Affari Amministrativi. Ciascuna Area funzionale tecnica è coordinata da uno dei dirigenti preposti ad un Ufficio dirigenziale costituito presso la medesima Area. Le funzioni di Coordinamento sono finalizzate ad assicurare la completezza, l'unitarietà e l'integrità dei procedimenti di competenza delle Aree.

Area Coordinamento Affari Amministrativi:

• **Ufficio Affari Amministrativi, Contabilità e Bilancio**: esercita la gestione finanziaria e contabile dell'Agenzia; predispone il bilancio e le rendicontazioni, il monitoraggio del patrimonio dell'Agenzia, l'autorizzazione di convegni, congressi e riunioni ai titolari AIC;
• **Ufficio Risorse Umane**: adempie all'organizzazione e gestione del personale;
• **Ufficio Affari Legali**: provvede alla gestione degli affari legali, amministrativi e alla formazione.

Area 1 - Pre Autorizzazione:

• **Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica**: promuove le Linee Guida sulla sperimentazione clinica, la ricerca clinica a fini non commerciali e la diffusione di un'informazione indipendente sul farmaco; vigila sulla correttezza della sperimentazione clinica pubblica e privata, sull'attività di promozione dei farmaci svolta dalle aziende farmaceutiche; coordina e supporta, con proprie risorse, sia progetti di ricerca utili al SSN sia programmi di (in)formazione per gli operatori sanitari ed i Comitati Etici locali; gestisce l'Osservatorio nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (OsSC);

• **Ufficio Attività Ispettive di Buona Pratica Clinica (GCP)**: controlla le sperimentazioni dei medicinali ed il loro follow-up; promuove le Linee Guida di buona pratica clinica, mutuo riconoscimento nel settore e ispezioni di farmacovigilanza.

Area 2 - Registrazione:

• **Ufficio Valutazione e Autorizzazione:** assicura il processo registrativo dei medicinali ad uso umano in conformità alle procedure nazionali e comunitarie (mutuo riconoscimento e decentrata); cura le procedure connesse alla "sunset clause" (art. 38 legge 219/2006) e gli adempimenti inerenti le importazioni parallele, i certificati di libera vendita, le attività connesse all'import/export di emoderivati e garantisce le richieste informative di altre Agenzie regolatorie;
• **Ufficio Assessment Europeo**: assicura l'attività istruttoria e il supporto in procedure registrative dove l'Italia funge da Rapporteur o Co-Rapporteur; supporta le attività del CHMP (Committee for Human Medicinal Products) dell'EMA.

Area 3 - Vigilanza Post marketing:

• **Ufficio di Farmacovigilanza**: espleta le funzioni di monitoraggio continuo delle reazioni avverse e farmacoepidemiologiche, anche in sede internazionale; promuove gli studi di farmacovigilanza attiva; valuta la sicurezza dei rinnovi delle AIC; definisce la lista dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo; gestisce la rete nazionale, al fine di identificare tempestivamente eventuali segnali di rischio e di assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, in collegamento con il network europeo EUDRAVigilance;
• **Ufficio Qualità dei prodotti**: cura e gestisce le segnalazioni di rapid alert di qualità, i controlli post marketing e tutte le segnalazioni relative ai difetti di qualità nazionali ed internazionali, il ritiro e sequestri di lotti, le carenze dei medicinali, i controlli di stato e revoche di AIC;
• **Ufficio per l'Informazione medico-scientifica**: attua la (in)formazione sui farmaci agli operatori sanitari, le Linee Guida per le autorizzazioni e il controllo dell'informazione scientifica.

Area 4 – Strategie e politiche del farmaco:

• **Ufficio Centro Studi**: realizza e valuta studi e ricerche in materia farmaceutica; definisce modelli e procedure per incentivare gli investimenti in ricerca e sviluppo in Italia nel settore farmaceutico la politica dei generici, prevedere gli effetti di impatto sulla spesa farmaceutica e sanitaria delle innovazioni tecnologiche e l'allocazione delle risorse; propone aggiornamenti del sistema dei prezzi e di rimborso sulla base di analisi dei prezzi di riferimento dei farmaci generici a livello internazionale;
• **Ufficio Prezzi e Rimborso**: conduce analisi di mercato e contrattazioni con le aziende farmaceutiche; attiva l'istruttoria per il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) per le negoziazioni del prezzo dei farmaci; analizza i prezzi di rimborso e di mercato dei medicinali, anche generici, a livello internazionale;

• **Ufficio Coordinamento OsMed e delle attività HTA**: effettua il monitoraggio del consumo e della spesa farmaceutica territoriale ed ospedaliera tramite il supporto dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali; gestisce ed aggiorna la banca dati sui medicinali; produce elaborazioni statistiche ed epidemiologiche, anche con riferimento ai differenti Paesi europei; è responsabile delle valutazioni e implementazioni di HTA, tramite la partecipazione alla EUnetHTA Joint Action e la sistematizzazione delle attività di valutazione effettuate dall'AIFA ai fini delle decisioni in prezzi e rimborso; conduce valutazioni delle conseguenze assistenziali, economiche, sociali ed etiche derivanti dall'impiego dei farmaci in commercio e di quelli di nuova introduzione a supporto delle politiche attuate dall'Agenzia.

Area 5 – Ispezioni e Certificazioni:

• **Ufficio autorizzazioni officine**: stabilisce le autorizzazioni, le sospensioni e le revoche delle officine di produzione; effettua il controllo sulla produzione; consente l'autorizzazione all'importazione di medicinali e materie prime farmacologicamente attive; rilascia i certificati di prodotto per esclusiva esportazione (CPP); esercita le attività inerenti la produzione e l'importazione di farmaci sperimentali presso strutture ospedaliere pubbliche;
• **Ufficio Attività Ispettive**: verifica la buona pratica di fabbricazione (GMP) sulla produzione dei medicinali, gas medicinali e materie prime finalizzate alla produzione dei medicinali; adempie con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) alle ispezioni presso i centri ematologici.

Inoltre, presso l'AIFA operano:

• **Ufficio di Presidenza**, che coadiuva il Consiglio di Amministrazione nell'espletamento dei compiti assegnati;
• **Ufficio Stampa e della Comunicazione**, il quale cura i rapporti con le altre strutture d'informazione pubbliche e private e con i mass-media nazionali ed internazionali; effettua il monitoraggio dell'informazione italiana ed estera curandone la rassegna; promuove programmi e iniziative editoriali di informazione istituzionale; provvede alla comunicazione rivolta alla collettività e all'informazione sull'educazione sanitaria e sui farmaci ai cittadini.

Tre Uffici di livello dirigenziale non generale con funzioni di staff:

• **Ufficio per assicurare la Qualità delle Procedure** poste in essere dall'AIFA;
• **Ufficio per i Rapporti Internazionali;**
• **Ufficio di Segreteria Tecnica** con funzioni di supporto alle attività del Direttore Generale.

e due Unità di livello dirigenziale non generale con funzioni di staff:

• **Unità dirigenziale per il Controllo di Gestione;**
• **Unità dirigenziale per l'Information Technology (IT)**.

Il regolamento ed il funzionamento dell'AIFA sono stati successivamente modificati ai sensi del Decreto del Ministero della Salute 29 marzo 2012, n. 53 ("*Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'articolo 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, nella legge 15 luglio 2011, n. 111*" G.U. serie generale n. 106 dell' 8-5-2012). Le modifiche hanno riguardato, in particolare, la natura giuridica e le ulteriori attribuzioni al Consiglio di amministrazione dell'Agenzia, la razionalizzazione degli organi collegiali e l'introduzione di servizi e utilità resi dall'Agenzia a terzi.
Di rilievo sono state le variazioni introdotte sul versante della composizione della Commissione consultiva Tecnico-Scientifica (CTS) e del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) descritte all'articolo 3, comma 5: "*La Commissione consultiva tecnico-scientifica e il Comitato prezzi e rimborso sono nominati con decreto del Ministro della salute, e sono composti ciascuno da dieci membri di cui tre designati dal Ministro della salute, uno dei quali con funzioni di presidente, uno dal Ministro dell'economia e delle finanze e quattro dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano. Sono componenti di diritto il direttore generale dell'Agenzia e il presidente dell'Istituto superiore di sanità. I componenti non di diritto durano in carica tre anni, rinnovabili consecutivamente per una sola volta. I componenti non di diritto della Commissione consultiva tecnico-scientifica sono scelti tra persone di comprovata e documentata competenza tecnico-scientifica almeno quinquennale nel settore della valutazione dei farmaci. I componenti non di diritto del Comitato prezzi e rimborso sono scelti tra persone di comprovata professionalità ed esperienza almeno quinquennale nel settore della metodologia di determinazione del prezzo dei farmaci, dell'economia sanitaria e di farmacoeconomia nonché dell'organizzazione sanitaria e tra esperti in diritto sanitario.*"

Nel corso del 2014 si è proceduto alla revisione del Regolamento di organizzazione, amministrazione, ordinamento del personale AIFA, adottato con Delibera 6 novembre 2014, n. 41, pubblicato in GU n. 22 del 28 gennaio 2015 e che ha previsto modifiche nell'organigramma dell'Agenzia e nella dicitura dei propri Uffici.

Il Regolamento di funzionamento delle Commissioni consultive dell'AIFA è stato emanato con Delibera del Consiglio di Amministrazione del 18-12-2009, n. 27 e modificato tramite la Delibera n. 7 del 20 gennaio 2014. Di seguito sono elencate le funzioni che le due Commissioni sono chiamate a svolgere:

• La **Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica** (CTS) esprime la valutazione tecnico-scientifica per la definizione del valore terapeutico dei medicinali e delle successive modifiche ai fini dell'autorizzazione di un medicinale; si pronuncia in merito alle sperimentazioni cliniche ed alle risultanze delle attività di farmacovigilanza; fornisce parere vincolante sul valore terapeutico dei medicinali definendo il *place in therapy*, ovvero il ruolo del medicinale nello specifico contesto terapeutico; definisce i criteri per l'attribuzione del requisito d'innovatività ed esprime parere vincolante in merito al grado d'innovatività di un medicinale; esprime parere vincolante sul regime di fornitura, dando specifiche raccomandazioni circa le modalità di dispensazione; definisce la classificazione

del medicinali al fini della rimborsabilità da parte del SSN, ed esprime parere in ordine all'elenco dei farmaci rimborsabili dal Servizio Sanitario anche al fini della revisione del Prontuario farmaceutico nazionale; formula suggerimenti tecnici al fini della redazione del plani terapeutici e segnala l'opportunità di inclusione di un medicinale nell'elenco dei prodotti in PHT; individua i parametri tecnici al fini dell'eventuale applicazione del meccanismi di rimborso condizionato; esprime, su richiesta del Direttore Generale o del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, parere in ordine a questioni tecnico-scientifiche di particolare rilevanza.

• Il **Comitato Prezzi e Rimborso** (CPR) svolge attività di supporto tecnico-consultivo all'Agenzia ai fini della contrattazione; istruisce la pratica negoziale dei prezzi dei farmaci, sulla base della documentazione prodotta dagli Uffici, tenendo conto del dossier proposto dal richiedente, e in base ai criteri stabiliti dalla CTS relativamente al *place in therapy*, innovatività e regime di fornitura. Inoltre, il Comitato propone un accordo negoziale nel quale è indicato il prezzo, Il regime di fornitura, eventuali elementi di rimborsabilità condizionata indicati dalla CTS e la classe di appartenenza ai fini del rimborso che viene sottoposto alla contrattazione con l'azienda titolare di AIC; formula pareri tecnici di natura farmaco-economica, ivi comprese valutazioni di costo-efficacia e costo-utilità e di budget impact, anche sulla base di giudizi multidimensionali, formula pareri in ordine al contenimento del tetto di spesa farmaceutica, procede al monitoraggio periodico del tetto stesso; formula pareri In merito alla verifica delle condizioni di rimborsabilità e prezzo del medicinali alla scadenza dell'accordo negoziale.

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

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

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

L'AIFA si è dotata di un'estesa regolamentazione del Conflitto di Interessi, approvata dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA il 26-01-2012 (G.U. del 20.03.2012), in accordo con la policy introdotta dall'Agenzia Europea dei Medicinali (0044 EMA/513078/2010). Tale disciplina riguarda il personale dell'Agenzia, oltre ogni esperto esterno e singolo componente delle commissioni. Nel 2014 il Regolamento sui conflitti d'interesse è stato oggetto di modifica, con cui sono stati individuati tre macro-livelli di rischio: "interessi diretti dichiarati" (livello 3), "interessi indiretti dichiarati" (livello 2) e "nessun interesse dichiarato" (livello 1).

Inoltre, in data 1 agosto 2014 l'Agenzia ha pubblicato il proprio Codice di comportamento, il quale va ad integrare i contenuti del Codice di comportamento generale dei dipendenti pubblici di cui al D.P.R. del 16 aprile 2013.

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

1.2 Modalità di registrazione dei farmaci

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

La **procedura centralizzata** prevede che l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), attraverso il suo Comitato Scientifico (*Committee for Human Medicinal Products - CHMP*), effettui una valutazione scientifica della documentazione presentata dall'azienda farmaceutica (il richiedente), verifichi il rapporto beneficio/rischio sulla base dei dati di efficacia e sicurezza del medicinale ed esprima un parere entro un arco di tempo predefinito. Per medicinali di elevato interesse per la salute pubblica, in particolare sotto il profilo dell'innovazione terapeutica, per i quali esiste un bisogno clinico non soddisfatto e non siano disponibili alternative terapeutiche, può essere seguita, su richiesta dell'azienda farmaceutica, una procedura di valutazione accelerata. La domanda di valutazione accelerata presentata dal richiedente debitamente motivata, deve essere approvata dal CHMP.
Il parere espresso dal CHMP viene trasmesso alla Commissione Europea, che emana una Decisione definitiva in merito all'AIC del medicinale con carattere vincolante per tutti gli Stati membri.
Per alcune specifiche categorie di medicinali (farmaci impiegati per il trattamento di malattie gravemente invalidanti o potenzialmente letali, da utilizzare in situazioni di emergenza in risposta a minacce per la salute pubblica, o farmaci designati orfani), pur non essendo disponibili dati clinici completi in merito alla sicurezza e all'efficacia, può essere rilasciata un'approvazione alla commercializzazione subordinata alla presentazione di ulteriori dati (*Conditional Approval*). In questi casi, condizione irrinunciabile è che il rapporto beneficio/rischio associato al trattamento sia positivo sulla base dei dati già disponibili, esista un bisogno clinico non soddisfatto a cui il medicinale risponde, vi sia la possibilità concreta che dati clinici completi vengano forniti e il beneficio per la salute pubblica derivante dalla disponibilità immediata del farmaco sia superiore al rischio rappresentato dalla necessità di acquisire in futuro dati supplementari. L'autorizzazione subordinata a condizioni ha validità annuale ed il suo rinnovo dipende dall'esito della valutazione degli ulteriori dati forniti a completamento del profilo di efficacia e sicurezza

del medicinale. Successivamente, nel momento in cui l'azienda farmaceutica avrà presentato la documentazione mancante su efficacia e sicurezza, l'AIC subordinata a condizioni potrà essere convertita in una *Normal Approval*.
Nel caso in cui fattori quali la rarità dell'indicazione terapeutica, il grado di sviluppo delle conoscenze scientifiche e i principi deontologici non consentano di raccogliere informazioni complete sull'efficacia e la sicurezza del medicinale nelle normali condizioni d'impiego, l'AIC può essere concessa in condizioni eccezionali (*Under Exceptional Circumstances*). Tale autorizzazione è possibile a condizione che venga presentato un dettagliato programma di studi, i cui risultati costituiranno la base per la rivalutazione annuale del rapporto beneficio/rischio del medicinale; inoltre, ai fini dell'AIC, devono essere garantiti specifici piani di minimizzazione del rischio per assicurare la sicurezza del medicinale e predisposte le adeguate misure di farmacovigilanza che permettano l'individuazione rapida e puntuale di qualsiasi evento avverso/incidente connesso con la somministrazione del farmaco.
L'AIC tramite procedura centralizzata è obbligatoria per tutti i medicinali derivati da procedimenti biotecnologici, terapie avanzate, medicinali orfani, e per le nuove sostanze attive per il trattamento di: sindrome da immunodeficienza acquisita, cancro, malattie neurodegenerative, diabete, patologie autoimmuni, altre disfunzioni immunitarie, malattie di origine virale. Tale procedura è facoltativa per le altre categorie di medicinali, in particolare per medicinali già noti ma sviluppati per un'indicazione terapeutica diversa, medicinali che rappresentano un'innovazione importante, medicinali di particolare interesse per la salute pubblica, medicinali equivalenti e biosimilari di medicinali di riferimento autorizzati con procedura centralizzata, e per medicinali che contengono una nuova sostanza farmacologicamente attiva non autorizzata da nessuno Stato membro al 1 gennaio 1995 per indicazioni terapeutiche che non ricadono nell'obbligatorietà della procedura centralizzata.

La procedura europea di **mutuo riconoscimento** si basa sul principio dell'estensione dell'AIC di un medicinale da uno Stato membro verso altri Stati. Quando l'AIC di un medicinale è rilasciata in un Paese dell'UE da un organismo nazionale competente (in Italia l'AIFA), l'azienda farmaceutica titolare può richiedere l'estensione di tale autorizzazione alle Agenzie regolatorie di uno o più stati dell'UE, sulla base della stessa documentazione presentata nello Stato che per primo ha autorizzato il farmaco. Tale Stato è detto "di riferimento" (*Reference Member State - RMS*), in quanto predispone il rapporto di valutazione scientifica che sarà poi sottoposto ad accettazione da parte degli altri Stati membri. Gli Stati in cui viene richiesta l'estensione dell'autorizzazione sono denominati "Paesi interessati" (*Concerned Member States - CMS*).
Uno Stato membro interessato può sollevare obiezioni qualora ritenga che sussistano fondati motivi per supporre che l'AIC di un determinato medicinale possa costituire un rischio per la salute pubblica.
Diversamente dalla procedura di mutuo riconoscimento, con l'**AIC decentrata** il medicinale non deve essere preventivamente autorizzato in uno Stato membro per poi avere l'estensione dell'autorizzazione ad altri Paesi membri dell'UE; infatti, la domanda viene presentata contemporaneamente nello Stato di riferimento e in uno o più Paesi dell'UE.

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

La normativa vigente stabilisce che l'AIFA debba acquisire, sui medicinali di cui è richiesta l'AIC, il parere della CTS, ai fini della definizione del regime di fornitura. Dal 2013, con l'introduzione del D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito con modificazione dalla Legge del 8 novembre 2012, n. 189 (cosiddetto "Decreto Balduzzi"), l'azienda farmaceutica ha la facoltà di ottenere l'immediata autorizzazione al termine di ogni procedura europea o nazionale (vedi in paragrafo 1.3 – classificazione in C-NN), o, in alternativa di richiedere contestualmente (o successivamente nel caso di un medicinale già autorizzato in C-NN) la classificazione ed il prezzo ai fini della rimborsabilità da parte del SSN.
Il numero di procedure di autorizzazione completate nel corso del 2014 sono riportate nella tabella 1.2.1.

Tabella 1.2.1. Numero di autorizzazioni nel periodo 2013-2014 in funzione del tipo di procedura

Procedura	2013	2014	Inc. % 2014	Var. % 2014-2013
Centralizzata	80	70	11,3	-12,5
Mutuo riconoscimento e decentrate	509	432	69,6	-15,1
Nazionale	188	119	19,2	-36,7
Totale	777	621	100,0	-20,1

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

Nella tabella 1.2.2 viene riportato, per ciascuna tipologia di procedura, il numero di richieste di AIC pervenute e la variazione nel 2014, rispetto all'anno precedente.
Complessivamente, durante il 2014, il numero di richieste di autorizzazione all'immissione in commercio aumenta rispetto all'anno precedente del +9,4%. Tale incremento dipende principalmente dall'aumento delle richieste di autorizzazione attraverso la procedura di mutuo riconoscimento e decentrata; registrano una riduzione del -32,6% le procedure nazionali, mentre rimangono invariate le richieste di autorizzazione centralizzata ricevute dall'EMA.

Tabella 1.2.2. Numero di richieste di autorizzazione pervenute nel periodo 2013-2014 in funzione del tipo di procedura

Procedura	2013	2014	Inc. % 2014	Var. % 2014-2013
Centralizzata*	80	80	14,0	0,0
Mutuo riconoscimento e decentrate	298	394	69,0	32,2
Nazionale	144	97	17,0	-32,6
Totale	522	571	100,0	9,4

*Fonte: European Medicines Agency Annual Report 2013, 2014

Allo scopo di fornire un quadro d'insieme dei medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata nel corso del 2014, di seguito è riportata una sintesi articolata per classe farmacologica o per area terapeutica. Per ottenere un'informazione più dettagliata, si rimanda il lettore alla consultazione della documentazione disponibile sul sito dell'EMA (http://www.ema.europa.eu/). Sono esclusi da questa trattazione tutti i medicinali autorizzati nel corso del 2014 con una composizione uguale a quella di un altro medicinale già autorizzato nell'ambito dell'UE (*Informed Consent Application*), così come le associazioni a dose fissa di principi attivi autorizzati all'immissione in commercio negli anni precedenti e i farmaci equivalenti (elencati in Tabella 1.2.3).

Tabella 1.2.3. Associazioni a dose fissa di principi attivi già in commercio, farmaci equivalenti, biosimilari autorizzati nel 2014

Specialità medicinali	Principio attivo
Associazioni a dose fissa di principi attivi già in commercio	
Anoro	umeclidinio bromuro/vilanterolo (come trifenatato)
BiResp Spiromax	budesonide/formoterolo fumarato diidrato
Brimica Genuair	bromuro di aclidinio/formoterolo fumarato diidrato
Budesonide/Formoterol Teva	budesonide/formoterolo fumarato diidrato
Budesonide/Formoterol Teva Pharma B.V.	budesonide/formoterol
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva	clopidogrel/acido acetilsalicilico
Duaklir Genuair	bromuro di aclidinio/formoterolo fumarato diidrato
DuoResp Spiromax	budesonide/formoterolo fumarato diidrato
Laventair	umeclidinio bromuro/vilanterolo (come trifenatato)
Revinty Ellipta	fluticasone furoato/vilanterolo (come trifenatato
Ulunar Breezhaler	indacaterolo maleato/glicopirronio bromuro
Vylaer Spiromax	budesonide/formoterolo fumarato diidrato
Xigduo	dapagliflozin propanediolo
Farmaci equivalenti	
Acido zoledronico Accord	acido zoledronico
Acido zoledronico Teva Generics	acido zoledronico
Busulfan Fresenius Kabi	busulfano
Duloxetine Lilly	duloxetina
Ebilfumin	oseltamivir fosfato
Envarsus	tacrolimus
Izba	travoprost
Levetiracetam Hospira generic	levetiracetam
Paliperidone Janssen	paliperidone
Pregabalin Pfizer	pregabalin
Tadalafil Mylan generic	tadalafil
Vokanamet	canagliflozin emiidrato
Farmaci biosimilari	
Abasaglar	Insulina glargine
Accofil	filgastrim
Bemfola	follitropina alfa

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Incruse, principio attivo *umeclidinio bromuro*, è indicato nella malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO) come trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi nei pazienti adulti. Umeclidinio è un antagonista a lunga durata di azione dei recettori muscarinici colinergici che esercita attività broncodilatatoria mediante inibizione competitiva del legame dell'acetilcolina ai recettori muscarinici presenti sulla muscolatura liscia delle vie aeree. L'efficacia clinica di Incruse è stata valutata in due studi clinici condotti su pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica in cui umeclidinio è stato confrontato con un trattamento placebo. A seguito della terapia con Incruse è stato osservato un miglioramento della funzionalità polmonare misurata come volume di espirazione forzata nel 1° secondo (FEV_1) esercitando un effetto broncodilatatorio evidente dopo il primo giorno di trattamento e mantenuto nel tempo. Sono stati altresì osservati miglioramenti dei sintomi quali difficoltà di respirazione e sibilo respiratorio. Nel 2014 umeclidinio bromuro è stato approvato anche in associazione con vilanterolo (Anoro e Laventair), un agonista $beta_2$-adrenergico a lunga durata d'azione, con la stessa indicazione di Incruse.

Coagulopatie

Nuwiq, principio attivo *simoctocog alfa*, è il fattore VIII della coagulazione, una proteina umana ricombinante di 1440 amminoacidi, indicata nel trattamento e nella prevenzione degli eventi emorragici in soggetti di qualsiasi età affetti da emofilia A, un disordine ereditario della coagulazione legato alla riduzione dei livelli di fattore VIII e associato ad emorragie massive a carico delle articolazioni, dei muscoli o di organi interni, sia spontaneamente o in conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. Simoctocog somministrato per infusione endovenosa si lega al fattore endogeno di von Willebrand e attiva la cascata fisiologica della coagulazione. L'efficacia e la sicurezza di Nuwiq sono state stabilite in 3 studi clinici di fase II e III in cui simoctocog alfa è stato studiato nella prevenzione e nel trattamento di episodi emorragici in pazienti precedentemente trattati affetti da emofilia A severa. La terapia con Nuwiq si è dimostrata efficace nell'arrestare le emorragie dopo una o due infusioni e nel prevenire gli episodi emorragici sia in pazienti adulti che in pazienti pediatrici. La sicurezza e l'efficacia di simoctocog alfa non sono state stabilite nei pazienti non trattati precedentemente.

Rixubis, principio attivo *nonacog gamma*, è il fattore IX della coagulazione, una proteina umana ricombinante di 415 amminoacidi, indicata nel trattamento e nella prevenzione degli eventi emorragici in soggetti di qualsiasi età affetti da emofilia B, un disordine ereditario della coagulazione legato alla riduzione dei livelli di fattore IX e associato ad emorragie massive a carico delle articolazioni, dei muscoli o di organi interni, sia spontaneamente o in conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. Nonacog gamma somministrato per infusione endovenosa promuove la coagulazione del sangue in associazione con il fattore VIII. L'efficacia di Rixubis è stata valutata nella parte in aperto, non controllata, di uno studio combinato di fase I/III. La terapia con nonacog gamma si è

dimostrata efficace nell'arrestare le emorragie e nel prevenire gli episodi emorragici sia in pazienti adulti che in pazienti pediatrici. La sicurezza e l'efficacia di nonacog gamma non sono state stabilite nei pazienti non trattati precedentemente.

Terapia ormonale sostitutiva

Duavive, associazione a dose fissa di *estrogeni coniugati* e *bazedoxifene acetato*, è indicato nel trattamento dei sintomi da deficit di estrogeni nelle donne post-menopausali (l'esperienza in donne di età superiore ai 65 anni è limitata), non isterectomizzate (dopo almeno 12 mesi dall'ultimo ciclo mestruale) per le quali la terapia contenente progestinici non sia appropriata. La funzione sostitutiva degli estrogeni coniugati è bilanciata dall'azione di bazedoxifene, modulatore selettivo del recettore estrogenico (SERM), che antagonizza gli effetti iperplastici sull'endometrio della componente estrogenica. In uno studio clinico di fase III, Duavive ha ridotto significativamente il numero e la severità dei sintomi vasomotori (principalmente vampate di calore) rispetto ai valori basali, in confronto al placebo, dopo 4 e 12 settimane. Bazedoxifene come singolo componente (Conbriza) è approvato dal 2009 per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale in donne con aumentato rischio di fratture vertebrali.

Diabete mellito di tipo 2

Trulicity, principio attivo *dulaglutide*, è indicato per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti affetti da diabete mellito di tipo 2. E' approvato sia in monoterapia, quando dieta ed esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo glicemico in pazienti per i quali l'utilizzo di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni, sia in associazione con altri medicinali antidiabetici compresa l'insulina, quando questi, insieme con dieta e esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico. Dulaglutide è un agonista recettoriale a lunga durata d'azione del peptide glucagono simile 1 (GLP-1) che esercita diverse azioni anti-iperglicemiche proprie del GLP-1. In monoterapia, Trulicity è risultato superiore a metformina nella riduzione dei livelli di emoglobina glicata. Negli studi in associazione con metformina, o metformina e sulfonilurea, o metformina e pioglitazone, il trattamento con Trulicity ha determinato una maggiore riduzione dell'emoglobina glicata rispetto a sitagliptin e liraglutide, insulina glargine o placebo ed exenatide, rispettivamente, accompagnata da una proporzione significativamente maggiore di pazienti che hanno raggiunto i target di emoglobina glicata <7,0% e ≤6,5%. Risultati simili sono stati raggiunti in uno studio in associazione con insulina prandiale (con o senza metformina), in cui Trulicity è risultato più efficace in confronto a insulina glargine.

Jardiance, principio attivo *empaglifozin*, è indicato per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti affetti da diabete mellito di tipo 2. E' approvato sia in monoterapia, quando dieta ed esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo glicemico in pazienti per i quali l'utilizzo di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni, sia in associazione con altri medicinali antidiabetici compresa l'insulina,

quando questi, insieme con dieta e esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico. Empagliflozin è un inibitore reversibile del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) principale responsabile del riassorbimento del glucosio al livello del rene. I dati clinici a supporto dell'efficacia e della sicurezza provengono da 4 studi clinici di fase III verso placebo e controllo attivo (sitagliptin). Il trattamento con empagliflozin in monoterapia e in associazione con metformina, sulfanilurea, pioglitazone -inibitori dell'enzima proteolitico dipeptidilpeptidasi-4 (DPP-4)- e insulina ha determinato riduzioni clinicamente rilevanti dell'emoglobina glicata, della glicemia a digiuno, del peso corporeo e della pressione sistolica e diastolica.

Eperzan, principio attivo *albiglutide*, è indicato per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti affetti da diabete mellito di tipo 2. E' approvato sia in monoterapia, quando dieta e esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo della glicemia in pazienti per i quali l'utilizzo di metformina è considerato inappropriato a causa di controindicazioni o intolleranza, sia in associazione con altri medicinali antidiabetici, tra cui l'insulina, quando questi, insieme con dieta e esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico. Negli studi verso placebo, albiglutide ha determinato una maggiore riduzione dei livelli di emoglobina glicata sia dopo 6 mesi sia dopo 1 anno di trattamento. Nell'ambito di regimi a due o tre medicinali, albiglutide aggiunto a metformina o sulfanilurea + metformina o a sitagliptin + metformina o a pioglitazone + metformina è risultato superiore nel ridurre l'emoglobina glicata, sia rispetto alla monoterapia con metformina sia rispetto alle associazioni di metformina con il secondo medicinale. Albiglutide aggiunto ad insulina glargine è risultato inoltre non inferiore nel ridurre l'emoglobina glicata rispetto alla associazione insulina glargine e insulina ultrarapida lispro. Al contrario, albiglutide non è risultata non inferiore a liraglutide né non inferiore a pioglitazone in associazione con metformina e sulfonilurea quando aggiunta alla stessa combinazione. Il trattamento con albiglutide ha ridotto maggiormente l'emoglobina glicata rispetto a sitagliptin, in pazienti con diabete di tipo 2 e gradi differenti di insufficienza renale.

Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn

Entyvio, principio attivo *vedolizumab*, è indicato per il trattamento della colite ulcerosa e della malattia di Crohn attiva da moderata a grave, in pazienti che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNFα). Vedolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato della classe delle IgG1 che si lega all'integrina α4β7 umana prevenendo la trasmigrazione dei linfociti T helper della memoria nell'intestino. L'efficacia nella colite ulcerosa di vedolizumab è stata valutata in uno studio condotto in pazienti prevalentemente *naïve* e in un piccolo gruppo per i quali gli antagonisti del TNFα sono stati inefficaci o non tollerati con malattia attiva da moderata a severa. Nel 47% dei pazienti trattati con vedolizumab si è osservato un miglioramento dei sintomi a 6 settimane, l'effetto è stato mantenuto in una parte dei pazienti fino a 52 settimane. L'efficacia nei pazienti con malattia di Crohn attiva da

moderata a severa nei quali la terapia convenzionale o gli antagonisti del TNFα sono stati inefficaci o non tollerati, è stata dimostrata in termini di un miglioramento dei sintomi nel 15% dei pazienti dopo 6 settimane di trattamento, e in un sottogruppo di pazienti è stato dimostrato il mantenimento dell'effetto per un periodo fino a 52 settimane.

Infezione da HIV

Tivicay, principio attivo *dolutegravir sodio*, è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di adulti e adolescenti di oltre 12 anni di età con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).
Dolutegravir agisce inibendo l'integrasi dell'HIV attraverso il legame con il sito attivo dell'integrasi e bloccando l'associazione tra DNA virale e DNA della cellula ospite che è essenziale per il ciclo di replicazione dell'HIV.
L'efficacia di dolutegravir nei soggetti con infezione da HIV *naïve* alla terapia è stata studiata per 48 settimane e confermata fino a 96 settimane in due studi randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo. Nel primo studio dolutegravir è risultato non inferiore a raltegravir, mentre nel secondo studio dolutegravir + abacavir/lamivudine è risultato superiore a efavirenz/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. Tali risultati sono supportati dai dati a 48 settimane di uno studio in aperto, randomizzato e con controllo attivo in cui la soppressione virologica ottenuta con dolutegravir è risultata superiore a quella ottenuta con darunavir/ritonavir, somministrati entrambi con abacavir/lamivudine o efavirenz/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine.

Triumeq, associazione a dose fissa di *dolutegravir* (come *sodio*), *abacavir* (come *solfato*) e *lamivudina*, è indicato per il trattamento di adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Data la presenza di abacavir, prima di iniziare il trattamento con Triumeq, deve essere eseguito uno screening per la presenza dell'allele HLA-B*5701 in ogni paziente affetto da HIV: abacavir non deve essere utilizzato nei pazienti in cui sia nota la presenza dell'allele HLA-B*5701. Tra i costituenti di Triumeq, dolutegravir agisce inibendo l'integrasi dell'HIV. Abacavir e lamivudina sono metabolizzati in maniera sequenziale da chinasi intracellulari nelle rispettive forme attive 5'-trifosfato (TP). Lamivudina-TP (un analogo della citidina) e carbovir-TP (la forma trifosfata attiva di abacavir, un analogo della guanosina) sono substrati e inibitori competitivi della trascrittasi inversa dell'HIV. Tuttavia, la loro principale azione antivirale consiste nell'incorporazione della forma monofosfato nella catena di DNA virale, portando all'interruzione della catena stessa. L'efficacia di Triumeq nei soggetti con infezione da HIV, *naïve* alla terapia, è stata studiata in due studi randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo. In uno studio il braccio di trattamento con dolutegravir più l'associazione a dose fissa abacavir/lamivudina ha mostrato una percentuale di pazienti con soppressione virologica superiore al braccio con la triplice associazione a dose fissa efavirenz/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. Nell'altro studio, dolutegravir è risultato essere non inferiore a raltegravir (entrambi somministrati con una dose fissa di abacavir/lamivudina o tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine). Tali risultati sono supportati dai dati a 48 settimane di uno studio in aperto, con controllo

attivo (dolutegravir versus darunavir/ritonavir, somministrati entrambi con abacavir/lamivudina o tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine).

Epatite C

Harvoni, associazione a dose fissa di *ledipasvir* e *sofosbuvir*, è indicato negli adulti per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C in pazienti con genotipo virale 1 e 4 e per alcuni pazienti con genotipo virale 3. Ledipasvir inibisce la proteina virale non strutturale (NS) 5A essenziale sia per la replicazione dell'RNA sia per l'assemblaggio dei virioni. Sofosbuvir, profarmaco soggetto a metabolismo intracellulare, è un inibitore pan-genotipico della proteina virale NS5B essenziale per la replicazione virale. La duplice azione antivirale arresta la replicazione virale e l'infezione di nuove cellule. L'efficacia della associazione a dose fissa ledipasvir e sofosbuvir è stata studiata in tre studi clinici i fase III nei quali è stata somministrata con e senza ribavirina, in pazienti cirrotici e non cirrotici, fino a 24 settimane. L' associazione ha mostrato una risposta virologica sostenuta (definita come livelli di RNA virale inferiori al più basso limite di quantificazione), 12 settimane dopo il termine del trattamento, superiore al 90% dopo 8 settimane di trattamento.

Olysio, principio attivo *simeprevir sodico*, in associazione ad altri medicinali, è indicato per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C in pazienti adulti. Simeprevir è un inibitore specifico della serina proteasi NS3/4A, fondamentale per la replicazione virale. L'efficacia di simeprevir, in pazienti con e senza cirrosi, è stata valutata in 3 studi di fase III in pazienti affetti da epatite C di genotipo virale 1. I primi due studi hanno incluso pazienti *naïve*, mentre il terzo comprendeva pazienti nei quali l'infezione era ricomparsa dopo una terapia a base di interferone. In tutti e 3 gli studi i bracci di trattamento erano simeprevir verso placebo in associazione con peg-interferone alfa e ribavirina. Simeprevir ha determinato una risposta virologica sostenuta (definita come livelli di RNA virale inferiori al più basso limite di quantificazione), 12 settimane dopo il termine del trattamento, nell'80% circa dei pazienti sia *naïve* sia precedentemente trattati (*relapser*, risposta parziale o nulla). Nei pazienti infettati con virus di genotipo 1a la presenza del polimorfismo Q80K ha ridotto fortemente l'efficacia di Olysio, pertanto è raccomandato il test per tale mutazione prima di iniziare il trattamento. Simeprevir è stato inoltre studiato in pazienti con co-infezione da HIV-1 e in pazienti infettati con virus dell'epatite C di genotipo 4, dimostrando risultati coerenti con quelli ottenuti in pazienti con infezione da virus di genotipo 1.

Sovaldi, principio attivo *sofosbuvir*, è indicato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C negli adulti. Sofosbuvir, profarmaco soggetto a metabolismo intracellulare, è un inibitore pan-genotipico della proteina virale NS5B essenziale per la replicazione virale. L'efficacia di sofosbuvir è stata valutata in associazione con peg-interferone alfa 2a e ribavirina in soggetti *naïve* con infezione cronica da virus dell'epatite C di genotipo 1, 4, 5 o 6 e in associazione con ribavirina in soggetti infettati con virus di genotipo 2 o 3, *naive* o intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone. Sofosbuvir, in associazione a peg-interferone alfa e ribavirina, ha determinato una risposta virologica sostenuta (definita

come livelli di RNA virale inferiori al più basso limite di quantificazione), 12 settimane dopo il termine del trattamento, nel 90% circa dei pazienti *naïve* infettati con virus di genotipo 1, 4, 5, e in associazione a ribavirina, nel 67% dei pazienti *naïve* infettati con virus di genotipo 2 o 3 e nel 50% dei pazienti intolleranti all'interferone. Ulteriori studi hanno evidenziato un efficacia di Sovaldi in associazione con ribavirina nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, nei pazienti co-infetti con il virus HIV e in quelli con infezione da virus dell'epatite C di genotipo 3 (trattamento a 24 settimane).

Daklinza, principio attivo *daclatasvir dicloridrato*, è indicato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C negli adulti. Daclatasvir è un inibitore della proteina non strutturale 5A (NS5A) ed agisce inibendo sia la replicazione dell'RNA virale sia l'assemblaggio dei virioni. L'efficacia e la sicurezza di daclatasvir in associazione a sofosbuvir, con o senza ribavirina, sono state valutate in uno studio randomizzato in aperto in pazienti adulti senza cirrosi in cui la risposta virologica sostenuta 12 settimane dopo il termine del trattamento è stata raggiunta dal 99% dei pazienti infettati da virus dell'epatite C di genotipo 1, dal 96% dei pazienti infettati con virus di genotipo 2 e dal 89% dei pazienti infettati con virus di genotipo 3. L'efficacia e la sicurezza di daclatasvir in associazione a peg-interferone alfa e ribavirina in pazienti adulti *naïve* al trattamento con malattia epatica compensata (inclusa la cirrosi) sono state valutate in 2 studi randomizzati in doppio cieco rispettivamente per il genotipo virale 4 e genotipo 1 o 4. I tassi di risposta virologica sostenuta 12 settimane dopo il termine del trattamento sono stati più alti nei pazienti trattati con daclatasvir rispetto a quelli trattati con placebo in tutti i sottogruppi.

Tubercolosi

Sirturo, principio attivo *bedaquilina fumarato*, è indicato per l'uso negli adulti come parte di un appropriato regime di associazione per la tubercolosi polmonare multi-resistente quando non può essere utilizzato altro efficace regime terapeutico per motivi di resistenza o tollerabilità. Poiché il numero di pazienti affetti da tubercolosi è circa 2 su 10.000 nell'UE, la malattia è considerata "rara" e Sirturo è stato classificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare). Bedaquilina è una diarilchinolina ed il suo meccanismo d'azione si basa sulla specifica inibizione dell'adenosina 5'-trifosfato (ATP) sintetasi micobatterica, un enzima essenziale per la generazione di energia da parte del *Mycobacterium tuberculosis*. L'inibizione dell'ATP sintetasi ha effetti battericidi sia sui bacilli tubercolari replicanti che non-replicanti. L'attività antibatterica, sicurezza e tollerabilità di bedaquilina fumarato sono state valutate in uno studio di Fase IIb randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in cui il tempo della conversione della coltura dell'escreato (negativizzazione) è risultato di 83 (tasso di risposta del 78.8%, N=66) e 125 (tasso di risposta del 57.6%, N=66) giorni per il gruppo Sirturo e quello placebo, rispettivamente, dopo 24 settimane di trattamento. Considerato che la dimostrazione di efficacia è basata su una misura di esito surrogata e su dati limitati, il medicinale ha ricevuto un'approvazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, cioè alla presentazione, dopo la commercializzazione, di ulteriori dati di efficacia e sicurezza nei differenti regimi di trattamento rispetto a un regime che non

include bedaquilina. Un ulteriore studio di sicurezza, tollerabilità ed efficacia del trattamento (in aperto, attualmente in corso) ha evidenziato un tempo di conversione della coltura dell'espettorato durante il trattamento con Sirturo pari a una media di 57 giorni ed un tasso di risposta del 79.5% (N=205) alla settimana 24.

Deltyba, principio attivo *delamanid*, è indicato, in associazione ad altre terapie standard, nel trattamento di pazienti adulti con tubercolosi polmonare multi-resistente ai medicinali quando non è possibile istituire un regime terapeutico efficace per ragioni di resistenza o di tollerabilità. Poiché il numero di pazienti affetti da tubercolosi è circa 2 su 10.000 nell'UE, la malattia è considerata "rara" e Deltyba è stato classificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare). Delamanid inibisce la sintesi dei componenti della parete cellulare del *Mycobacterium tuberculosis*, acido metossi-micolico e cheto-micolico, provocando in tal modo la morte dei batteri. Gli effetti di delamanid sono stati esaminati in uno studio di fase II in cui i pazienti con tubercolosi resistente ai trattamenti standard sono stati trattati con Deltyba o con placebo per 2 mesi, in aggiunta alle altre terapie. Dopo 2 mesi di trattamento più del 40% dei soggetti trattati con Deltyba non mostrava segni di infezione all'esame dell'espettorato rispetto al 30% dei pazienti trattati con placebo. La terapia della tubercolosi dura un minimo di 6 mesi e dunque i dati ottenuti dopo 2 mesi di trattamento devono essere confermati a 24 settimane. Tuttavia evidenze in letteratura suggeriscono che la negativizzazione delle colture dopo 2 mesi di trattamento possano predire l'efficacia del trattamento per tutta la durata della terapia. In considerazione del bisogno terapeutico di nuovi medicinali per la cura della tubercolosi multi-resistente, Deltyba ha ricevuto un'approvazione all'immissione in commercio condizionata subordinata alla presentazione, dopo la commercializzazione, di ulteriori dati di efficacia e sicurezza a lungo termine.

Granupas, principio attivo *acido para-aminosalicilico*, è indicato per la tubercolosi multi-resistente ai medicinali nell'ambito di un appropriato regime in associazione, in pazienti adulti e pediatrici dai 28 giorni di età, quando un regime di trattamento efficace alternativo non può essere istituito per motivi di resistenza o tollerabilità. Poiché il numero di pazienti affetti da tubercolosi è circa 2 su 10.000 nell'UE, la malattia è considerata "rara" e Granupas è stato classificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare). L'acido para-amminosalicilico è stato usato per anni nell'UE nella terapia di associazione della tubercolosi, tuttavia l'alta incidenza di eventi avversi a livello gastrico ne limitava fortemente l'impiego. Granupas contiene granuli gastroresistenti, il cui scopo è consentire all'acido para-aminosalicilico di raggiungere l'intestino senza essere rilasciato nello stomaco e ridurre in tal modo i potenziali effetti indesiderati. L'acido para-aminosalicilico inibisce la crescita batterica competendo con l'acido paraminobenzoico per la diidropteroato sintetasi, un enzima chiave nella biosintesi dei folati, sostanza necessarie per la sintesi del DNA. L'efficacia dell'acido para-aminosalicilico in associazione ad altri trattamenti antitubercolari è stata valutata in due studi principali. Al primo di tali studi hanno partecipato pazienti con tubercolosi, di età compresa tra 15 e 30 anni. I pazienti sono stati sottoposti a un trattamento di tre mesi con acido para-aminosalicilico o con streptomicina, oppure con una combinazione di acido para-aminosalicilico e streptomicina, e sono stati successivamente monitorati per altri tre

mesi. Al termine dei sei mesi la percentuale di pazienti con miglioramenti alla radiografia del torace e assenza di batteri tubercolari all'esame dell'espettorato è risultata maggiore nel gruppo trattato con la associazione acido para-aminosalicilico e streptomicina rispetto al gruppo trattato con solo acido para-aminosalicilico. Nel secondo studio principale, al quale hanno partecipato pazienti di età superiore a 12 anni, la associazione acido para-aminosalicilico e isoniazide ha dato risultati più favorevoli (in termini di assenza di micobatteri all'esame dell'espettorato) rispetto alla monoterapia a base di isoniazide.

Iperfosfatemia da insufficienza renale cronica

Velphoro, principio attivo ferro sotto forma di *ossi-idrossido sucroferrico*, è indicato per il controllo dei livelli sierici di fosforo in pazienti adulti affetti da malattia renale cronica sottoposti a emodialisi o dialisi peritoneale. Velphoro deve essere somministrato nel contesto di un approccio terapeutico multiplo che può includere supplemento di calcio, 1,25-diidrossi vitamina D3 o uno dei suoi analoghi, o calciomimetici per controllare lo sviluppo di osteodistrofia renale. Lo ione ferrico al livello gastrointestinale si lega agli ioni fosfato provenienti dalla dieta sottraendoli all'assorbimento e riducendo di conseguenza la fosforemia. L'assorbimento sistemico di ferro contenuto in Velphoro è basso. In uno studio clinico di fase III di non inferiorità, simili riduzioni della fosforemia alla settimana 12 rispetto al valore basale sono state osservate con Velphoro sevelamer carbonato.

Sindrome di Cushing

Ketoconazole HRA, principio attivo *chetoconazolo*, è indicato per il trattamento della sindrome di Cushing endogena in adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni. Poiché il numero di pazienti affetti da sindrome di Cushing è circa 0,9 su 10.000 nell'UE, la malattia è considerata "rara" e Ketoconazole HRA è stato classificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare). Chetoconazolo è in grado di inibire l'attività degli enzimi responsabili della sintesi del cortisolo, e di conseguenza di diminuire la sovrapproduzione di cortisolo da parte dell'organismo. L'efficacia e la sicurezza del chetoconazolo nel trattamento della sindrome di Cushing sono state descritte in diversi studi retrospettivi pubblicati, revisioni e casi clinici. Il controllo dei livelli di cortisolo, nel siero/plasma o nelle urine, è stato usato per misurare l'efficacia del trattamento, unitamente alla valutazione dei sintomi clinici della sindrome di Cushing. L'approvazione è stata concessa considerando chetoconazolo come principio attivo di uso clinico consolidato in EU da più di 10 anni.

Ipertensione arteriosa polmonare

Adempas, principio attivo *riociguat*, è indicato per migliorare la capacità di svolgere attività fisica negli adulti affetti da ipertensione polmonare trombo-embolica cronica (patologia causata dal restringimento/occlusione dei vasi sanguigni a livello dei polmoni) che non possono essere sottoposti a intervento chirurgico o in cui l'ipertensione arteriosa polmonare persiste o si ripresenta dopo l'intervento chirurgico, e negli adulti affetti da

ipertensione arteriosa polmonare (patologia in cui le pareti dei vasi sanguigni dei polmoni sono ispessite e i vasi si restringono) di classe funzionale da II a III che indicano rispettivamente una lieve (classe II) o una marcata (classe III) limitazione dell'attività fisica. Adempas è usato da solo o in associazione ad altri medicinali per l'ipertensione arteriosa polmonare, denominati antagonisti del recettore dell'endotelina, nell'ipertensione polmonare trombo-embolica cronica e nell'ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale da II a III cioè con una lieve (classe II) o una marcata (classe III) limitazione dell'attività fisica. Poiché l'ipertensione arteriosa polmonare e l'ipertensione arteriosa polmonare sono considerate malattie rare, Adempas ha ricevuto la designazione di "medicinale orfano" (medicinale per malattie rare). Adempas stimola un enzima denominato guanilato ciclasi solubile che ha un ruolo importante nella regolazione dei processi che influiscono sul tono vascolare, sulla proliferazione, sulla fibrosi e sull'infiammazione, determinando il rilassamento e la dilatazione dei vasi sanguigni dei polmoni. Ciò aiuta ad abbassare la pressione sanguigna nei polmoni e a migliorare i sintomi della ipertensione polmonare trombo-embolica cronica e dell'ipertensione arteriosa polmonare. In due studi clinici in cui Adempas è stato confrontato con placebo, condotti rispettivamente in pazienti affetti da ipertensione polmonare trombo-embolica cronica che non possono essere sottoposti a intervento chirurgico o in cui l'ipertensione polmonare trombo-embolica cronica persiste o si ripresenta dopo l'intervento chirurgico, e in pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare, riociguat si è dimostrato più efficace del placebo in termini di numero di metri in più che il paziente era in grado di percorrere rispetto a quelli percorsi prima del trattamento.

Malattie del metabolismo

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

Moventig, principio attivo *naloxegol ossalato*, è indicato negli adulti per il trattamento della costipazione causata da trattamento con oppioidi. Gli oppioidi alleviano il dolore legandosi ai "recettori μ degli oppioidi" a livello cerebrale e del midollo spinale. Naloxegol, agisce come antagonista periferico dei recettori μ presenti nel tratto gastrointestinale, riducendo in tale modo gli effetti costipanti senza interferire con gli effetti analgesici mediati dagli oppioidi nel sistema nervoso centrale. Naloxegol penetra a livello cerebrale in maniera limitata, ma può bloccare i recettori μ degli oppioidi nell'intestino. Due studi clinici, controllati verso placebo e in doppio cieco, hanno dimostrato l'efficacia di naloxegol nel trattamento della stipsi causata da oppioidi usati per il trattamento del dolore non correlato al cancro in pazienti adulti che presentavano una inadeguata risposta ai lassativi. La risposta al trattamento era mantenuta per la maggior parte della durata dello studio (12 settimane).

Mucopolisaccaridosi

Vimizim, principio attivo *elosulfase alfa*, è indicato per il trattamento della mucopolisaccaridosi di tipo IVA (Sindrome di Morquio A) in pazienti di tutte le età. Poiché il numero di pazienti affetti da mucopolisaccaridosi di tipo IVA è inferiore a 1,5 su 10.000 nell'UE, la malattia è considerata "rara" e Vizimin è stato classificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare). La sindrome di Morquio A è caratterizzata dall'assenza o dalla spiccata riduzione dell'attività dell'enzima n-acetilgalattosamina 6-solfatasi, con conseguente riduzione del catabolismo ed accumulo lisosomiale dei substrati cheratan-solfato e condroitin-6-solfato. L'accumulo di tali glicosaminoglicani conduce a diffusa disfunzione cellulare, tissutale ed organica e si manifesta attraverso difficoltà di deambulazione, problemi respiratori, altezza ridotta e perdita dell'udito. Vimizim è una terapia enzimatica sostitutiva mirata a fornire in modo esogeno l'enzima n-acetilgalattosamina 6-solfatasi. La sicurezza e l'efficacia di Vimizim sono state determinate in uno studio clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con sindrome di Morquio A di età compresa tra 5 e 57 anni, valutando la variazione rispetto al basale della distanza percorsa nel test del cammino in 6 minuti rispetto al placebo. Il trattamento con elosulfase alfa si è dimostrato superiore rispetto al placebo alla settimana 24. In studi di estensione aggiuntivi, i pazienti trattati con elosulfase alfa hanno evidenziato il mantenimento del miglioramento iniziale (resistenza e riduzione del Keratan solfato) per un periodo fino a 156 settimane.

Eritema facciale da rosacea

Mirvaso, principio attivo *brimonidina tartrato*, è indicato per il trattamento sintomatico dell'eritema facciale da rosacea in pazienti adulti. Brimonidina è un agonista selettivo dei recettori α2-adrenergici; applicato localmente riduce l'eritema per effetto della vasocostrizione cutanea mediata dall'inibizione dell'enzima adenilato ciclasi. L'efficacia e la sicurezza di brimonidina sono state dimostrate in due studi clinici di fase III controllati verso veicolo dal disegno identico. Applicata una volta al giorno per 4 settimane, la brimonidina ha indotto una riduzione di 2 gradi rispetto al valore basale valutato sia dal

medico che dal paziente, dell'eritema di entità da moderato a grave (grado 3 o superiore). Nel 2014 brimonidina tartrato associato con brinzolamide (Simbrinza) è stato approvato anche per la riduzione della pressione intraoculare.

Protoporfiria eritropoietica

Scenesse, principio attivo *afamelanotide*, è indicato per la prevenzione di fototossicità in pazienti adulti affetti da protoporfiria eritropoietica. Poiché il numero di pazienti affetti da protoporfiria eritropoietica è circa a 0,2 su 10.000 nell'UE, la malattia è considerata "rara" e Scenesse è stato classificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare). Afamelanotide è un tridecapeptide sintetico strutturalmente simile all'ormone stimolante gli α-melanociti. Legandosi al recettore della melanocortina-1 (MC1R) mima gli effetti degli α-melanociti attivando la sintesi dell'eumelanina che contribuisce alla foto-protezione. L'efficacia e la sicurezza di afamelanotide sono state dimostrate in uno studio clinico di fase III controllato verso placebo della durata di 180 giorni. Rispetto al placebo, il trattamento con afamelanotide ha permesso ai pazienti una esposizione più lunga (di 8 minuti) alla luce solare diretta senza sviluppare dolore o reazioni di fototossicità. Considerata la difficoltà di ottenere informazioni complete a causa della rarità della patologia, Scenesse è stato autorizzato in circostanze eccezionali: l'istituzione di un registro per raccogliere i dati di sicurezza a lungo termine insieme al monitoraggio addizionale serviranno a confermare la sicurezza e l'efficacia del medicinale.

Emangiomi

Hemangiol, principio attivo *propanololo cloridrato*, è indicato nel trattamento dei bambini affetti da emangioma infantile in fase proliferativa, un tumore benigno dei vasi sanguigni, che richieda una terapia sistemica. Hemangiol deve essere iniziato in bambini di età compresa tra 5 settimane e 5 mesi affetti da emangiomi che costituiscono una minaccia per la vita o per le funzioni vitali (per esempio nel caso di difficoltà respiratorie), emangiomi caratterizzati da ulcere associate a dolore e/o che non rispondono ai normali interventi di medicazione, emangiomi a rischio di cicatrici o deformazioni permanenti. Il propanololo, appartiene a un gruppo di medicinali denominati beta-bloccanti che sono stati ampiamente usati per trattare svariate condizioni nei pazienti adulti, tra cui cardiopatie e ipertensione. Pur non essendo noto con precisione il meccanismo di azione del propanololo nell'emangioma infantile proliferativo, si ritiene che siano implicati più meccanismi tra cui il restringimento dei vasi sanguigni e quindi la riduzione dell'afflusso di sangue all'emangioma, la soppressione della formazione di nuovi vasi sanguigni nella massa tumorale, l'induzione della morte delle cellule anomale dei vasi sanguigni e la sospensione dell'effetto di alcune proteine (denominate VEGF e bFGF: fattori di crescita rispettivamente dell'endotelio vascolare e dei fibroblasti) che sono importanti per la crescita dei vasi sanguigni. In uno studio clinico dosi diverse di propanololo sono state confrontate con placebo in bambini di età compresa tra 5 settimane e 5 mesi all'inizio della terapia, affetti da emangioma infantile proliferativo che richiedeva una terapia sistemica. Il principale parametro di efficacia era la totale o quasi totale scomparsa di

emangiomi dopo 6 mesi di trattamento. Il propanololo cloridrato ha dimostrato di essere più efficace del placebo, con il 60% dei casi di scomparsa totale di emangiomi rispetto al 4% dei casi nel gruppo placebo.

Malattie neurologiche

Tecfidera, principio attivo *dimetilfumarato*, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente. L'efficacia è stata dimostrata in soggetti con punteggi della scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) compresi tra 0 e 5 incluso, che avevano avuto almeno una recidiva durante l'anno precedente la randomizzazione o almeno una lesione captante gadolinio in una risonanza magnetica dell'encefalo effettuata entro 6 settimane dalla randomizzazione. Il meccanismo con cui dimetilfumarato esercita i suoi effetti terapeutici nella sclerosi multipla non è pienamente compreso. Gli studi pre-clinici indicano che le risposte farmacodinamiche di dimetilfumarato sono principalmente mediate attraverso l'attivazione della via di trascrizione del fattore nucleare Nrf2 (fattore nucleare 2 eritroide 2-correlato). Dimetilfumarato e monometilfumarato, il principale metabolita del dimetilfumarato, hanno ridotto significativamente l'attivazione delle cellule del sistema immunitario e il successivo rilascio di citochine pro-infiammatorie in risposta agli stimoli infiammatori nei modelli pre-clinici. Negli studi di fase III durante il trattamento con Tecfidera, la conta linfocitaria media è diminuita in media del 30% circa rispetto al valore basale nel corso del primo anno, con una successiva fase di stabilizzazione. Somministrato per via orale, dimetilfumarato è stato studiato nell'ambito di due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, in cui si è dimostrato più efficace del placebo nel ridurre il tasso annualizzato di ricadute. Nel secondo studio è stato incluso un braccio di confronto di trattamento con glatiramer acetato a singolo cieco (in cui lo sperimentatore dello studio che valutava la risposta al trattamento era in condizioni di cecità); dimetilfumarato è risultato più efficace di glatiramer acetato nel ridurre il tasso annualizzato di ricadute.

Translarna, principio attivo *ataluren*, è indicato per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne conseguente ad una mutazione non senso nel gene della distrofina in pazienti deambulanti a partire dai 5 anni di età. La presenza di un codone di stop prematuro nell'mRNA codificante la distrofina causa la malattia, interrompendo la traduzione proteica prima della generazione di una proteina completa. Ataluren consente la prosecuzione della traduzione ribosomiale del mRNA nonostante la presenza di un codone di stop prematuro, permettendo in tal modo la produzione di una distrofina completa e funzionale. Poiché il numero di pazienti affetti da distrofia muscolare di Duchenne è circa 0,36 su 10.000 nell'UE, la malattia è considerata "rara" e Translarna è stato classificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare). La sicurezza ed efficacia di Translarna sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, su pazienti di sesso maschile di età compresa tra 5 e 20 anni (N=174) caratterizzati da mutazione non senso del gene della distrofina accertata mediante sequenziamento. La valutazione dell'effetto sulla deambulazione (in termini di variazione nella distanza percorsa durante il test del cammino in 6 minuti) ha indicato che Translarna rallenta la perdita della capacità di deambulare in pazienti affetti

da distrofia muscolare di Duchenne rispetto al placebo. Parallelamente, i risultati hanno indicato anche che un numero minore di pazienti trattati con Translarna ha sofferto di un peggioramento della deambulazione nel corso di 48 settimane. Infine, la valutazione degli esami di funzionalità temporale ha mostrato un rallentamento della progressione della malattia nei pazienti trattati con Translarna rispetto al placebo. Considerata la difficoltà di ottenere informazioni complete a causa della rarità della patologia, Translarna è stato approvato in circostanze eccezionali: l'istituzione di un registro per raccogliere i dati di sicurezza a lungo termine insieme al monitoraggio addizionale serviranno a confermare la sicurezza e l'efficacia del medicinale.

Plegridy, principio attivo *peginterferone beta-1a*, è indicato nei pazienti adulti per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente. Plegridy viene prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante; l'emivita sierica del peg-interferone beta-1a è prolungata rispetto all'interferone beta-1a non pegilato e questo permette una riduzione della frequenza di somministrazione. Non è noto un meccanismo d'azione definitivo del peg-interferone beta-1a nella sclerosi multipla. Plegridy si lega al recettore dell'interferone di tipo I sulla superficie delle cellule e provoca una cascata di eventi intracellulari con conseguente regolazione dell'espressione dei geni responsivi all'interferone. Gli effetti biologici che potrebbero essere mediati da interferone beta-1a comprendono la *up*-regolazione delle citochine anti-infiammatorie (ad esempio IL-4, IL-10, IL-27), la *down*-regolazione delle citochine pro-infiammatorie (ad esempio IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-α) e l'inibizione della migrazione dei linfociti T attivati attraverso la barriera ematoencefalica; meccanismi aggiuntivi non possono essere esclusi. L'efficacia di peg-interferone beta-1a è stata dimostrata rispetto al placebo. Non sono disponibili dati di confronto diretto di Plegridy verso interferone beta non-pegilato o dati sull'efficacia di Plegridy dopo il passaggio da un interferone beta non pegilato. Somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane, in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco peg-interferone beta-1a è risultato più efficace del placebo nel ridurre il tasso annualizzato di recidive a 1 anno. Durante il secondo anno dello studio tutti i pazienti hanno ricevuto peg-interferone beta-1a; i risultati a 2 anni hanno confermato che l'efficacia è stata mantenuta oltre il primo anno.

Malattie psichiatriche

Latuda, principio attivo *lurasidone*, è un antipsicotico indicato per il trattamento della schizofrenia nei pazienti adulti. Lurasidone è un antagonista selettivo del recettore D2 per la dopamina e dei recettori 5HT2A e 5HT7 della serotonina, ma è anche un antagonista dei recettori adrenergici α2a e α2c, agonista parziale del recettore 5HT1A, mentre non si lega affatto con i recettori colinergici muscarinici. L'efficacia a breve termine di lurasidone è stata dimostrata verso placebo in 3 studi di fase III nei quali lurasidone ha dimostrato di ridurre maggiormente i punteggi totali dei sintomi positivi e negativi della scala PANSS (*Positive And Negative Schizophrenic Symptoms*) alla sesta settimana di trattamento rispetto al basale. L'efficacia a lungo termine è stata studiata in tre studi: nel primo studio di 12 mesi il 21% dei pazienti trattati con lurasidone ha avuto una ricaduta rispetto al 27%

dei pazienti trattati con quetiapina a rilascio prolungato; nel secondo studio il lurasidone non ha dimostrato uguale efficacia rispetto al risperidone e in un terzo studio il 30% dei pazienti trattati con lurasidone ha avuto una ricaduta rispetto al 41% dei pazienti trattati con placebo.

Glaucoma

Simbrinza, associazione a dose fissa di *brinzolamide* e *brimonidina tartrato*, è indicato per la riduzione della pressione intraoculare elevata in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare per i quali la monoterapia produce una riduzione insufficiente della pressione intraoculare. Sia brinzolamide che brimonidina diminuiscono la pressione intraoculare bloccando la secrezione di umore acqueo. Brinzolamide agisce inibendo l'enzima anidrasi carbonica a livello dell'epitelio ciliare, riducendo la formazione di ioni bicarbonato con conseguente riduzione del trasporto di sodio e fluido attraverso l'epitelio ciliare, il che si traduce in una diminuzione della formazione dell'umore acqueo. Brimonidina, un agonista α-2 adrenergico, inibisce l'enzima adenilato ciclasi e sopprime la formazione cAMP-dipendente dell'umore acqueo. In aggiunta, la somministrazione di brimonidina risulta in un aumento del deflusso uveosclerale. L'efficacia di brinzolamide/brimonidina è stata dimostrata in uno studio clinico controllato, in cui sono stati arruolati pazienti con glaucoma ad angolo aperto e/o ipertensione oculare, non sufficientemente controllati in monoterapia o già in cura con più medicinali in grado di ridurre la pressione intraoculare, e che presentavano una pressione intraoculare media diurna al basale di 26 mmHg. A distanza di 3 mesi, la riduzione della pressione intraoculare era maggiore nei pazienti trattati con brinzolamide/brimonidina tartrato rispetto ai soggetti trattati con brinzolamide o brimonidina tartrato. La non inferiorità di brinzolamide/brimonidina rispetto alla somministrazione concomitante di brinzolamide e brimonidina è stata dimostrata in uno studio clinico controllato, della durata di 6 mesi. Nel 2014 brimonidina come monocomponente (Mirvaso) è stato approvato anche per il trattamento sintomatico dell'eritema facciale da rosacea.

Oncologici

Lynparza, principio attivo *olaparib*, è un antitumorale indicato come trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico di stadio avanzato, tra cui il carcinoma delle tube di Falloppio e il carcinoma del peritoneo. Poiché il numero di pazienti affetti da carcinoma ovarico è circa 2,9 su 10.000 nell'UE, la malattia è considerata "rara" e Lynparza è stato classificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare). Lynparza si somministra dopo una terapia con medicinali a base di platino, quando le dimensioni del carcinoma sono diminuite o la massa tumorale è completamente scomparsa. Lynparza è usato nelle pazienti con difetti del gene *BRCA* e che presentano ricorrenti recidive. Olaparib blocca l'azione delle poli ADP-ribosio polimerasi che concorrono alla riparazione del DNA danneggiato nelle cellule durante la divisione cellulare. Nelle cellule sane esiste un meccanismo alternativo per la riparazione

del DNA che necessita delle proteine *BRCA*. Questo meccanismo alternativo non funziona correttamente nelle cellule tumorali che presentano mutazioni del gene *BRCA*. Pertanto, quando le poli ADP-ribosio polimerasi sono inibite dall'azione del medicinale, il DNA danneggiato nelle cellule tumorali non può essere riparato e, di conseguenza, le cellule tumorali muoiono. La sicurezza e l'efficacia di olaparib sono state valutate nell'ambito di uno studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. Olaparib ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza senza progressione della malattia rispetto al placebo (11,2 mesi verso a 4,3 mesi, rispettivamente).

Cyramza, principio attivo *ramucirumab*, è approvato per il trattamento di pazienti con carcinoma gastrico o adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea in progressione dopo trattamento con platino e/o fluoro pirimidine, rispettivamente in associazione con paclitaxel o in monoterapia. Poiché il numero di pazienti affetti da carcinoma gastrico è circa 3 su 10.000 nell'UE, la malattia è considerata "rara" e Cyramza è stato classificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare). Ramucirumab è un anticorpo umano della classe delle IgG1 che agisce bloccando il legame al recettore 2 del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) dei ligandi VEGF-A, VEGF-C e VEGF-D, con conseguente inibizione della proliferazione e della migrazione delle cellule endoteliali. Nei due studi registrativi a supporto di tale indicazione, la riduzione del rischio di progressione di malattia o di morte è stato del 37% con ramucirumab in aggiunta al paclitaxel rispetto al solo paclitaxel, e del 52% con ramucirumab in monoterapia verso placebo. Un aumento della sopravvivenza mediana di 2,3 mesi e di 1,4 mesi è stato riportato rispettivamente con la associazione di ramucirumab/paclitaxel verso paclitaxel e con ramucirumab verso placebo.

Gazyvaro, principio attivo *obinutuzumab*, è indicato in associazione a clorambucile nel trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica non pretrattata e con comorbilità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena. Poiché il numero di pazienti affetti da leucemia linfatica cronica è circa 3 su 10.000 nell'UE, la malattia è considerata "rara" e Gazyvaro è stato classificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare). Obinutuzumab è un anticorpo monoclonale ricombinante anti-CD20 di tipo II umanizzato della classe IgG1, glicoingegnerizzato, capace di legarsi selettivamente al segmento extracellulare dell'antigene CD20 presente sulla superficie di linfociti B maturi e pre-B neoplastici. La glicoingegnerizzazione della regione Fc di Gazyvaro comporta un'affinità maggiore per i recettori FcγRIII presenti sulle cellule effettrici del sistema immunitario, quali cellule NK (Natural Killer), macrofagi e monociti, rispetto agli anticorpi non glicoingegnerizzati. Gazyvaro induce la morte cellulare diretta delle cellule target tramite citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity - ADCC*) e fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (*Antibody Dependent Cellular Phagocytosis - ADCP*), reclutando le cellule effettrici immunitarie che esprimono il recettore FcγRIII. In uno studio randomizzato di fase III, condotto in pazienti affetti da leucemia linfatica cronica non trattata in precedenza con comorbilità, obinutuzumab in associazione a clorambucile ha dimostrato un beneficio clinico in termini di sopravvivenza senza progressione della malattia rispetto alla

associazione di rituximab + clorambucile e al clorambucile in monoterapia, e un beneficio in termini di sopravvivenza globale rispetto a clorambucile in monoterapia.

Cometriq, principio attivo *cabozantinib(S)-malato*, è indicato per il trattamento di pazienti con tumore midollare della tiroide localmente avanzato o metastatico, in progressione e non asportabile chirurgicamente. Poiché il numero di pazienti affetti da tumore midollare della tiroide è circa 0,7 su 10.000 nell'UE, la malattia è considerata "rara" e Cometriq è stato classificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare). Cabozantinib è un inibitore dell'attività chinasica di diversi recettori coinvolti nella crescita tumorale, nell'angiogenesi, nel rimodellamento osseo patologico e nella progressione metastatica, tra cui in particolare MET (recettore per il fattore di crescita epatocitico) e VEGFR (recettore per il fattore di crescita dell'endotelio vascolare). Ulteriori recettori su cui cabozantinib esercita la sua attività inibitoria sono RET, AXL, KIT e FLT3. L'efficacia di cabozantinib è stata valutata in uno studio randomizzato verso placebo, nel quale cabozantinib ha ridotto del 72% il rischio di progressione o di morte con un vantaggio di 7,2 mesi in termini di sopravvivenza senza progressione della malattia associata ad un trend nel prolungamento della sopravvivenza globale. In una elevata percentuale di casi, è stata necessaria la riduzione della dose e la interruzione del trattamento. La possibilità di un ridotto beneficio del trattamento deve essere considerata nei casi in cui lo stato mutazionale di RET sia negativo o non noto. Considerata l'incertezza dell'efficacia in tali pazienti, il medicinale ha ricevuto un'approvazione all'immissione in commercio condizionata, subordinata alla presentazione dei risultati di uno studio in cui lo stato mutazionale di RET sarà accuratamente valutato e che confronterà cabozantinib a due diverse dosi (140 mg vs 60 mg) con l'ulteriore intento di valutare l'efficacia e la sicurezza di una dose più bassa.

Vargatef, principio attivo *nintedanib esilato*, è un antitumorale approvato nel trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma polmonare non a piccole cellule, localmente avanzato, metastatico o localmente ricorrente. Nintedanib esilato blocca l'attività delle tirosin-chinasi presenti sulla superficie delle cellule tumorali e sulle cellule del tessuto circostante (come sui vasi sanguigni) responsabili dell'attivazione di diversi processi tra cui la divisione cellulare e la crescita di nuovi vasi sanguigni. Bloccando questi enzimi nintedanib esilato contribuisce a ridurre la crescita e la diffusione del tumore. Il medicinale è usato in associazione con docetaxel in pazienti che sono già stati sottoposti a una precedente terapia chemioterapica. In uno studio di fase III, randomizzato, in doppio-cieco, a gruppi paralleli controllato, l'associazione nintedanib esilato + docetaxel è stata studiata confrontandola al placebo + docetaxel. Nintedanib esilato + docetaxel ha dimostrato di essere più efficace in termini di sopravvivenza senza progressione di malattia rispetto al docetaxel usato in monoterapia (4 mesi verso 2,8 mesi, rispettivamente) come pure in termini di miglioramento della sopravvivenza generale (12,6 mesi verso 10,3 mesi).

Mekinist, principio attivo *trametinib*, è approvato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600. Trametinib non ha dimostrato attività clinica in pazienti che sono andati incontro a progressione su una

precedente terapia con un inibitore BRAF. Trametinib è un inibitore reversibile e selettivo di MEK 1 e MEK2 (protein chinasi attivate da mitogeno), appartenenti alla via delle chinasi regolate dal segnale extracellulare (ERK) che nel melanoma e in altri tumori risulta attivata da forme mutate di BRAF. In uno studio randomizzato di fase III verso chemioterapia (dacarbazina o paclitaxel), trametinib ha determinato un miglioramento della sopravvivenza globale (riduzione del rischio di morte del 22%) e della sopravvivenza senza progressione di malattia (riduzione del rischio di progressione o morte del 55%) in pazienti affetti da melanoma non operabile o metastatico con mutazione BRAF V600.

Imbruvica, principio attivo *ibrutinib*, è approvato:
- per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare (recidivato o refrattario);
- per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea in presenza della delezione 17p o di mutazioni di TP53 per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata.

Poiché il numero di pazienti affetti da linfoma mantellare e da leucemia linfocitica cronica è inferiore a 3 su 10.000, entrambe le malattie sono considerate "rare" e Imbruvica è stato classificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare). Ibrutinib è un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK) un'importante molecola delle vie di trasmissione del segnale del recettore per l'antigene dei linfociti B (BCR) e del recettore per le citochine. La via BCR è implicata nella patogenesi di numerose neoplasie delle cellule B, che comprendono linfoma mantellare, linfoma diffuso a grandi cellule B linfoma follicolare, e leucemia linfocitica cronica. BTK media l'attivazione delle vie necessarie per la trasmigrazione, la chemiotassi e l'adesione delle cellule B. Uno studio di fase 2 in aperto, multicentrico, ha valutato la sicurezza e l'efficacia di Imbruvica in pazienti con linfoma mantellare recidivato o refrattario, dimostrando un tasso di risposta globale al trattamento del 69%, con il 21% di risposte complete e il 48% di risposte parziali. In uno studio randomizzato di fase III condotto in pazienti con leucemia linfocitica cronica recidivata o refrattaria, Ibrutinib ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del 78% del rischio di morte o progressione rispetto a ofatumumab. L'efficacia di Ibrutinib è stata simile in tutti i sottogruppi esaminati, compresi i pazienti con e senza delezione 17p.

Zydelig, principio attivo *idelalisib*, è indicato:
- in associazione con rituximab per il trattamento dei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica che hanno ricevuto almeno una terapia precedente o come trattamento di prima linea in presenza di una delezione 17p o di una mutazione di TP53 in pazienti non idonei a chemioimmunoterapia;
- in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare refrattario a due precedenti linee di trattamento.

Idelalisib è un inibitore selettivo della fosfatidilinositolo 3-chinasi p110δ (PI3Kδ). PI3Kδ è un enzima coinvolto in molte vie di trasmissione del segnale che regolano la proliferazione, la sopravvivenza, la migrazione e la ritenzione dei linfociti neoplastici nei tessuti linfatici e nel midollo osseo. Idelalisib agisce inibendo la fosforilazione del fosfatidilinositolo e prevenendo la fosforilazione di Akt (proteina chinasi B). In questo modo, idelalisib induce l'apoptosi e inibisce la proliferazione in linee cellulari derivate da

cellule B neoplastiche e in cellule tumorali primarie. Inoltre, inibendo la trasmissione dei segnali generati dal legame delle chemochine CXCL12 e CXCL13 ai rispettivi recettori (CXCR4 e CXCR5), idelalisib inibisce la migrazione e la ritenzione delle cellule B neoplastiche nel microambiente del tumore, che include i tessuti linfatici e il midollo osseo. In uno studio randomizzato di fase III, condotto in soggetti affetti da leucemia linfatica cronica precedentemente trattata e non ritenuti idonei ad una chemioterapia con agenti citotossici, idelalisib in associazione con rituximab ha dimostrato, rispetto alla combinazione placebo + rituximab, un beneficio clinico in termini di sopravvivenza senza progressione della malattia (HR 0,18, P < 0,0001), confermato anche nei pazienti con delezione 17p o mutazioni di TP53. La sicurezza e l'efficacia di Zydelig nel linfoma follicolare sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, a braccio singolo, condotto in 125 pazienti affetti da linfomi non Hodgkin a cellule B indolenti (inclusi 72 pazienti affetti da linfoma follicolare) refrattari a rituximab (125/125) e ad almeno un agente alchilante (124/125). Nei pazienti affetti da linfoma follicolare il tasso di risposta globale al trattamento è risultato pari al 54,2%, con l'8,3% di risposte complete e il 45,8% di risposte parziali.

Malattia di Castleman multicentrica (iperplasia gigante del linfonodo)

Sylvant, principio attivo *siltuximab*, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Castleman multicentrica che sono negativi per il virus dell'immunodeficienza umana e per l'herpesvirus-8 umano. Poiché il numero di pazienti affetti da malattia di Castleman multicentrica è inferiore a 1 su 10.000 nell'UE, la malattia è considerata "rara" e Sylvant è stato classificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare). Siltuximab è un anticorpo monoclonale chimerico umano-murino che forma complessi stabili con le forme solubili biologicamente attive della interleuchina-6 umana, impedendone il legame con i suoi recettori, inibendo così la formazione del complesso esamerico di segnale con gp130 sulla superficie cellulare. Interleuchina-6 è una citochina proinfiammatoria la cui sovrapproduzione nelle malattie infiammatorie croniche e nelle neoplasie maligne è stata correlata all'anemia e alla cachessia ipotizzando un suo ruolo centrale nell'indurre la proliferazione delle plasmacellule e nell'insorgenza delle manifestazioni sistemiche nei pazienti con malattia di Castleman multicentrica. L'efficacia e la sicurezza di siltuximab sono state valutate in uno studio di fase II, multinazionale, randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo in associazione con la miglior terapia di supporto in pazienti con malattia di Castleman multicentrica. E' stata osservata una differenza statisticamente significativa del tasso di risposta tumorale e sintomatica duratura revisionata in modo indipendente nel braccio siltuximab rispetto al braccio placebo.

Radiofarmaci

Vizamyl, principio attivo *flutemetamolo (18F)*, radiofarmaco per uso diagnostico, è indicato per rilevare mediante tomografia ad emissione di positroni (PET) le immagini della densità delle placche neuritiche di β-amiloide nel cervello di pazienti adulti con

decadimento cognitivo che vengono valutati per la malattia di Alzheimer e altre cause di decadimento cognitivo. Flutemetamolo (18F) si lega alle placche neuritiche di ß-amiloide. Flutemetamolo (18F) deve essere usato congiuntamente alla valutazione clinica. Una scansione negativa indica la presenza di poche placche o l'assenza di placche, il che non è coerente con una diagnosi di malattia di Alzheimer. L'efficacia diagnostica del flutemetamolo (18F) nel rilevare la densità delle placche neuritiche corticali è stata valutata in uno studio clinico in pazienti terminali. I risultati della PET sono stati confrontati, all'autopsia, con la densità delle placche neuritiche misurata nelle sezioni di regioni cerebrali predefinite.

Neuraceq, principio attivo *florbetaben (18F)*, radiofarmaco per uso diagnostico, è indicato per rilevare mediante tomografia ad emissione di positroni (PET) le immagini della densità delle placche neuritiche di β-amiloide nel cervello di pazienti adulti con decadimento cognitivo che vengono valutati per la malattia di Alzheimer e altre cause di decadimento cognitivo. Florbetaben (18F) si lega alle placche neuritiche di ß-amiloide. Neuraceq deve essere usato congiuntamente alla valutazione clinica. Una scansione negativa indica la presenza di poche placche o l'assenza di placche, il che non è coerente con una diagnosi di malattia di Alzheimer. L'efficacia diagnostica di florbetaben (18F) nel rilevare la densità delle placche neuritiche corticali è stata valutata in uno studio clinico in pazienti terminali, in cui i risultati della PET sono stati confrontati con la densità delle placche neuritiche misurata nelle sezioni di predefinite regioni cerebrali ottenute all'autopsia.

1.3 Rimborsabilità dei farmaci e regime di fornitura

La definizione del regime di rimborsabilità e di fornitura, nonché del prezzo del medicinale sono frutto di percorsi decisionali relativamente complessi e molto differenziati tra i diversi Paesi europei e tra quelli extra-europei. Nel contesto italiano, tali *iter* sono in carico ad AIFA e ai suoi organismi consultivi. In Italia i medicinali del Prontuario Farmaceutico Nazionale rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sono classificati in fascia A (in fascia H quando sono erogati a carico del SSN a fronte della loro dispensazione in ambito ospedaliero o in struttura ad esso assimilabili-) (art. 8, comma 10, lettera a, L. 24-dicembre1993, n. 537 e ss.mm.ii.). In alternativa, i medicinali possono essere classificati in fascia C quando non sono a carico del SSN, seppur con l'eccezione dei titolari di pensione di guerra diretta vitalizia (art.1, L. 19 luglio 2000 n. 203) nei casi in cui il medico di medicina generale ne attesti la comprovata utilità terapeutica per il paziente.
I medicinali rimborsati dal SSN includono medicinali essenziali, destinati alla cura di malattie croniche, rimborsati per ogni indicazione terapeutica autorizzata, fatto salvo il caso in cui sia presente una Nota AIFA che limiti la rimborsabilità solo ad alcune di esse, allo scopo di assicurare l'appropriatezza d'impiego dei farmaci, orientando, in alcuni casi, le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate .
Conseguentemente, i medicinali di classe A le cui indicazioni terapeutiche non sono incluse nelle suddette Note, sono a totale carico dell'assistito. I medicinali di fascia C sono medicinali privi dell'elemento di essenzialità, tipico di quelli rimborsati dal SSN e possono

essere dispensati al cittadino a fronte della presentazione di una ricetta medica (C con ricetta), oppure essere acquistati direttamente dal cittadino senza ricetta medica.
A quest'ultima categoria appartengono sia i medicinali di Classe C-*bis* (art. 8, comma 10, lettera c-*bis*, L. n.537/1993 e ss.mm.ii), i cosiddetti medicinali *over-the-counter* (OTC) o da banco, per il quali è consentita la pubblicità al cittadino, che i medicinali di Classe C-SOP, senza obbligo di prescrizione, ma non da banco e per i quali la pubblicità non è consentita.
L'AIFA con Decreto Ministeriale 18 aprile 2012, attuativo delle disposizioni di cui all'articolo 32, comma 1, del D.L. 6 dicembre 2011, n. 201, convertito, con modificazioni, nella L. 22 dicembre 2011, n.214, ha aggiornato il regime di fornitura dei medicinali in fascia C con obbligo di ricetta medica stabilendo per quali farmaci dovesse permanere l'obbligo di vendita a fronte dell'esibizione di ricetta medica e per quali fosse possibile modificare il regime di fornitura in C-SOP, consentendone, pertanto, la vendita attraverso gli esercizi commerciali di cui al citato comma 1 dell'art. 32 L n.214/2011 (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).
La successiva tabella 1.3.1 riporta il numero dei medicinali C-SOP autorizzati al 31 dicembre 2014, includendo anche quelli che sono stati oggetto di riclassificazione per effetto di tale provvedimento.

Inoltre, il D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, nella L. 8 novembre 2012, n. 189 (cosiddetto "Decreto Balduzzi") 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); l'azienda farmaceutica ha la possibilità di richiedere successivamente la rimborsabilità e negoziare il prezzo del proprio medicinale al SSN, a fronte della presentazione di un apposito *dossier* strutturato secondo quanto disposto dalla Delibera CIPE 1 febbraio 2001, n. 3.

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

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

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

La ricetta ripetibile è la forma più comune di prescrizione. Essa ha validità di sei mesi ed il paziente è automaticamente autorizzato alla presentazione della stessa in farmacia per non più di dieci volte entro tale periodo. Un caso particolare è rappresentato dalla prescrizione degli psicofarmaci (tranquillanti, sedativi, ipnotici), per i quali la ricetta ha validità di trenta giorni ed è ripetibile per non più di tre volte.
La ricetta non ripetibile è necessaria per tutti i medicinali con rischi potenziali di tossicità acuta o cronica, o di assuefazione e tolleranza e possibilità di abuso da parte del paziente. Tale strumento è molto più rigoroso del precedente, in quanto si basa sull'impossibilità del paziente di accedere al farmaco senza l'intervento del medico, che rilascia volta per volta la prescrizione necessaria.
La validità nel tempo della ricetta è fissata in trenta giorni per il numero di confezioni indicate (differentemente ha una validità di tre mesi se riferita a preparazioni magistrali non contenenti sostanze stupefacenti). Un caso particolare è quello dell'isotretinoina, la cui prescrizione e dispensazione possono avvenire solo all'interno di un programma di prevenzione del rischio teratogeno e dietro presentazione di ricetta non ripetibile con validità di sette giorni.
La ricetta limitativa ripetibile e quella non ripetibile sono gli strumenti che limitano la prescrizione e l'utilizzo di alcuni tipi di medicinali a determinati specialisti o in determinati ambienti. Rientrano in questa categoria:

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

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

La Determinazione AIFA del 13 gennaio 2010, pubblicata sul Supplemento Ordinario n. 21 della G.U. n. 25 del 1 febbraio 2010, ha aggiornato il regime di fornitura dei farmaci ad uso ospedaliero. In particolare, le precedenti classificazioni OSP1 e OSP2 ai fini della fornitura

sono state abolite e delle nuove sono entrate in vigore il 16 febbraio 2010. I medicinali in precedenza classificati in regime di fornitura OSP1 sono stati riclassificati in regime OSP, senza ulteriori modifiche alle condizioni e caratteristiche già definite, mentre per i farmaci in precedenza classificati come OSP2 il regime di fornitura è stato modificato in RR, RNR, RRL o RNRL. Successivamente, a fronte dell'applicazione da parte di AIFA di quanto disposto dall'articolo 11, comma 7, lettera a), del D.L. 31 maggio 2010 n. 78, convertito, con modificazioni, nella L. 30 luglio 2010 n. 122 e ss.mm.ii., la maggior parte dei farmaci di fascia H con regime di fornitura RR, RNR, RRL o RNRL è stata riclassificata in fascia A-PHT (Determinazione AIFA 2 novembre 2010).

Tabella 1.3.1. Numero dei medicinali autorizzati e commercializzati nel 2014, classe e regime di fornitura

Classe	Regime di fornitura	N. AIC	% su classe	% su totale
A	Ricetta Ripetibile	7.272,0	89,0	47,7
	Ricetta Non Ripetibile	326,0	4,0	2,1
	Soggetto a Prescrizione Medica Limitativa - Ricetta Non Ripetibile	227,0	2,8	1,5
	Soggetto a Prescrizione Medica Limitativa - Ricetta Ripetibile	168,0	2,1	1,1
	Utilizzo Esclusivo in Ambito Ospedaliero	86,0	1,1	0,6
	Soggetto a Prescrizione Medica Speciale	62,0	0,8	0,4
	Altri Prodotti Senza Prescrizione	25,0	0,3	0,2
	Utilizzo Esclusivo di Specialisti	4,0	0,0	0,0
Totale Classe A		**8.170,0**	**100,0**	**53,6**
C	Ricetta Ripetibile	2.861,0	50,7	18,8
	Prodotto da Banco (OTC)	902,0	16,0	5,9
	Altri Prodotti Senza Prescrizione (SOP)	809,0	14,3	5,3
	Utilizzo Esclusivo in Ambito Ospedaliero	795,0	14,1	5,2
	Ricetta Non Ripetibile	158,0	2,8	1,0
	Utilizzo Esclusivo di Specialisti	71,0	1,3	0,5
	Soggetto a Prescrizione Medica Limitativa - Ricetta Non Ripetibile	31,0	0,5	0,2
	Soggetto a Prescrizione Medica Limitativa - Ricetta Ripetibile	10,0	0,2	0,1
	Soggetto a Prescrizione Medica Speciale	9,0	0,2	0,1
Totale Classe C		**5.646,0**	**100,0**	**37,1**
H	Utilizzo Esclusivo in Ambito Ospedaliero	1.090,0	77,0	7,2
	Ricetta Ripetibile	132,0	9,3	0,9
	Soggetto a Prescrizione Medica Limitativa - Ricetta Non Ripetibile	118,0	8,3	0,8
	Soggetto a Prescrizione Medica Limitativa - Ricetta Ripetibile	38,0	2,7	0,2
	Ricetta Non Ripetibile	32,0	2,3	0,2
	Utilizzo Esclusivo di Specialisti	5,0	0,4	0,0
Totale Classe H	**TOTALE CLASSE**	**1.415,0**	**100,0**	**9,3**
Totale		15.231,0		100,0

Stante la normativa nazionale di regolamentazione della rimborsabilità dei medicinali e del loro regime di fornitura, nell'organizzazione dell'assistenza farmaceutica è possibile individuare diverse modalità di erogazione dei medicinali a carico del SSN, in funzione della loro dispensazione ed utilizzazione in ambito sia territoriale, che ospedaliero. In particolare, il consumo di medicinali in ambito territoriale avviene a seguito della prescrizione da parte di medici di medicina generale e di pediatri di libera scelta, così come dietro prescrizione o rilascio di piani terapeutici da parte di medici specialisti che operano all'interno di strutture sanitarie pubbliche. Mentre nel primo caso la ricetta medica presuppone la dispensazione del medicinale prescritto agli assistiti attraverso le farmacie convenzionate, pubbliche e private, diffuse sul territorio (regime di dispensazione convenzionale), nel secondo caso la dispensazione del medicinale – assunto dall'assistito presso il proprio domicilio – viene effettuata o direttamente dalle strutture sanitarie (distribuzione diretta) o, in alternativa, per effetto di accordi specifici sottoscritti a livello locale, per il tramite delle farmacie convenzionate (distribuzione per conto). L'articolo 8 del D.L. 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, nella L. 16 novembre 2001, n. 405 e ss.mm.ii. ha, infatti, introdotto la distribuzione diretta e per conto come modalità alternative di distribuzione dei medicinali, rispetto a quella convenzionale. Queste modalità prevedono l'acquisto di medicinali ad elevato consumo da parte delle strutture pubbliche e la loro dispensazione avviene mediante due diverse modalità:

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

L'assistenza farmaceutica ospedaliera si riferisce elettivamente alla somministrazione di medicinali all'interno delle strutture sanitarie del Servizio Sanitario Nazionale. Tuttavia, ai fini del monitoraggio della spesa farmaceutica ospedaliera, ai sensi del D.L. 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, nella L. 7 agosto 2012, n. 135 e ss.mm.ii., il consumo di medicinali in ambito ospedaliero include anche quello dei medicinali di fascia H e C, dispensati all'assistito in distribuzione diretta e per conto.
Nella tabella 1.3.1. sono riportate le frequenze di medicinali autorizzati e commercializzati in Italia al 31 dicembre 2014 (ovvero singola confezione con AIC autorizzata per almeno un mese durante il 2014 e con almeno un mese di consumi), in funzione della classe di rimborsabilità e del regime di fornitura.

1.4 Margini della distribuzione e sconti a beneficio del SSN

I margini delle industrie farmaceutiche, dei grossisti e delle farmacie sui medicinali erogabili a carico del SSN sono fissati nelle misure rispettivamente del 66,65%, 3,0% e 30,35% del prezzo di vendita al pubblico, al netto dell'IVA (L. 23 dicembre 1996, n. 662 e ss.mm.ii.) Contestualmente il SSN trattiene, a titolo di sconto, dalla quota dei farmacisti una percentuale pari all'1,82% sul prezzo al pubblico al netto dell'IVA (tale quota non si applica alle farmacie rurali sussidiate - popolazione residente con meno di 3000 abitanti - con fatturato annuo non superiore a 387.324,67 euro ed alle altre farmacie con fatturato annuo in regime di SSN al netto dell'IVA non superiore a 258.228,45 euro). Le aziende farmaceutiche corrispondono alle Regioni un importo dell'1,83% sul prezzo al pubblico al netto dell'IVA. La descritta variazione dei margini dei grossisti e dei farmacisti, disposta dall'art.11, comma 6 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, nella 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.
La L. n. 135/2012 e ss.mm.ii. ha introdotto alcune importati disposizioni in tema di governo della spesa farmaceutica, tra le quali l'incremento dello sconto a carico delle farmacie dall'1,82% al 2,25%, attualmente vigente, ed il temporaneo incremento dell'onere a carico delle aziende farmaceutiche dall'1,83% al 4,1% fino al 31 dicembre 2012.
Nella tabella 1.4.1 sono mostrati gli sconti a carico delle farmacie a favore del SSN, vigenti dal 1° gennaio 2013.

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

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

1.5 Prezzo dei farmaci

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

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

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

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

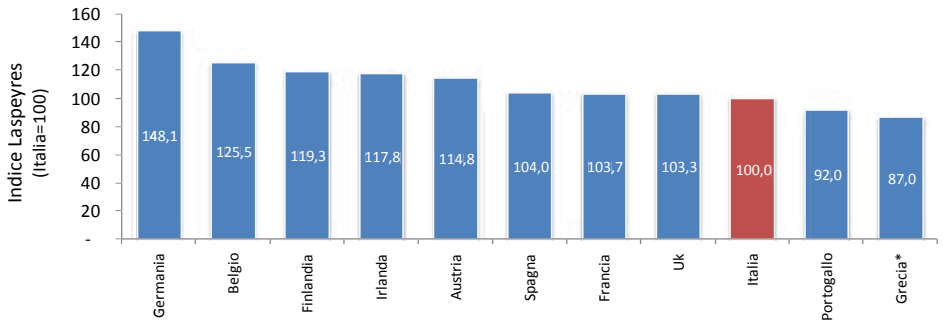
1. l'azienda farmaceutica presenta l'istanza di prezzo e rimborso del farmaco, sottoponendo il *dossier* ad AIFA;
2. la CTS esprime parere vincolante sul valore terapeutico del farmaco e sul suo regime di fornitura, nonché sull'eventuale sua innovatività;
3. il CPR valuta il *dossier* e, ove necessario, convoca l'azienda richiedente per la negoziazione;
4. il risultato della negoziazione viene sottoposto alla valutazione definitiva del CdA. Le decisioni della CTS ed i pareri del CPR sono resi entro complessivi 180 giorni dall'istanza di parte, 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, nella L. 9 agosto 2013, n. 98, ha novellato il D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, nella L. 8 novembre 2012, n. 189, introducendo il comma 5-*bis*, il quale ha previsto che i farmaci orfani, ospedalieri o di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale siano valutati in via prioritaria -rispetto ai procedimenti pendenti alla data di presentazione della domanda- anche attraverso la fissazione di sedute straordinarie delle Commissioni, entro il termine di 100 giorni (vedi anche sezione 1.9 Farmaci orfani). Per tali farmaci, inoltre, la normativa vigente prevede un'ulteriore agevolazione, ovvero la facoltà per l'azienda di presentare la domanda di classificazione e prezzo anteriormente al rilascio della loro autorizzazione all'immissione in commercio.

Per quanto riguarda i medicinali di fascia A dispensati attraverso le farmacie territoriali in regime di erogazione convenzionale, il prezzo pubblicato in Gazzetta Ufficiale coincide con il prezzo al pubblico della singola confezione, comprensivo delle compartecipazioni a carico del cittadino, degli sconti obbligatori a carico dei farmacisti e delle aziende farmaceutiche e dell'imposta sul valore aggiunto. Di conseguenza, il prezzo a carico del SSN coincide con il prezzo al netto sia degli sconti, sia di ogni compartecipazione sostenuta dal cittadino.
Per i medicinali di fascia A ed H acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, il prezzo sostenuto dal SSN coincide con quello risultante dalle gare d'acquisto o definito ad esito di

trattativa diretta dell'azienda sanitaria (o della Regione) con l'azienda farmaceutica, comprensivo dell'IVA.
Nel caso dei medicinali di fascia C, il prezzo è definito dall'azienda farmaceutica; esso non è pubblicato in Gazzetta Ufficiale, ma è comunicato ad AIFA. Il prezzo dei farmaci di classe C può variare in aumento solo nel mese di gennaio di ciascun anno dispari (D.L. 27 maggio 2005, n. 87, convertito, con modificazioni, nella L. 26 luglio 2005, n. 149), mentre le variazioni in riduzione sono sempre ammesse.
Il livello dei prezzi dei medicinali in Italia nel corso del 2014 è risultato essere tra i più bassi in Europa. La figura 1.5.1 mostra il confronto del prezzo a ricavo azienda medio ponderato per i consumi 2014, relativo ai medicinali dispensati attraverso le farmacie territoriali ed ospedaliere, avendo individuato medicinali identici -o con confezionamento più prossimo– a quelli commercializzati in Italia. La figura evidenzia che la maggior parte dei Paesi europei, con le uniche eccezioni di Portogallo e Grecia, presenta prezzi medi superiori a quelli praticati in Italia (riferimento 100), con un *range* variabile tra la minima differenza del +3,3% con UK, a quella massima del +48,1% con la Germania. Si precisa che rispetto all'anno 2013, anche la Spagna presenta prezzi medi superiori all'Italia.

Figura 1.5.1. Confronto del prezzo dei farmaci nel 2014, nei diversi Paesi europei (indice di Laspeyres applicato ai prezzi a realizzo industria)



* non include il dato ospedaliero

1.6 Compartecipazione dei cittadini alla spesa

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

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

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

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

A livello nazionale, la compartecipazione alla spesa sostenuta dai cittadini italiani ammonta a 1,5 miliardi di euro, pari al 13,7% della spesa farmaceutica convenzionata

(vedi tabella 7.1.2 in sezione 7.1). Nel corso del 2014, la spesa *pro capite* per ogni compartecipazione a carico del cittadino è stata di 24,7 euro, in crescita del +2,6% rispetto all'anno precedente (vedi tabella 7.1.3 in sezione 7.1), composta per il 36,4% dai *ticket* fissi regionali e per la quota residuale del 63,6%, data dalla differenza di prezzo tra il medicinale a brevetto scaduto prescritto ed il prezzo di riferimento definito dalle liste di trasparenza AIFA (per ulteriori dettagli vedi la successiva sezione 1.7).

Tabella 1.6.1. Modalità di applicazione dei ticket regionali

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2014
Piemonte	1 €	3 €			Farmaci correlati alla patologia cronica che dà il diritto all'esenzione, di cui sono prescrivibili fino a 3 confezioni per ricetta	Il ticket non è dovuto per i medicinali non coperti da brevetto sottoposti al sistema del rimborso di riferimento.	E01, E02, E03, E04 e E05. Il codice E05 è attribuito ai residenti in Piemonte di età > 6 anni e < 65 anni, facenti parte di nuclei familiari con reddito complessivo lordo < € 36.151,99 (D.G.R. n. 16-3096 del 12/12/2011)	Lista AIFA	+1 non festivo	
	1 €	4 €			Antibiotici monodose, medicinali somministrabili solo per fleboclisi, interferoni per soggetti affetti da epatiti croniche, di cui sono prescrivibili fino a 6 confezioni per ricetta					
	2 €	4 €			Tutti gli altri farmaci					
Valle d'Aosta	NA	NA	NA	NA	NA			Lista AIFA	+2 diverso da sabato e domenica	
Lombardia	2 €	4 €			Tutti i farmaci	Sono esenti dal pagamento del ticket i minori di 14 anni, indipendentemente dal reddito, codice esenzione: E11. Alcune categorie di cittadini pagano 1 €/confezione (max 3 €/ricetta)	Pagano 1 €/confezione (max 3 €/ricetta) i pazienti esenti per patologia e malattie rare relativamente ai farmaci correlati alla patologia con redditi superiori a quelli previsti per l'esenzione totale. Esenzione totale: E02; E03; E04; E14; E12; E13; E12: disoccupati iscritti agli elenchi anagrafici dei centri per	Lista AIFA	da +2 a +3	

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2014
							l'impiego esclusivamente se il relativo reddito familiare risulti ≤ 27.000 € ed i familiari a loro carico; E13: cittadini in cassa integrazione straordinaria o in deroga o in mobilità, o con contratto di solidarietà difensivo C* reddito complessivo del nucleo familiare < € 46.600 D* reddito complessivo riferito all'anno precedente < € 46.600 con 1 componente; € 73.162 con 2 componenti; € 95.064 con 3 componenti; € 114.636 con 4 componenti; € 132.810 con 5 componenti			
P.A. Trento	NA	NA	NA	NA	NA			Lista AIFA	da +3 a +5	
P.A. Bolzano	2 €	4 €			Tutti i farmaci	Ticket di 1 € per ricetta dovuto solo per alcune categorie di cittadini esenti parziali, in luogo del ticket per confezione	E01; E02; E03; E04; E99 (indigenti); E21 (età 6 -14 anni con reddito complessivo familiare annuale < 36.151,99 euro); E22 (figli e figlie fiscalmente a carico dei genitori)	Lista AIFA	da +2 a +4	

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2014
Veneto	2 €	4 €			Tutti i farmaci	Per alcune categorie di cittadini è prevista l'esenzione dal pagamento del ticket per confezione	Soglie di esenzione variabili in funzione del reddito familiare annuo tra una categoria minima <8.000 € (nucleo monocomponente) e massima <14.250 € (nucleo 2 coniugi e almeno 3 familiari a carico)	Lista AIFA	+2	
Friuli V. G.	NA	NA	NA	NA	NA			Lista AIFA	+1	
Liguria	2 €	4 €			Tutti i farmaci		E01; E02; E03; E04; D*(reddito < 36.151,98 €)	Lista AIFA	da +3 a +5	
Emilia R.	0 €	0 €		< 36.151,99 €	Tutti i farmaci ad eccezione di: - farmaci non coperti da brevetto con prezzo uguale al prezzo di riferimento regionale. - farmaci oggetto di Distribuzione Per Conto.		E01; E02; E03; E04	Lista locale	da +3 a +9	Fentanil; Tramadolo
	1 €	2 €		da 36.153 a 70.000 €						
	2 €	4 €		da 70.001 a 100.000 €						
	3 €	6 €		> 100.000 €						
Toscana	0 €	0 €		< 36.151,99 €	Tutti i farmaci	Se l'importo della compartecipazione è maggiore del prezzo del farmaco, il ticket non è dovuto. Nell'anno solare la somma dei ticket sulla farmaceutica convenzionata, a carico di un singolo Assistito,	D*(reddito non >70.000 €); E01; E02; E03; E04; E90 (soggetti disoccupati e familiari a carico che abbiano perso il lavoro successivamente al 01/01/2009); E91 (soggetti collocati in cassa integrazione, e i loro familiari a carico); E92 (soggetti in mobilità e loro familiari a carico)	Lista locale	+4	Magaldrato; Nizatidina; Paromomicina; Eparina calcica; Nadroparina; Spironolattone; Atenololo/ indapamide; Nitrendipina; Etinilestradiolo/ gestodene; Estradiolo; Estriolo; Desametasone;
	2 €	4 €		da 36.151,99 a 70.000 €						
	3 €	6 €		da 70.001 a 100.000 €						
	4 €	8 €		> 100.000 €						

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2014
					analgesici oppiacei utilizzati nella terapia del dolore severo di cui alla legge n. 12/2001		-Soggetti di età >65 anni con reddito annuo del nucleo familiare < 36.151,99 €			
	2 €	5,50 € + 1€	1 €		Tutti gli altri farmaci					
Basilicata			1 €	Assistiti e familiari a carico con reddito familiare < 8.263,31€ incrementato a 11.362,05€ in presenza del coniuge ed in ragione di ulteriori 516,00€ per ogni figlio a carico	Tutti i farmaci ad esclusione dei medicinali oggetto di Distribuzione Per Conto	Il ticket non si applica alle ricette relative al primo ciclo di terapia farmacologica prescritta all'atto della dimissione ospedaliera e presentate direttamente alle farmacie ospedaliere	Esenzioni parziali Pagano 1 € per ricetta: E05: assistiti e familiari a carico con reddito familiare < 8.263,31 € incrementato a 11.362,05 € in presenza del coniuge ed in ragione di ulteriori 516,00 € per ogni figlio a carico; beneficiari del programma COPES; E02; E04	Lista locale	+1	Magaldrato Estriolo Triptorelina Diidroergotamina Clorpromazina
			2 €	Assistiti e familiari a carico con reddito familiare > 8.263,31 € incrementato a 11.362,05 € in presenza del coniuge ed in ragione di ulteriori 516,00 € per						

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2014
					per reddito e per categoria					
	1 €				Farmaci prezzo al pubbl. ≤ 5 € per esenti totali, per reddito e per categoria					
Abruzzo	2 €	6 €			Farmaci prezzo al pubbl. >5 € per non esenti	Il ticket per confezione non è dovuto per farmaci non coperti da brevetto con prezzo uguale al prezzo di riferimento regionale	E02; E03; E04	Lista AIFA	+1	
	0,50 €	1,50 €			Farmaci prezzo al pubbl. ≤5 € e farmaci equivalenti con prezzo > a quello di riferimento AIFA (al ticket si aggiunge la differenza tra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento) per non esenti					
	1 €	3 €			Farmaci prezzo al pubbl. >5 € per esenti parziali (invalidi)					
	0,25 €	0,75 €			Farmaci prezzo al pubbl. ≤5 € e farmaci equivalenti con prezzo > a quello di riferimento AIFA (al ticket si aggiunge la differenza tra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento) per esenti parziali (invalidi)					
Molise	0 €		0,50 €		Farmaci prezzo al pubbl. <5 €		Esenti da ticket per confezione (pagano la	Lista AIFA	+1	

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2014
	2 €	6 € + 0,50 €	0,50 €		Farmaci coperti da brevetto prezzo >5 €		quota fissa a ricetta e l'eventuale differenza di prezzo rispetto al prezzo di riferimento): E01; E02; E03; E04			
	0,50 €		0,50 €		Farmaci a brevetto scaduto prezzo >5 €					
Campania	1,50 €		2 €		Farmaci coperti da brevetto; farmaci non coperti da brevetto con prezzo > a quello di riferimento regionale; farmaci non inclusi nel PHT; farmaci diversi dall'ossigeno liquido e gassoso		Esenti totali: E01; E02; E03; E04; A* (reddito < 13.000 €); C* (reddito < 36.151,99 €) Esenti da ticket per confezione (ticket per ricetta 1 €): D* (reddito < 36.151,99 €)	Lista locale	+5	Esomeprazolo Magnesio Triidrato
	1,50 €		0 €		Ossigeno liquido e gassoso e farmaci in PHT					
	0 €		2 €		Farmaci non coperti da brevetto con prezzo allineato a quello di riferimento regionale					
Puglia	0,50 €		1 €		Medicinali pluriprescrivibili: antibiotici monodose, medicinali a base di interferone per i soggetti affetti da epatite cronica, medicinali somministrati esclusivamente per fleboclisi	Per i medicinali inclusi nella lista di trasparenza, in aggiunta al ticket è dovuta la differenza tra prezzo al pubblico e prezzo di rimborso	Esenti totali (pagano solo la differenza tra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento): E03; E04 Esenti parziali: Esenti da ticket per confezione: -A*(reddito < 18.000 €, aumentato di 1.000 €/figlio a carico); -Pagano 1 € a confezione + ticket ricetta 1 €; -A* (reddito < 23.000€) più 1.000€/figlio a carico;	Lista AIFA	+1	
	0 €		1 €		Medicinali non coperti da brevetto sottoposti al sistema del rimborso di riferimento; farmaci					

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2014
					analgesici oppiacei utilizzati nella terapia del dolore severo di cui alla legge n. 12/2001		-Soggetti di età >65 anni con reddito annuo del nucleo familiare < 36.151,99 €			
	2 €	5,50 € + 1€	1 €		Tutti gli altri farmaci					
Basilicata			1 €	Assistiti e familiari a carico con reddito familiare < 8.263,31€ incrementato a 11.362,05€ in presenza del coniuge ed in ragione di ulteriori 516,00€ per ogni figlio a carico	Tutti i farmaci ad esclusione dei medicinali oggetto di Distribuzione Per Conto	Il ticket non si applica alle ricette relative al primo ciclo di terapia farmacologica prescritta all'atto della dimissione ospedaliera e presentate direttamente alle farmacie ospedaliere	Esenzioni parziali Pagano 1 € per ricetta: E05: assistiti e familiari a carico con reddito familiare < 8.263,31 € incrementato a 11.362,05 € in presenza del coniuge ed in ragione di ulteriori 516,00 € per ogni figlio a carico; beneficiari del programma COPES; E02; E04	Lista locale	+1	Magaldrato Estriolo Triptorelina Diidroergotamina Clorpromazina
			2 €	Assistiti e familiari a carico con reddito familiare > 8.263,31 € incrementato a 11.362,05 € in presenza del coniuge ed in ragione di ulteriori 516,00 € per						

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2014
				ogni figlio a carico						
Calabria	2 €	5 €	1 €		Tutti i farmaci		E01; E02; E03; E04	Lista AIFA	Primo giorno del mese successivo	
Sicilia	4 €				Farmaci prezzo al pubbl. ≤ 25€		Non pagano il ticket (ma pagano la differenza tra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento): E01; E02; E03; E04;	Lista locale	+1 non festivo	Esomeprazolo Magnesio Triidrato
	2 €				Farmaci generici prezzo al pubbl. ≤ 25€					
	4,50 €				Farmaci prezzo al pubbl. > 25€					
	2,50 €				Farmaci generici prezzo al pubbl. > 25€					
	1,50 €				Farmaci prezzo al pubbl. ≤ 25€	Soggetti esenti per patologia				
	1 €				Farmaci generici prezzo al pubbl. ≤ 25€					
	2 €				Farmaci prezzo al pubbl. > 25€					
	1,50 €				Farmaci generici prezzo al pubbl. >25€					
Sardegna	NA	NA	NA	NA	NA			Lista AIFA	da +2 a +4	

Legenda a Tabella 1.6.1

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

NA	Non Applicato

1.7 Farmaci a brevetto scaduto

La regolamentazione dei medicinali non coperti da brevetto ha avuto un rilevante impulso in Italia, soprattutto a fronte degli interventi legislativi emanati a partire dal 2000.
In particolare, con l'articolo 85, comma 28, della L. 23 dicembre 2000, n. 388 e ss.mm.ii. sono state istituite le attuali liste di trasparenza, ovvero gli elenchi che raggruppano i farmaci a brevetto scaduto ed i corrispondenti prezzi di rimborso, che vengono mensilmente pubblicati sul sito dell'AIFA.
Diversi aspetti relativi alla regolamentazione dell'erogazione di questi farmaci sono stati poi rafforzati e ulteriormente chiariti con l'emanazione della L. n. 405/2001 e ss.mm.ii.la quale ha fissato alcuni punti principali:

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

Si segnala che in Italia l'istituzione del Certificato Complementare di Protezione (CCP), avvenuta nel 1991, ha consentito l'estensione della copertura brevettuale dei prodotti medicinali, inizialmente stabilita in 20 anni, per un massimo di ulteriori 18 anni oltre la scadenza naturale del brevetto, consentendo , in tal modo, lo sfruttamento esclusivo della molecola per un massimo di 38 anni.
Il Regolamento CE n. 1768/1992, modificato dal Regolamento CE 469/2009, ha abrogato la normativa nazionale sul CCP, istituendo il *Supplementary Protection Certificate* (SPC), la cui durata massima non può superare i 5 anni. Ciò nonostante, poiché l'entrata in vigore del CCP in Italia è avvenuta prima rispetto a quella del SPC, una larga parte dei principi attivi presenti sul mercato italiano (circa l'80%), avendo ottenuto il CCP, ha beneficiato in Italia di una copertura notevolmente più lunga rispetto agli altri Paesi europei. Di conseguenza, anche i possibili risparmi per il SSN, derivanti dalla perdita della copertura brevettuale, sono stati dilazionati nel tempo, proprio a causa dell'impossibilità di commercializzare in Italia quei medicinali generici già da tempo presenti in altri Paesi europei.
Successivamente, al fine di attenuare gli effetti negativi sopra menzionati, è stata introdotta una misura di adeguamento progressivo della durata del CCP a quella presente negli altri Paesi europei (D.L. 15 aprile 2002, n. 63, convertito, con modificazioni, nella L.

[1]Questa definizione di prezzo di riferimento dei medicinali inseriti nelle liste di trasparenza AIFA è stata successivamente integrata da AIFA, in esecuzione a quanto disposto dall'articolo 11, comma 9, L. n. 122/2010 e ss.mm.ii., attraverso la Determinazione AIFA dell'8 aprile 2011.

15 giugno 2002, n. 112 e ss.mm.ii.), secondo una procedura di riduzione stabilita in sei mesi per ogni anno solare a decorrere dal 1 gennaio 2004.
Con la L. n. 77/2009, sono state introdotte alcune norme che regolamentano gli aspetti economici relativi a questo ambito del mercato farmaceutico, così sintetizzabili:

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

Successivamente, la L. n. 122/2010 e ss.mm.ii. ha ridotto nuovamente del 12,5% il prezzo al pubblico dei medicinali equivalenti, dal 1 giugno al 31 dicembre 2010, con esclusione dei farmaci originariamente coperti da brevetto o che abbiano usufruito di licenze derivanti da tale brevetto. Infine, con Determinazione dell'8 aprile 2011, AIFA, in applicazione della disposizione di cui all'art. 11, comma 9, D.L. 78/2010, ha operato una riduzione dei prezzi di riferimento dei medicinali inseriti nelle liste di trasparenza, sulla base di una ricognizione dei prezzi vigenti nei Paesi dell'Unione Europea. La descrizione della metodologia seguita nella fissazione dei nuovi prezzi di riferimento è disponibile sul sito web di'AIFA (http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza).
Il D.L. "Balduzzi" ha fissato un principio rilevante nella regolamentazione del mercato dei medicinali a brevetto scaduto, consistente nel fatto che tali medicinali non possano essere classificati come farmaci a carico del SSN con decorrenza anteriore alla data di scadenza del brevetto o del SPC, pubblicata dal Ministero dello Sviluppo Economico, ai sensi delle vigenti disposizioni di legge.
I principi attivi che hanno perso la copertura brevettuale durante il 2014, o le nuove confezioni di principi attivi che hanno perso precedentemente la copertura brevettuale ed entrate nelle liste di trasparenza AIFA a fronte dell'autorizzazione di generici equivalenti, sono elencati nella tabella 1.7.1.

Tabella 1.7.1. Principi attivi che hanno perso la copertura brevettuale durante il 2014 e la relativa riduzione di prezzo applicata ai medicinali equivalenti

Principio attivo	Decorrenza riduzione di prezzo	Riduzione prezzo
Principi attivi o nuove confezioni che hanno perso la copertura brevettuale prima del 1/12/2013		
Efavirenz	02/12/2013	35%
Atosiban	04/09/2014	30%
Omega 3	16/06/2014	37%
Metoclopramide	15/07/2014	33%
Limeciclina	17/02/2014	45%
Capecitabina	04/12/2013	60%
Principi attivi che hanno perso la copertura brevettuale tra il 1/12/2013 e il 1/12/2014		
Memantina	15/11/2013	47,5%
Escitalopram	16/06/2014	65%
Moxifloxacina	15/07/2014	55%
Telmisartan/idroclorotiazide	27/06/2013	60%
Telmisartan	10/12/2013	70%

Nella tabella 1.7.2 sono elencati i principi attivi di fascia A e H che perderanno la copertura brevettuale e per i quali si prevede che nel corso del 2015 possano essere commercializzate specialità di medicinali equivalenti.

Tabella 1.7.2. Principi attivi di fascia A e H che perderanno la copertura brevettuale e per i quali si prevede la commercializzazione di medicinali equivalenti nel corso del 2015

Principio attivo	Data possibile inizio della commercializzazione	Classe di rimborsabilità	Riduzione prezzo
Principi attivi o nuove confezioni che hanno perso la copertura brevettuale prima dell' 1/12/2014			
Sildenafil	15/12/2014-	A	64%
Ciclosporina	15/04/2015-	A	55%
Principio attivo	**Data di scadenza brevettuale**	**Classe di rimborsabilità**	**Riduzione prezzo**
Principi attivi che perderanno la copertura brevettuale tra il 1/12/2014 e il 1/12/2015			
Almotriptan	29/03/2015	A	47,5%
Paracalcitolo	09/03/2015	A	47,5%
Sevelamer	28/01/2015	A	45%
Celecoxib	03/12/2014	A	50%
Infliximab	20/02/2015	H	-

I medicinali a brevetto scaduto, in particolare, e più in generale i medicinali a carico del SSN, dispensati in regime di assistenza convenzionale, sono stati oggetto di un'evoluzione delle disposizioni in tema di compilazione della ricetta, prevedendo la possibilità per il

medico di indicare esclusivamente il principio attivo del medicinale ed il suo confezionamento. Tale regolamentazione trae origine dall'applicazione combinata dell'articolo 11, comma 12, del D.L. 24 gennaio 2012, n. 1 (cosiddetto "Decreto Liberalizzazioni"), convertito, con modificazioni, nella L. 24 marzo 2012, n. 27 e dell'articolo 15, comma 11-*bis*, L. n. 135/2012 (cosiddetto "Decreto sulla *Spending Review*") e ss.mm.ii., quest'ultimo successivamente sostituito dall'articolo 13-*bis,* comma 1 L. n. 221/2012. Per ulteriori approfondimenti sul tema si consiglia di consultare la linea guida per l'adeguamento delle procedure informatiche della ricetta elettronica (http://sistemats1.sanita.finanze.it/). Al fine di consentire l'attuazione della normativa suddetta, AIFA pubblica ogni mese gli elenchi dei medicinali di fascia A e H con evidenza del gruppo di equivalenza, ovvero dei codici di raggruppamento di medicinali a base del medesimo principio attivo e con lo stesso confezionamento (stessa via di somministrazione, stesso numero di unità posologiche, stesso peso dell'unità posologica).
Il legislatore è intervenuto anche con norme finalizzate ad accelerare l'accesso al mercato di medicinali generici equivalenti. Nello specifico, l'articolo 12, comma 6, L. n. 189/2012 ha introdotto la possibilità per un medicinale generico di ottenere l'automatica classificazione a carico del SSN, saltando l'*iter* della negoziazione del prezzo, qualora l'azienda titolare proponga un prezzo di vendita di evidente convenienza per il SSN. Nel 2013 è stato emanato il Decreto del Ministero della Salute 4 aprile 2013, attuativo della norma, che ha definito le fasce di riduzione del prezzo di vendita - rispetto a quello del medicinale di riferimento - in rapporto ai volumi di vendita previsti.
Successivamente, tale Decreto è stato annullato con sentenza del TAR Lazio, sez. III Quater, n. 3803/2014, che ha annullato il decreto ministeriale del 4 aprile 2013 nella parte in cui richiama, come criterio di calcolo della riduzione del prezzo, il valore medio della spesa sostenuta dal SSN per il medicinale coperto da tutela brevettuale, senza fare distinzione tra le specifiche confezioni di commercializzazione del farmaco.
Per tale motivo il Comitato Prezzi e Rimborso AIFA ha ritenuto, in attesa della definizione della controversia sulla base dell'appello proposto da AIFA, di dover negoziare i nuovi prezzi di farmaci generici o biosimilari secondo la procedura vigente anteriormente all'entrata in vigore del DM annullato (Comunicato AIFA del 02/12/2014).

Un'area di emergente rilievo nell'ambito dei farmaci a brevetto scaduto è quella dei biosimilari. Al fine di favorire una corretta informazione sui farmaci biosimilari ai diversi livelli dell'organizzazione sanitaria, oltre che dei cittadini, AIFA, a partire da luglio 2012, ha avviato un percorso condiviso di sintesi su tre punti rilevanti del dibattito:
1. definizione e principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari;
2. inquadramento delle normative regolatorie vigenti in E.U. in merito ai medicinali biosimilari;
3. ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del SSN.

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

Il Position Paper chiarisce la posizione dell'Agenzia sulla sostituibilità di medicinali biologici in precedenza coperti da brevetto con biosimilari, fornendo gli elementi di valutazione sia rispetto alle implicazioni sul versante della sostenibilità economica, sia rispetto a quelle prioritarie sul lato della tutela della salute.
A seguito delle richieste di chiarimenti in merito all'impiego dei farmaci biosimilari, pervenute successivamente all'adozione del Position Paper, AIFA ha ritenuto opportuno riaprire la consultazione pubblica sul documento, fissando la scadenza per l'invio dei commenti al 16 maggio 2014.
Per ulteriori approfondimenti relativi alla spesa e al consumo di medicinali a brevetto scaduto e di biosimilari si rimanda alle sezioni 7.3 e 4.2 del Rapporto.

1.8 Farmaci innovativi

La definizione e la valutazione dell'innovatività di un farmaco costituiscono un processo articolato e dinamico. La complessità nella definizione dell'innovatività deriva dall'eterogeneità delle potenziali opzioni terapeutiche, dalla variabilità delle problematiche clinico-terapeutiche nei diversi ambiti di trattamento, dalla mutevole percezione della priorità o delle attese attribuite al nuovo medicinale in rapporto al contesto socio-sanitario in cui essa si inserisce.
La dinamicità della valutazione dell'innovatività di un farmaco dipende essenzialmente dall'evoluzione continua delle conoscenze scientifiche e dai risultati del processo di consolidamento delle evidenze scientifiche inizialmente disponibili. Pertanto, un medicinale ritenuto all'origine innovativo, durante il processo regolatorio potrebbe successivamente dimostrare nella *real world practice* di apportare benefici differenti da quelli attesi, oppure potrebbe essere semplicemente superato dallo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche.
A livello internazionale, l'Italia è stata tra le prime nazioni a dotarsi di un articolato *corpus normativo* e di regole di funzionamento in tema di valutazione e di accesso ai farmaci innovativi.
In particolare, la definizione di innovatività, la sua valutazione ed il conferimento dell'attributo di medicinale innovativo sono procedure di competenza dell'Agenzia e delle proprie Commissioni. E' stata la L. n. 222/2007 (art. 5, comma 2, lettera a) ad aver definito l'innovatività dei farmaci a livello normativo, attribuendo alla CTS dell'Agenzia il compito di esprimere un parere vincolante rispetto alla qualifica di medicinale innovativo. Gli effetti pratici di tale qualifica sono essenzialmente due:
1. l'opportunità di poter beneficiare della sospensione sia della prima riduzione di legge ai sensi della Determinazione AIFA 3 luglio 2006, sia della seconda ulteriore riduzione di prezzo del 5% ai sensi della Determinazione AIFA 27 settembre 2006;
2. sul versante del governo della spesa farmaceutica, i farmaci innovativi non sono soggetti a vincoli di *budget*, beneficiando essi complessivamente di un fondo di risorse incrementali a loro dedicate. In caso di sfondamento del tetto della spesa farmaceutica nazionale (vedi successiva sezione 1.10), se la spesa dei farmaci innovativi supera il valore del fondo fissato ad inizio anno, questi medicinali non partecipano al ripiano che,

viceversa, è ripartito tra tutte le aziende titolari di AIC in proporzione ai rispettivi fatturati dei medicinali non innovativi coperti da brevetto.

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

La L. 190/2014 (Legge di Stabilità 2015) ha introdotto importanti innovazioni sul versante del finanziamento dei farmaci innovativi. In primo luogo, la legge ha previsto l'istituzione di un fondo sperimentale per gli anni 2015 e 2016, destinato al rimborso vincolato dei farmaci innovativi, per un valore complessivo di 1 miliardo di euro (art.1, comma 593). L'erogazione da parte del Ministero della Salute alle Regioni del rimborso per l'acquisto dei farmaci innovativi sarà regolamentato con Decreto Ministeriale e si gioverà, come base di riferimento, dei dati raccolti nei Registri di monitoraggio AIFA (art.1, comma 594). La normativa ha anche introdotto un limite di salvaguardia rispetto ai benefici economici che derivano dalla qualifica di medicinale innovativo, stabilendo che, nel caso in cui il medicinale innovativo -a fronte dell'erogazione in regime di assistenza farmaceutica territoriale- eccedesse un fatturato di 300 milioni di euro, l'azienda farmaceutica titolare del medicinale in questione deve contribuire a ripianare il 20% del valore dello sfondamento (art.1, comma 595).

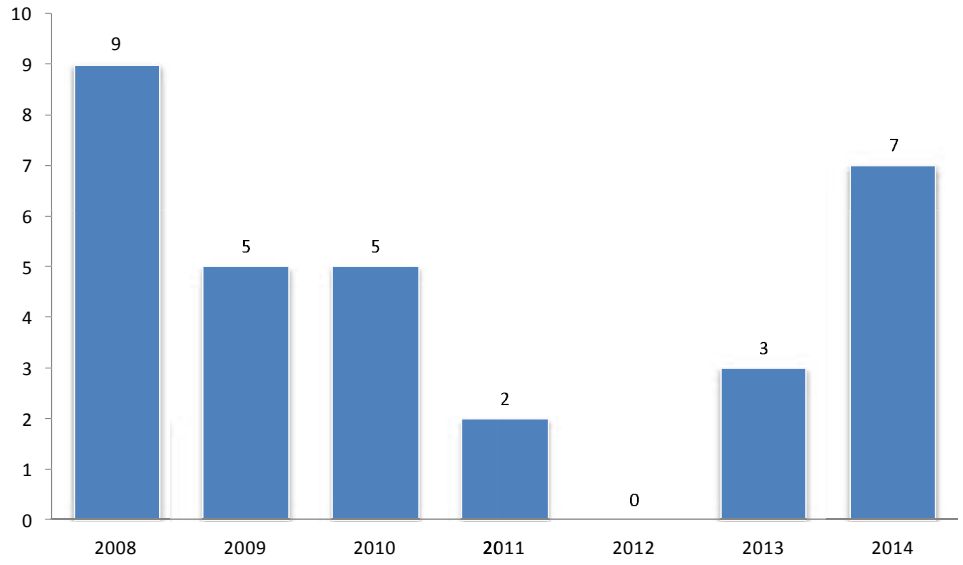
Sul versante della definizione e della valutazione dell'innovazione derivante dall'introduzione di nuovi medicinali in Italia, la CTS si è inizialmente dotata di criteri finalizzati alla gradazione dell'innovazione solo sul versante terapeutico, approvati in costanza della seduta del 10 luglio 2007. Successivamente, con l'emanazione del Regolamento di funzionamento delle Commissioni consultive di AIFA (Deliberazione del Consiglio di Amministrazione del 18 dicembre 2009, n. 27, cui è seguita quella del 20 gennaio 2014), la CTS è stata chiamata ad esprimere pareri vincolanti sul posizionamento in terapia dei nuovi medicinali (*place in therapy*) e sul loro grado di innovatività, sia sul versante scientifico, che terapeutico. Di fatto, il concetto di innovazione di un farmaco è esteso e la sua valutazione più articolata. Per questo motivo l'Agenzia ha iniziato un lungo percorso, ancora non completato, di reingegnerizzazione dell'attività istruttoria delle Commissioni da parte degli uffici AIFA, delle modalità di partecipazione dei singoli componenti delle Commissioni alle decisioni e alla valutazione dell'innovatività, trovando una sintesi estrema nell'algoritmo dell'innovatività terapeutica. Gli algoritmi e la survey di valutazione dell'innovatività sono stati resi accessibili prioritariamente ed in via esclusiva ai componenti della CTS, del CPR e del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA; l'8 aprile 2013 AIFA ha avviato una consultazione pubblica, che ha fatto registrare 84 richieste di partecipazione.

L'algoritmo è stato completato e presentato alla CTS nella riunione del 3 marzo 2015. Attualmente è iniziata una fase di test dell'algoritmo su farmaci autorizzati o in corso di autorizzazione, a cui seguirà la successiva fase di messa in esercizio.
Al fine di garantire un accesso omogeneo su base territoriale dei farmaci innovativi, è rilevante segnalare l'accordo Stato-Regioni del 18 Novembre 2010 (G.U. n. 6 del 10 Gennaio 2011), il quale, oltre a richiamare il ruolo decisionale della CTS nell'attribuzione della qualifica di innovatività, prevede la pubblicazione da parte dell'Agenzia di un elenco di medicinali innovativi ed il loro inserimento immediato nei prontuari terapeutici ospedalieri regionali. L'accordo Stato-Regioni disciplina anche le modalità di gestione di eventuali difformità tra il parere vincolante della CTS e quello eventualmente comunicato da una Regione. La disciplina è stata ulteriormente ribadita ed estesa tramite il D.L. "Balduzzi" (articolo 10, commi 2-5, L. n. 189/2012). La L. 190/2014 (Legge di Stabilità 2015) l'AIFA predispone, a supporto del Ministero della salute e delle regioni, valutazioni di *Health Technology Assessment* con particolare riferimento ai farmaci innovativi. In conclusione, sebbene la connotazione di innovatività di un medicinale sia generale, essa trova una sua diversa declinazione sul piano giuridico se considerata ai sensi dell'accordo Stato-Regioni 18 novembre 2010, oppure in riferimento al piano definito dalla L. n. 222/2007 e ss.mm.ii. e dalla L. n. 135/2012 e ss.mm.ii. Come inizialmente riportato, la qualifica di medicinale innovativo implica l'applicazione di benefici economici fissati dalla legge (L. n. 222/2007 e ss.mm.ii. e L. n. 135/2012 e ss.mm.ii.), limitati nel tempo (in genere 36 mesi) e potenzialmente soggetti a rivalutazione a fronte dell'emergere di nuove evidenze scientifiche. Ogni medicinale che attualmente ha ricevuto, o aveva ricevuto, la qualifica di innovativo è inserito nell'elenco dei medicinali innovativi pubblicato da AIFA ai sensi dell'accordo Stato-Regioni 18 novembre 2010. Tuttavia, un medicinale innovativo, anche successivamente al termine che fissa la decadenza dei benefici economici, rimane comunque nell'elenco dei medicinali innovativi in base al citato accordo, a significare la sua permanenza prioritaria nei prontuari regionali, salvo diversa decisione della CTS. In tal modo si distinguono le esigenze di un rapido ingresso sul mercato di un medicinale innovativo (e di accesso per il paziente), senza vincoli di natura economica (ovvero all'interno di un fondo prefissato di finanziamento dell'innovatività – L. n. 222/2007 e ss.mm.ii. e L. n. 135/2012 e ss.mm.ii.) dalla prioritaria inclusione/permanenza all'interno dei prontuari terapeutici regionali, dipendenti dalla disponibilità o meno di nuovi medicinali più innovativi nel frattempo autorizzati.
Tale orientamento, evidenziato nell'elenco dei medicinali innovativi pubblicato nel rapporto OsMed 2012, è stato successivamente modificato dalla CTS, facendo coincidere la qualifica di medicinale innovativo ai fini dell'inclusione nel fondo dell'innovatività con l'obbligo dell'inserimento del medicinale nei prontuari terapeutici regionali http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/elenco-aggiornato-farmaci-innovativi). La tabella 1.8.1 fornisce l'elenco dei medicinali innovativi vigenti nell'anno 2014, aggiornato dalla CTS e la loro classificazione come dall'Intesa Stato-Regioni.

Tabella 1.8.1. Elenco dei farmaci innovativi nell'anno 2014 ai sensi dell'art. 1, comma 1 dell'accordo Stato-Regioni del 18 novembre 2010

ATC IV	Farmaco	Principio attivo	Classe	Innovazione terapeutica	Data decisione CTS	Data G.U. (data efficacia)	Data scadenza requisito
L01XC	YERVOY	Ipilimumab	H	Importante	30/10/2012	09/03/2013	08/03/2016
L02BX	ZYTIGA	Abiraterone	H	Potenziale	15/11/2012	06/04/2013	05/04/2016
M09AB	XIAPEX	Collagenasi di clostridium histolyticum	H	Potenziale	06/03/2013	14/03/2013	13/03/2016
L01XC	ADCETRIS	Brentuximab vedotin	H	Potenziale	02/12/2013	08/07/2014	07/07/2017
L01XC	PERJETA	Pertuzumab	H	Importante	02/12/2013	08/07/2014	07/07/2017
L04AX	REVLIMID	Lenalidomide	H	Potenziale	13/02/2014	30/09/2014	29/09/2017
J05AX	TIVICAY	Dolutegravir	H	Potenziale	10/03/2014	02/11/2014	01/11/2017
J04AK	SIRTURO	Bedaquilina	H	Potenziale	11/03/2014	01/10/2014	30/09/2017
L01XC	KADCYLA	Trastuzumab emtansine	H	Potenziale	07/04/2014	11/10/2014	10/10/2017
L01CD	ABRAXANE	Nab paclitaxel	H	Importante	07/04/2014	21/02/2015	20/02/2018
J05AB	SOVALDI	Sofosbuvir	A	Importante	15/05/2014	20/12/2014	19/12/2017
J05AE	XALKORI	Crizotinib	H	Potenziale	09/06/2014	11/04/2015	10/04/2018
J05AX	OLYSIO	Simeprevir	A	Potenziale	10/11/2014	24/02/2015	23/02/2018

Figura 1.8.1. Numero di farmaci innovativi per anno: confronto 2008-2014*



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

Figura 1.8.2. Distribuzione dei farmaci innovativi per I livello ATC nel periodo 2008-2014

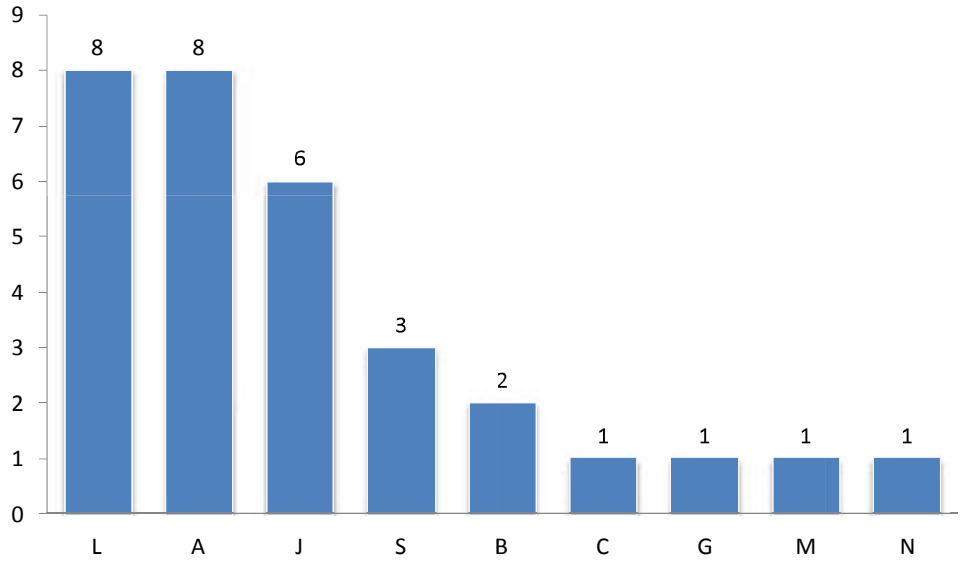
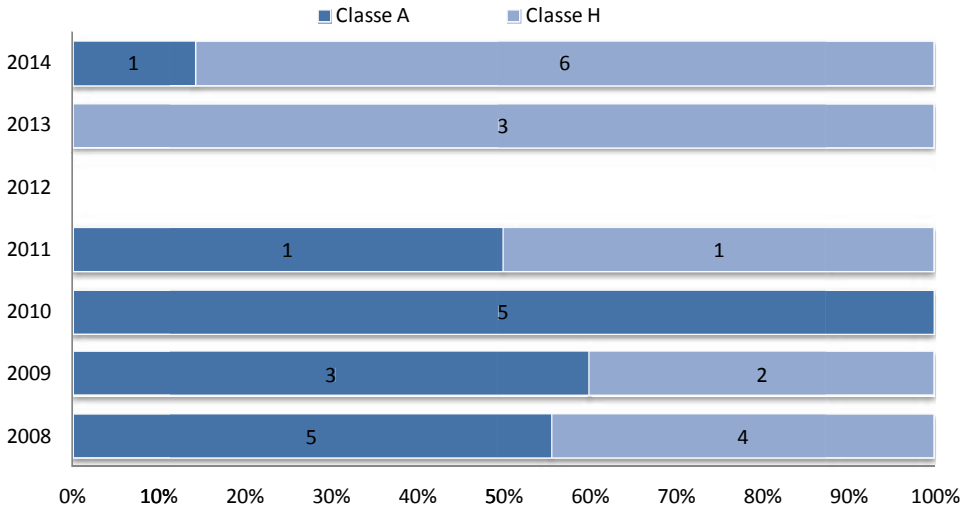


Figura 1.8.3. Distribuzione dei farmaci innovativi per classe di rimborsabilità nel periodo 2008-2014



1.9 Farmaci orfani

I farmaci "orfani" sono medicinali utilizzati per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento delle malattie rare. In Europa una malattia è considerata rara quando colpisce non più di 5 persone ogni 10.000 abitanti. Generalmente il farmaco "orfano", pur rispondendo alle esigenze di cura di una malattia, essendo destinato al trattamento di pochi pazienti, potrebbe richiedere investimenti in ricerca e sviluppo che potrebbero non essere remunerativi per il produttore. Per tale motivazione, i medicinali orfani sono esclusi dalle procedure di ripiano avviate in applicazione della disciplina di governo della spesa farmaceutica ospedaliera (art. 15, comma 8, lettere i e i-bis, della L. n. 135/2012, come modificato dall'art. 1, comma 228, della L. n. 147/2013).
Nel loro insieme, le malattie rare, circa settemila, rappresentano un problema sociale rilevante, coinvolgendo milioni di persone: solo in Europa le stime quantificano in oltre trenta milioni i pazienti affetti, in Italia sono stimati circa 2-3 milioni di casi.

La normativa europea

Le prime normative relative ai farmaci orfani sono state introdotte negli Stati Uniti nel 1983, con l'emanazione dell'*Orphan Drug Act*, dove per la prima volta si è presa coscienza della necessità di formulare una legge in materia di farmaci orfani.
Nell'Unione Europea la questione dei farmaci orfani è stata affrontata con il Regolamento CE n. 141/2000[2] e successivamente con il Regolamento CE n. 847/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'Unione Europea.[3]
Mediante questi regolamenti sono stati definiti i criteri e la procedura per la designazione di farmaco orfano, l'assegnazione di tale qualifica da parte del *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) dell'European Medicines Agency (EMA)*, gli incentivi e l'approvazione. L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un farmaco orfano avviene attraverso una procedura centralizzata. In alcuni casi, quando il farmaco in questione necessita di un'immissione sul mercato in tempi rapidi, ancor prima che gli studi necessari alla compilazione del dossier siano terminati, può essere concessa l'autorizzazione con approvazione condizionata (*under conditional approval*), la cui validità autorizzativa è annuale e rinnovabile annualmente.
Le condizioni per accedere alla procedura di autorizzazione condizionata sono essenzialmente le seguenti:

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

[2] Regolamento CE n. 141/2000
http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF
[3] Regolamento CE n. 847/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'Unione europea
http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:103:0005:0008:EN:PDF

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

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

La normativa italiana

Nel corso degli anni sono state emanate alcune norme volte a favorire l'accesso ai farmaci orfani. In particolare, come anticipato in premessa, la legge di stabilità ha previsto dei meccanismi di tutela di tipo economico dei titolari di medicinali orfani; in caso di sfondamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera a livello nazionale, l'AIFA, nel procedere al ripiano a carico delle aziende farmaceutiche, esclude i titolari di medicinali orfani per quanto di loro competenza sullo sfondamento nazionale, attribuendo tale onere a tutte le altre aziende titolari di medicinali coperti da brevetto in proporzione al proprio fatturato.
In applicazione della nuova disciplina (art. 15, comma 8, lettera i, e i-bis del D.L. n. 95/2012, convertito, con modificazioni, nella L. n. 135/2012, successivamente novellato dall'art. 1, comma 228, della L. n. 147/2013), il Consiglio di Amministrazione dell'AIFA (n.10 del 27 febbraio 2014) ha deliberato l'elenco dei medicinali orfani per il trattamento di malattie rare al 31 dicembre 2013 e i criteri utilizzati in attuazione della Legge. Infatti, sulla base di tale elenco, l'AIFA individua i medicinali orfani che avranno accesso ai benefici previsti dalla legge sulla spesa farmaceutica ospedaliera. L'elenco approvato dal CdA dell'AIFA è stato redatto sulla base dei seguenti criteri:

1. medicinali in possesso della qualifica di orfano ai sensi del regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999 - indipendentemente dal possesso dell'esclusività di mercato prevista ai sensi dell'art. 8 del medesimo regolamento - alla data del 31 dicembre 2013;
2. i medicinali di cui al punto 1 sono inseriti solo se in possesso di autorizzazione all' immissione in commercio (AIC) in Italia, ovvero sono esclusi:
    a. i medicinali orfani non rimborsati dal SSN e di cui alle lettere c) e c-bis) dell'articolo 8, comma 10, della L. n. 537/1993 e successive modificazioni;
    b. le confezioni di medicinali orfani con AIC rimborsati dal SSN, di cui alle lettere c) e c-bis) dell'articolo 8, comma 10, della L. n. 537/1993 e successive modificazioni;
    c. ogni medicinale o confezione di medicinale orfano in precedenza autorizzato/a che risulta al 31 dicembre 2013 sospeso/a o revocato/a;
    d. ogni medicinale che, pur essendo stato inizialmente inserito nel registro comunitario dei medicinali orfani ai sensi del regolamento (CE) n. 141/2000 del

Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999, abbia successivamente perso tale designazione, sia su richiesta del titolare dell'autorizzazione stessa, sia quando ad esito della rivalutazione da parte del COMP;

3. ogni medicinale che, ai sensi dell'art. 15, comma 8, lettera i-bis) del D.L. n. 95/2012, convertito, con modificazioni, nella L. n. 135/2012, successivamente novellato dall'art. 1, comma 228, della L. n. 147/2013 è inserito nell'elenco della circolare dell'Agenzia europea per i medicinali EMEA/7381/01/en del 30 marzo 2001, sempre che non risultino da escludere sulla base dei criteri descritti al precedente punto 2, dalla lettera a) alla d);
4. ogni medicinale con autorizzazione ad immissione in commercio in Italia esclusivamente per indicazioni terapeutiche finalizzate al trattamento di malattie o condizioni rare, inserite nel registro *Orphanet* (http://www.orpha.net/), anche se non inserito nel registro comunitario dei medicinali orfani ai sensi del regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999, ovvero sono esclusi:
   a. quelli che sono autorizzati anche per il trattamento di malattie o condizioni cliniche non rare;
   b. quelli che, pur essendo stati autorizzati per indicazioni relative al trattamento di malattie o condizioni cliniche esclusivamente rare, non abbiano al 31 dicembre 2013 avanzato istanza di accesso ai benefici previsti dalla legge nell'ambito delle procedure di governo della spesa farmaceutica, disposti dall'art.15, comma 8, lettera i) del D.L. n. 95/2012, convertito, con modificazioni, nella L. n. 135/2012, successivamente novellato dall'art.1, comma 228, della L. n. 147/2013.

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

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

Accesso alle terapie destinate alla cura delle malattie rare

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

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

Legge n. 648 del 1996

Tale norma consente l'erogazione di alcuni farmaci, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, per rispondere tempestivamente a condizioni patologiche (vedi tabella 1.9.1). L'inserimento dei farmaci all'interno dell'elenco 648 è condizionato dall'esistenza di uno dei seguenti requisiti:

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

L'inclusione viene effettuata dall'AIFA su richiesta documentata da parte di Associazioni dei malati, Società scientifiche, Aziende Sanitarie, Università o su indicazione della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA.
Con l'entrata in vigore della Legge n.79 del 2014, è previsto che anche in presenza di alternative terapeutiche fra i medicinali autorizzati è consentita l'erogazione attraverso il canale della Legge n. 648/96, previa valutazione dell'AIFA, di medicinali impiegati per una indicazione terapeutica differente da quella autorizzata, secondo i parametri di economicità ed appropriatezza. Uno dei medicinali orfani che ha infatti beneficiato di questa disposizione è il farmaco Adempas.

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

Il Fondo AIFA è dedicato per il 50% all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati, ma che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi e per il restante 50% del fondo alla ricerca sull'uso dei farmaci (i.e. studi clinici comparativi tra i medicinali tesi a dimostrare il valore terapeutico aggiuntivo, studi sull'appropriatezza e sull'informazione). Tale fondo è alimentato dal 5% delle spese

annuali per attività di promozione delle aziende farmaceutiche destinate ai medici (seminari, workshops, etc.) (art. 48 comma 19 lettera a, del D.L. n. 269/2003 convertito nella L. n. 326/2003).
In particolare, nel 2014, il Fondo per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, ammonta a circa 15,5 milioni di euro.

Per quanto riguarda l'acquisto dei farmaci sopra specificati, le istanze di accesso al fondo vengono inoltrate all'AIFA, tramite le Regioni, dai Centri di riferimento che hanno in cura i malati, o da strutture specialistiche individuate dalle Regioni, con la definizione della diagnosi e del piano terapeutico. Anche le istanze provenienti direttamente dai singoli Centri che riportano in copia-conoscenza la propria Regione possono essere ugualmente accolte dall'AIFA per tale accesso. La documentazione necessaria per la richiesta di accesso al fondo prevede l'invio di una richiesta formale, l'eventuale letteratura scientifica a supporto, una breve relazione clinica con piano terapeutico per ciascun paziente. La richiesta di finanziamento deve essere supportata dal dosaggio per ciclo, numero di cicli e costo unitario del medicinale. L'istanza viene valutata dalla Commissione consultiva Tecnico Scientifica dell'AIFA che esprime il parere, previa verifica dell'esistenza delle condizioni previste dalla legge. L'AIFA, a ricezione della documentazione giustificativa della spesa necessaria al trattamento del paziente, anticipata dall'Assessorato regionale alla Sanità richiedente, provvede al rimborso delle fatture già pagate al fine della copertura economica della spesa.
L'ammontare di spesa per i pazienti che nel 2014 hanno avuto accesso al fondo AIFA è di 239.895 euro (tabella 1.9.2).

Il restante 50% del fondo è dedicato alla ricerca indipendente sull'uso dei farmaci. L'AIFA è stata la prima Agenzia dei medicinali in Europa ad inserire fra i suoi compiti la promozione della ricerca indipendente sui farmaci rivolta a istituzioni pubbliche e non profit. L'esigenza nasce dal riconoscimento, sempre più frequentemente dibattuto all'interno del mondo scientifico internazionale, dell'importanza della ricerca indipendente in aree nelle quali, pur in presenza di ricadute di salute potenzialmente molto rilevanti, manca un sufficiente interesse di tipo commerciale. Nel corso del triennio 2005-2007 un'area dei bandi AIFA è stata dedicata alle malattie rare e ai farmaci orfani, al fine sia di effettuare studi di efficacia e sicurezza su tali farmaci, sia di migliorare l'assistenza di questo particolare subset di pazienti. In particolare le tematiche specifiche erano:

- valutazione del profilo beneficio/rischio dei farmaci orfani per malattie rare, approvati o designati dall'EMA.
- valutazione del profilo beneficio/rischio nei trattamenti *off-label* nelle malattie rare.

Il totale del finanziamento stanziato dall'AIFA per le malattie rare nel triennio è stato di oltre 13 milioni di euro.
È importante sottolineare che nel 2008 l'AIFA ha contribuito al bando sulle malattie rare effettuato dal Ministero della Salute, con un finanziamento pari a 3.000.000 euro per 12 studi.

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

Nonostante i notevoli progressi della medicina nella diagnosi e nella terapia di molte malattie, esistono ancora delle aree terapeutiche così dette di "nicchia" che si riferiscono a bisogni clinici insoddisfatti e che rappresentano per la medicina moderna contemporaneamente una sfida ed un obiettivo assistenziale.
E' proprio in questa posizione di nicchia che si inserisce il così detto "uso compassionevole dei medicinali", intendendo con questo termine, ai sensi dell'art. 83 comma 2 del Regolamento CE n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 Marzo 2004, attualmente vigente in ambito comunitario, "la messa a disposizione, per motivi umanitari, di un medicinale ad un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale, e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato. Il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'art. 6 del Regolamento o essere sottoposto a sperimentazione".
In Italia il D.M. 8/5/2003 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" rappresenta lo strumento normativo che stabilisce le procedure e le modalità di accesso a terapie farmacologiche sperimentali per il trattamento di patologie gravi, di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche. L'accesso al medicinale sperimentale prevede un'autorizzazione all'uso da parte del Comitato Etico nel cui ambito di competenza tale richiesta ha avuto origine, stante la preventiva dichiarata disponibilità dell'Azienda farmaceutica produttrice alla fornitura gratuita del medicinale. L'applicazione del decreto ha lo scopo di assicurare la possibilità di accesso a terapie farmacologiche innovative e ancora sperimentali, ai farmaci orfani per le malattie rare, in linea con gli scopi terapeutici e non sperimentali propri del D.M. 8/5/2003, per il trattamento di pazienti gravi, in pericolo di vita, oppure affetti da malattie rare laddove a giudizio del medico non esistano ulteriori valide opportunità terapeutiche.
Il recepimento delle linee guida dell'EMA sull'uso compassionevole dei medicinali "*Guideline on Compassionate use of Medicinal Products, pursuant to article 83 of Regulation* (EC) n. 726/2004", al momento in corso, è previsto con apposito Decreto del Ministero della Salute ai sensi dell'art. 158 comma 10 del D.L. 219/2006.

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

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

Tabella 1.9.1. Elenco dei farmaci orfani inseriti nella lista "classica" dei farmaci erogabili SSN in funzione della L. 648/96

Principio attivo	Indicazione terapeutica	Gazzetta Ufficiale
3,4 Diaminopiridina base	Trattamento sintomatico della sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS) negli adulti.	G.U. 31/01/12 n. 25
6-Mercaptopurina (6-MP)	Pazienti affetti da malattia di Crohn con indicazione al trattamento immunosoppressivo con azatioprina (pazienti steroido-dipendenti/resistenti/intolleranti), ma che abbiano sviluppato intolleranza a tale farmaco.	G.U. 27/12/11 n. 300
Afamelanotide	Trattamento della Protoporfiria Eritropoietica (EPP)	G.U. 15/05/10 n. 112 G.U. 16/05/12 n. 113 (proroga) G.U. 06/05/14 n. 103 (proroga)
Bosentan	Trattamento dell'ipertensione Polmonare Cronica Tromboembolica (IPCTE) inoperabile mediante intervento chirurgico di Endoarteriectomia Polmonare (EAP), IPCTE persistente dopo intervento chirurgico di EAP inefficace o recidiva di IPCTE dopo intervento chirurgico di EAP efficace ma non ripetibile	G.U. 28/02/13 n. 50
Ketoconazolo	Trattamento dei pazienti con Sindrome di Cushing.	G.U. 15/05/14 n. 111

Principio attivo	Indicazione terapeutica	Gazzetta Ufficiale
Cladribina (Litak)	- Mastocitosi sistemica aggressiva in terapia di prima linea o successiva; - Leucemia a mastcellule in terapia di prima linea o successiva.	G.U. 19/08/13 n. 193
Defibrotide (Defitelio)	Trattamento dei pazienti affetti da malattia veno-occlusiva epatica grave (VOD) in seguito a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.	G.U. 04/03/14 n. 52
D-penicillamina	Terapia del Morbo di Wilson	G.U. 20/06/11 n. 141
D-penicillamina	Terapia della cistinosi/cistinuria, in tutti i casi in cui si ritenga indispensabile l'impiego di tale farmaco, in alternativa o in associazione con altri presidi terapeutici compatibili.	G.U. 20/07/11 n. 167
Eculizumab (Soliris)	Trattamento dell'emolisi intravascolare dei pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che non abbiano ricevuto in precedenza trasfusioni.	G.U. 12/12/08 n. 290 G.U. 05/01/09 n. 3 (rettifica)
Eculizumab (Soliris)	Terapia della Sindrome Emolitica Uremica (SEU) atipica	G.U. 20/06/11 n. 141
Elosulfase alfa (Vimizim)	Terapia enzimatica sostitutiva (ERT) per il trattamento della mucopolisaccaridosi di tipo IV A (MPS IV A, Sindrome di Morquio A).	G.U. 27/06/14 n. 147
Idebenone	Trattamento della miocardiopatia nei pazienti affetti da Atassia di Friedreich.	G.U. 9/05/09 n. 106
Idrocortisone	Trattamento della sindrome degli spasmi infantili (sindrome di West)	G.U. 5/12/2013 n. 285
Idrossiurea	Trattamento di pazienti con beta talassemia non trasfusione-dipendente e con sindromi falcemiche che presentino una sintomatologia grave e/o invalidante	G.U. 9/06/06 n. 132
Interferone alfa ricombinante (2a e 2b)	Forme refrattarie della malattia di Behçet	G.U. 10/10/97 n. 237 G.U. 21/04/99 n. 92 (proroga)

Principio attivo	Indicazione terapeutica	Gazzetta Ufficiale
Lenalidomide (Revlimid)	Trattamento di pazienti con anemia trasfusione-dipendente, dovuta a sindromi mielodisplastiche (MDS) a rischio basso o intermedio-1, con delezione del 5q, associata ad altre anomalie cromosomiche, quando altre opzioni terapeutiche sono insufficienti o inadeguate.	G.U. 11/11/08 n. 264 G.U. 7/12/10 n. 286 (Proroga) G.U. 15/09/14 n. 214 (Modifica)
Mitotane (Lysodren)	Sindrome di Cushing grave (trattata con terapia radiante o in preparazione all'intervento chirurgico).	G.U. 05/09/00 n. 207
Rituximab	Trattamento di pazienti affetti da pemfigo grave e refrattario ai comuni trattamenti immunosoppressivi.	G.U. 7/12/12 n. 286
Rituximab	Trattamento della crioglobulinemia mista HCV-correlata refrattaria alla terapia antivirale, crioglobulinemia mista HCV-correlata con gravi manifestazioni sistemiche, crioglobulinemia HCV-negativa.	G.U. 6/05/14 n. 103
Tetrabenazina	Trattamento dei pazienti adulti con Sindrome di Gilles de la Tourette.	G.U. 18/4/14 n. 91
Tetraidrobiopterina	Iperfenilalaninemia da carenza congenita di 6-piruvoiltetraidropterina-sintetasi.	G.U. 02/12/98 n. 282
Tiopronina	Cistinuria in associazione all'alcalinizzazione delle urine.	G.U. 06/04/01 n. 81
Trientine dicloridrato	Trattamento del Morbo di Wilson per i pazienti per i quali la D-penicillamina sia inefficace, insufficientemen-te efficace, non tollerata o controindicata.	G.U. 03/11/99 n. 258 G.U. 09/05/08 n. 108 (modifica) G.U. 20/07/11 n. 167 (modifica)
Zinco solfato	Morbo di Wilson in pazienti non candidabili o non rispondenti al trattamento con zinco acetato.	G.U. 10/03/00 n. 58 G.U. 23/04/08 n. 96 (modifica) G.U. 03/05/08 n. 103 (errata corrige)

Tabella 1.9.2. Numero di pazienti che hanno avuto accesso al fondo AIFA e relativa spesa per l'anno 2014

Principio Attivo Specialità	Indicazione terapeutica	N. Pazienti	N. Fiale/Conf.	€
Ivacaftor /Kalydeco	Kalydeco è indicato per il trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno una mutazione G551D nel gene CFTR.	2	6 conf.	115.714,26 + IVA
Pomalidomide/Imnovid	Imnovid, in associazione con desametasone, è indicato nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia.	2	6 conf.	57.372 + IVA

Tabella 1.9.3. Farmaci Orfani richiesti ai sensi del D.M. 8/5/2003 anno 2014

Principio attivo	Indicazione terapeutica	Azienda farmaceutica	N. pazienti inseriti nel programma	Stato regolatorio del medicinale
Everolimus Votubia ®	Atrocitoma subependimale a cellule giganti (SEGA) associato a scerosi tuberosa (TSC)	Novartis	35	Programma di uso compassionevole iniziato nel 2012. Medicinale in attesa di AIC anche in Italia.
Nintedanib Ovef ®	IPF	Boehringer-Ingelheim pharmaceuticals	18	Programma di uso compassionevole iniziato nel 2014. Medicinale in attesa di AIC anche in Italia.
Ivacaftor Kalydeco ®	Trattamento della fibrosi cistica in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno una mutazione di gating non-G551D nel gene CFTR	Vertex	8	Programma di uso compassionevole iniziato e chiuso nel 2014.
Lenvatinib	Trattamento del carcinoma differenziato della tiroide progressivo, refrattario allo iodio radioattivo	EISAI	10	Programma di uso compassionevole iniziato nel 2014, ancora in corso. Medicinale in valutazione presso l'EMA.
Midostaurin (PKC412)	Trattamento della mastocitosi	Novartis	14	Medicinale in sperimentazione clinica.
Ponatinib	Leucemia mieloide cronica in fase cronica, accelerata e blastica resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quail il successivo	Ariad	74	Autorizzazione centralizzata europea il 7/1/2013 EMA/199822/2013. Inserimento del medicinale Iclusig®, Ponatinib, all'interno

	trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quail è stata identificata la mutazion T315I Leucemia Linfoblastica Acuta con cromosoma Ph+ resistenti o intolleranti a dasatinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I			degli elenchi di cui alla Legge n. 648, limitatamente alle forme che esprimono la mutazione T315I con determina AIFA del 14 Febbraio 2014 pubblicata in G.U. n. 52 del 4/3/2014 Programma di uso compassionevole chiuso al 31/12/2014 a seguito di pubblicazione della determina AIFA del 10/12/2014, pubblicata in G.U. n. 286, di autorizzazione all'immissione in commercio in Italia N. 1413/2014 Esclusione del medicinale Iclusig® dalle liste di cui alla Legge n. 648 con Determina AIFA del 21/1/2015 pubblicata in G.U. n. 29 del 5/2/2015

Tabella 1.9.4 Medicinali richiesti ai sensi del D.M. 8/5/2003, anni 2012-2014, destinati al trattamento di malattie considerate rare, ma senza qualifica di medicinale orfano

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

Tabella 1.9.5. Quadro sinottico dei principali requisiti per accedere al farmaco orfano sulla base delle diverse normative vigenti

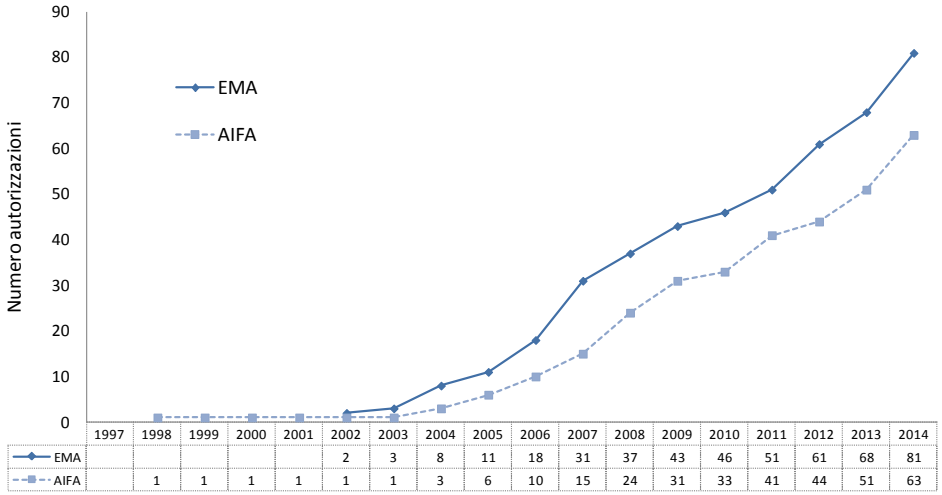
Requisito	Legge 648/96	Legge 326/2003	D.M. 8 maggio 2003	Legge 94/98
Mancanza di valida alternativa terapeutica	SI	Non esplicitato	SI	SI
Consenso informato del paziente	SI	Non esplicitato	SI	SI
Documentazione scientifica a supporto	Risultati studi di fase II (per farmaci in sperimentazione)	Relazione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

La spesa e il consumo per i farmaci orfani in Italia

Il 2014 è stato un anno record per l'Agenzia Europea quanto a farmaci ad uso umano autorizzati: 82, di cui almeno la metà a base di molecole di nuova entità chimica e ben 17 per il trattamento di malattie rare. E' stata approvata la prima cura per la distrofia muscolare di Duchenne (Translarna, a base di ataluren) e la prima per la protoporfiria eritropoietica (Scenesse, a base di afamelanotide), una malattia genetica rara che comporta intolleranza alla luce. Le aree terapeutiche verso le quali i farmaci orfani sono maggiormente studiati e concentrati sono l'area oncologica in primis, seguita dall'area metabolica –comprendente le terapie enzimatiche sostitutive- e del sistema nervoso centrale.
In particolare, in Italia sul totale degli 81 farmaci orfani autorizzati fino al 31 dicembre 2014 dall'EMA, l'AIFA ne ha approvati 63. Di quelli ancora non disponibili sul territorio

nazionale, alcuni non hanno concluso l'iter di approvazione, di altri non sono state presentate le relative domande di negoziazione della rimborsabilità e del prezzo da parte delle rispettive aziende farmaceutiche; altri ancora sono comunque accessibili tramite ulteriori canali che l'Agenzia Italiana del Farmaco mette a disposizione dei pazienti.

Figura 1.9.1. Confronto farmaci autorizzati EMA ed approvati AIFA



	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
EMA						2	3	8	11	18	31	37	43	46	51	61	68	81
AIFA		1	1	1	1	1	1	3	6	10	15	24	31	33	41	44	51	63

Medicinali orfani autorizzati EMA	81	Inc %
Medicinali orfani autorizzati AIFA	63	78%
Medicinali in attesa della fascia Cnn	7	9%
Nessuna domanda di P&R	6	7%
Medicinali distribuiti con altri canali (L.648, Fondo 5%)	5	6%

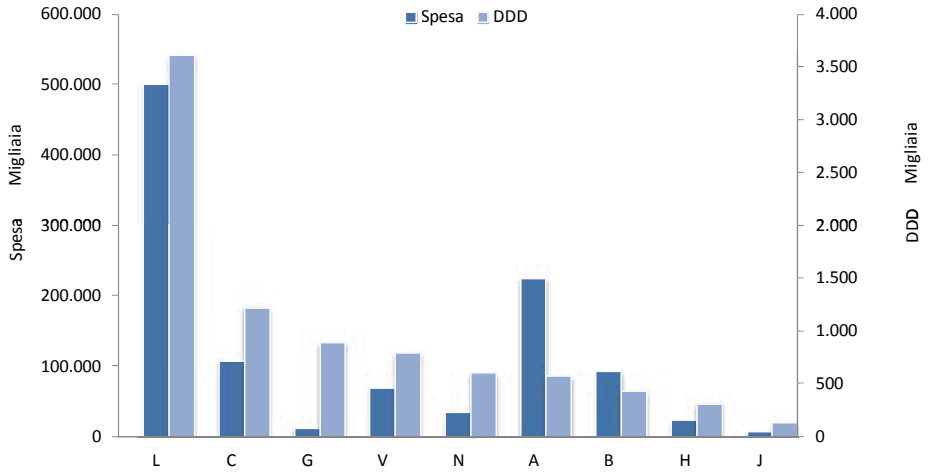
I dati di spesa e consumo di seguito mostrati, sono stati elaborati per l'anno 2013 e 2014 sulla base della nuova classificazione approvata dal CdA dell'AIFA (delibera n. 10 del 27 febbraio 2014), la quale include anche i medicinali orfani in fascia di non rimborsabilità SSN, e pertanto tali dati non sono confrontabili con quelli degli anni precedenti.
La spesa dei farmaci orfani, comprensiva dell'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche e dell'erogazione in regime di assistenza convenzionata, è stata nell'anno 2014 oltre 1 miliardo di euro, corrispondente al 5,3% della spesa farmaceutica. Per quanto riguarda i consumi misurati in DDD, il loro consumo nel 2014 è stato pari a 8,5 milioni di DDD. Il 47% della spesa ha riguardato gli agenti antineoplastici e immuno-modulatori, seguito dai farmaci dell'apparato gastro-intestinale e metabolismo (21%) e del sistema cardiovascolare (10%). Il 42% del consumo di questi farmaci è assorbito dagli agenti antineoplastici ed immuno-modulatori, seguito dai farmaci del sistema cardiovascolare (14%) e farmaci del sistema genito-urinario (10%) (tabella 1.9.6 e figura 1.9.1).

Tabella 1.9.6. Trend di spesa e consumo per i farmaci orfani, anni 2009-2014*

ANNO	2009	2010	2011	2012	2013*	2014*
Spesa farmaci orfani	507 (Mln)	657 (Mln)	800 (Mln)	671 (Mln)	917 (Mln)	1.060 (Mln)
Incidenza % farmaci orfani sulla spesa farmaceutica	2,7%	3,5%	4,2%	3,5%	4,67	5,31
Consumo (DDD) farmaci orfani	5,3 (Mln)	6,6 (Mln)	7,5 (Mln)	5,9 (Mln)	7,5 (Mln)	8,5 (Mln)
Incidenza % farmaci orfani sul consumo	0,02%	0,03%	0,03%	0,02%	0,03	0,03

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

Figura 1.9.2. Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia per I livello ATC, anno 2014



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

I primi cinque principi attivi con maggiore impatto di spesa sono: la lenalidomide (14%), il bosentan (9%), l'eculizumab (7%), il deferasirox (6%) e il nilotinib (6%), che insieme rappresentano il 41,2% della spesa totale dei farmaci orfani. Mentre, per quanto riguarda i consumi, quasi la metà (48,6%) delle DDD erogate è rappresentato dall'insieme dei seguenti principi attivi: bosentan (13%), lenalidomide (11%), sildenafil (10%), deferasirox (9%) e anagrelide (6%).

1.10 Governo della spesa farmaceutica

Il governo della spesa farmaceutica consiste nell'insieme di azioni finalizzate ad adeguare, anche in via provvisoria, la spesa sostenuta dal SSN per l'erogazione di medicinali, al livello di risorse finanziarie disponibili (per es. programmate). Questo fine è di particolare rilevanza per la *mission* dell'Agenzia, in quanto il governo della spesa farmaceutica è il processo che "*garantisce l'equilibrio economico di sistema attraverso il rispetto dei tetti di spesa farmaceutica programmati*".
In generale, ogni azione di delimitazione degli ambiti di uso appropriato e rimborsato di un medicinale, oppure ogni azione di contenimento della spesa regionale (per es. prezzo aggiudicato dalla gara inferiore a quello corrente), concorre alla regolazione del livello di spesa complessivo. In questi casi, l'attività del CPR e della CTS di AIFA si configura, implicitamente, come uno strumento di governo della spesa farmaceutica nel momento in cui l'Agenzia contratta con l'azienda farmaceutica il prezzo a carico del SSN e definisce le indicazioni terapeutiche rimborsate. Le Regioni e/o le loro aziende sanitarie intervengono, a loro volta, nel governo della spesa nel momento in cui fissano il prezzo finale di acquisto di un medicinale e lo utilizzano in modo più o meno appropriato.
Il governo della spesa farmaceutica nazionale si avvale essenzialmente di quattro strumenti articolati in modo coerente all'interno della cornice normativa definita dalla L. n. 222/2007 e ss.mm.ii. e della recente L. n. 135/2012 e ss.mm.ii.: fissazione dei tetti della spesa farmaceutica territoriale ed ospedaliera, monitoraggio della spesa farmaceutica, attribuzione dei *budget* ad ogni azienda titolare di AIC, procedimenti di ripiano degli sfondamenti tramite *pay-back* a beneficio delle Regioni.
Il tetto della spesa farmaceutica territoriale 2014 è stato fissato all'11,35% del fabbisogno sanitario nazionale (art. 15, comma 3, L. n. 135/2012 e ss.mm.ii.), corrispondente alla somma della spesa farmaceutica convenzionata, comprensiva di ogni compartecipazione a carico degli assistiti (con l'esclusione degli importi corrisposti dal cittadino per l'acquisto di farmaci ad un prezzo diverso dal prezzo massimo di rimborso stabilito dall'AIFA, in base a quanto previsto dall'art. 11, comma 9 L. n. 122/2010 e ss.mm.ii.), e della spesa per medicinali di classe A erogati in distribuzione diretta, inclusa la distribuzione per conto e la distribuzione in dimissione ospedaliera, che deve rimanere a livello nazionale entro la soglia massima di 12.078 milioni di euro. La relativa spesa è calcolata al netto di ogni importo versato dalle aziende farmaceutiche in attuazione di procedimenti di legge.
Il monitoraggio della spesa farmaceutica territoriale 2014, al netto dei *pay-back* versati dalle Aziende farmaceutiche alle Regioni ha evidenziato una spesa di 12.217 milioni di euro, con un avanzo complessivo di -182,2 milioni di euro rispetto al livello di finanziamento programmato pari a 12.402 milioni di euro (tetto di spesa programmata

fissata all'11,35% del FSN). La spesa farmaceutica territoriale risulta in aumento rispetto alla spesa dell'anno precedente (12.128 milioni di euro ad invarianza di composizione della spesa in corrispondenza dell'attuale tetto). Le Regioni che hanno sfondato il tetto dell'11,35% della spesa farmaceutica territoriale sono in ordine decrescente di sfondamento: Sardegna, Puglia, Calabria, Lazio, Campania, Abruzzo, Sicilia, Marche e Molise.

A seguito dello sfondamento di 49,8 milioni di euro, del tetto della spesa farmaceutica territoriale nell'anno 2013, AIFA ha definito tramite la determina AIFA del 30 ottobre 2014 (G.U. n. 254 del 31/10/2014- "Ripiano dello sfondamento del tetto del 11,35% della spesa farmaceutica territoriale 2013, ai sensi della legge n. 222/2007 e ss.mm.ii."), il ripiano a carico delle aziende farmaceutiche è stato attribuito nella misura di 23,5 milioni di euro (a cui si aggiungono 20,6 milioni di euro di ripiano di sfondamenti di tetti di prodotto soggetti a verifica al 31-12-2013). Inoltre, è stato definito il ripiano a carico dei farmacisti e dei grossisti per un importo di 5,6 milioni di euro, acquisito tramite l'incremento dello sconto da Determinazione AIFA 9 febbraio 2007, per i soli farmaci erogati a carico del SSN in regime di dispensazione convenzionale, che passa temporaneamente dallo 0,64% allo 0,74% sul prezzo di vendita al pubblico comprensivo dell'IVA (fino al 1° maggio 2015). Tali procedimenti sono attualmente oggetto di contenzioso amministrativo.

Nella tabella 1.10.1 sono mostrati l'andamento dei principali parametri di governo della spesa farmaceutica territoriale negli ultimi quattro anni ed il *budget* provvisorio attribuito per il 2015.

Tabella 1.10.1. Principali parametri di governo della spesa farmaceutica territoriale nel periodo 2011-2015

Territoriale	2011	2012	2013	2014	2015***
Tetto	13,30%	13,10%	11,35%	11,35%	11,35%
Budget aziendali*	13.950,7	13.358,8	12,184,7	12.108,8	ND
% var mercato rispetto all'anno precedente**	1,33%	5,19%	-0,88%	2,49%	ND
Variazione assoluta da Budget**	182,6	685,0	-106,6	296,7	ND
Fondo innovatività	98,2	75,1	18,9	109,1	ND
Spesa innovativi	0,4	23,8	63,9	34,7****	ND
Spesa da tetto	14.005,8	13.069,9	12.127,6	12.216,69	ND
Inc% su FSN	13,18%	12,20%	11,40%	11,18%	ND
Risorse non allocate	-127,4	-968,7	0,0	-185,2	ND
Sfondamento del tetto	0,0	0,0	49,8	0,0	ND

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

* comprensivo dei fondi aggiuntivi

** al netto dei fondi aggiuntivi

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

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

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

A seguito dello sfondamento di 773,2 milioni di euro, del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera nell'anno 2013, AIFA ha definito tramite la determina AIFA del 30 ottobre 2014 (G.U. n. 254 del 31/10/2014- "Ripiano dello sfondamento del tetto del 3,5% della spesa farmaceutica ospedaliera 2013, ai sensi della legge n. 135/2012 e ss.mm.ii."), il ripiano a carico delle aziende farmaceutiche è stato attribuito nella misura di 368,9 milioni di euro, pari al 50% dello sfondamento complessivo. Tali procedimenti sono attualmente oggetto di contenzioso amministrativo.

In definitiva, date le novità normative introdotte nel 2014, il finanziamento della spesa farmaceutica ospedaliera per l'anno 2014 deve rimanere all'interno di 3.824,4 milioni di euro (tabella 1.10.2).

Tabella 1.10.2. Principali parametri di governo della spesa farmaceutica ospedaliera nel periodo 2010-2014

Ospedaliera	2011	2012	2013	2014	2015***
Tetto	2,40%	2,40%	3,50%	3,50%	3,50%
Budget aziendali*			4.460,8	4.178,6	ND
% var mercato rispetto all'anno precedente**			-17,6%	-8,65%	ND
Variazione assoluta da Budget**			-736,2	-353,1	ND
Fondo innovatività			153,2	107,8	ND
Spesa innovativi			60,8	83,8	ND
Spesa da tetto	4.979,6	5.170,6	4.497,6	4.874,2	ND
Inc% su FSN	4,69%	4,82%	4,23%	4,46%	ND
Risorse non allocate	0,0	0,0	0,0	0	ND
Sfondamento del tetto	2.429,2	2.598,7	773,2	1049,8	ND

Nota: dati in milioni di euro, tranne quando diversamente indicato; la composizione del tetto dal 2013 è stata modificata; ND=dato non disponibile
* comprensivo dei fondi aggiuntivi
** al netto dei fondi aggiuntivi
*** dati suscettibili di modificazione, da Budget provvisorio

Il monitoraggio della spesa farmaceutica ospedaliera 2014 ha evidenziato una spesa di 4.909,2 milioni di euro, con un disavanzo complessivo di +1.084,8 milioni di euro rispetto al livello di finanziamento programmato fissato al 3,5% del FSN (3.824,4 milioni di euro). La spesa farmaceutica ospedaliera risulta in crescita rispetto all'anno precedente. Quasi tutte le Regioni hanno sfondato il tetto del 3,5% della spesa farmaceutica ospedaliera 2014, tranne la Valle D'Aosta, con incidenze rispetto al FSN variabili tra il massimo della Toscana (5,4% sul finanziamento regionale) ed il minimo della P.A. di Trento (3,6%). Nella tabella 1.10.2 sono mostrati l'andamento dei principali parametri di governo della spesa farmaceutica ospedaliera negli ultimi quattro anni ed il *budget* provvisorio attribuito per il 2014.

1.11 Piani di rientro dal deficit sanitario delle Regioni

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

coerenza con quanto programmato dal Piano Sanitario Nazionale, sia le iniziative necessarie alla contrazione del disavanzo.

Lo *standard* dimensionale del disavanzo sanitario strutturale è stato fissato pari al 5% del finanziamento ordinario e delle maggiori entrate proprie sanitarie (Patto per la Salute 2010-2012 e L. 23 dicembre 2009 n. 191 – Legge Finanziaria 2010 – e ss.mm.ii.); lo *standard* può essere anche inferiore al 5% nel caso in cui gli automatismi fiscali o altre risorse non garantiscano la copertura del disavanzo. La Regione che raggiunga o superi tale *standard* è tenuta ad elaborare, con l'ausilio di AIFA e dell'AGENAS, un piano di rientro della durata non superiore a tre anni. Il Consiglio dei Ministri, successivamente alla valutazione da parte della Struttura Tecnica di Monitoraggio e della Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato e le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, accerta l'adeguatezza del piano. In caso di valutazione positiva, esso diventa immediatamente efficace; in caso contrario, è previsto che il Consiglio dei Ministri nomini il Presidente della Regione Commissario *ad acta*, il quale provvederà entro i trenta giorni successivi alla elaborazione del piano ed alla sua applicazione. Tali atti sono imprescindibili per l'ottenimento da parte delle Regioni dell'accesso al maggior finanziamento. Le Regioni sono affiancate durante il percorso di rientro dal Ministero della Salute, che, di concerto con il Ministero dell'Economia e delle Finanze, monitora l'applicazione del piano ed esprime un parere preventivo sui provvedimenti regionali inclusi nel piano stesso. La verifica dell'attuazione del piano di rientro avviene con periodicità trimestrale ed annuale, ferma restando la possibilità di ulteriori verifiche. AIFA elabora e fornisce il proprio parere sui provvedimenti delle Regioni in piano di rientro relativi all'assistenza farmaceutica territoriale ed ospedaliera.

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

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

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

Le Regioni che ad oggi risultano in piano di rientro sono Abruzzo (siglato il 6 Marzo 2007), Calabria (siglato il 17 Dicembre 2009), Campania (siglato il 13 Marzo 2007), Lazio (siglato il 28 Febbraio 2007), Molise (siglato il 27 Marzo 2007), Piemonte (siglato il 29 luglio 2010),

Puglia (siglato il 29 novembre 2010) e Sicilia (siglato il 31 Luglio 2007) (Fonte: Ministero della Salute).

Figura 1.11.1. Trend 2007-2014 del consumo in regime di assistenza convenzionata: confronto tra le Regioni in equilibrio economico e quelle in piano di rientro (PdR)

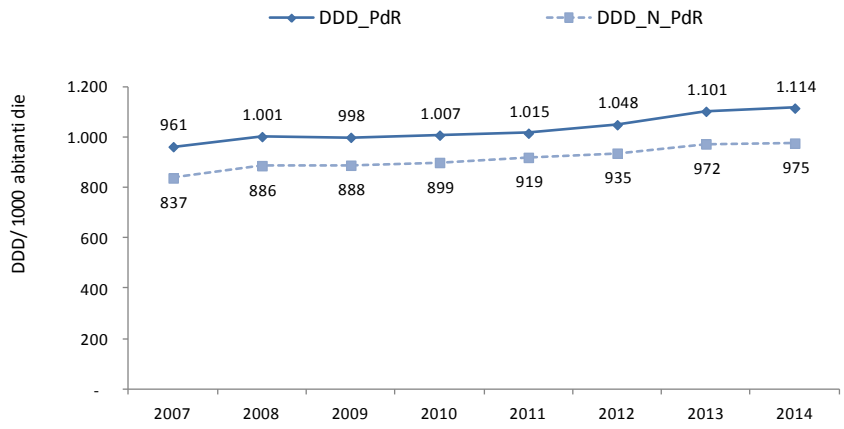


Figura 1.11.2. Trend 2011-2014 del consumo dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto tra le Regioni in equilibrio economico e quelle in piano di rientro (PdR)

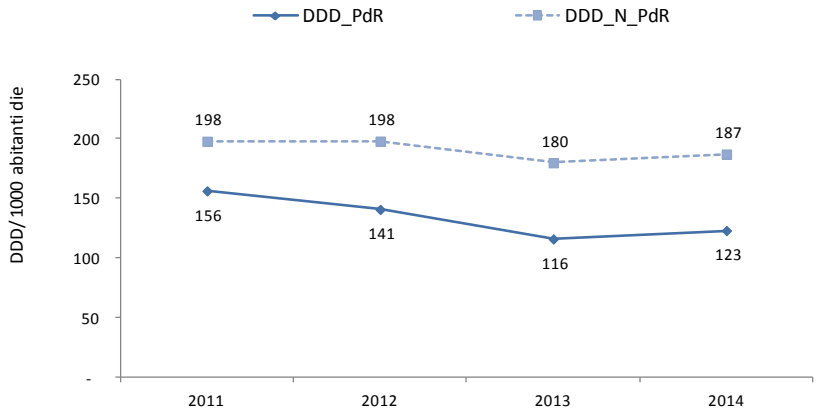


Figura 1.11.3. Trend 2007-2014 della spesa in regime di assistenza convenzionata: confronto tra le Regioni in equilibrio economico e quelle in piano di rientro (PdR)

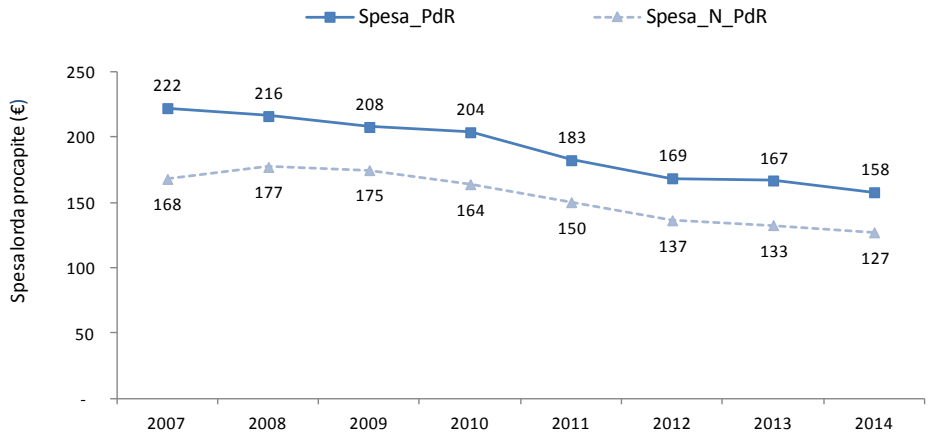
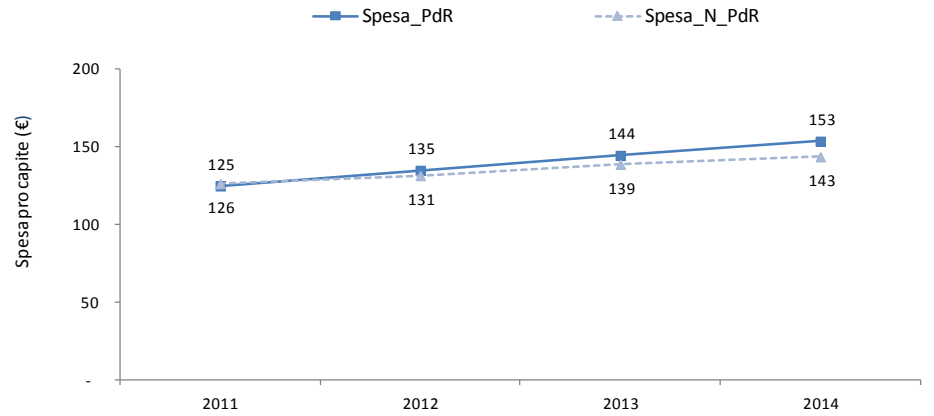


Figura 1.11.4. Trend 2011-2014 della spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto tra le Regioni in equilibrio economico e quelle in piano di rientro (PdR)



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

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

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

A riguardo, il rapporto OsMed presenta i risultati di un'attività di monitoraggio dei provvedimenti di regolamentazione dell'assistenza farmaceutica nelle singole Regioni, avviata dal 2012. Il monitoraggio dei provvedimenti regionali di regolamentazione dell'assistenza farmaceutica offre un quadro sintetico delle diverse strategie di intervento adottate a livello regionale. Nelle tabelle 1.11.1 e 1.11.2 sono mostrati il numero di delibere e/o ogni altro atto legislativo regionale emanate nel corso del 2014, classificate all'interno delle principali aree di intervento della Regione rispettivamente nel contesto dell'assistenza farmaceutica territoriale ed ospedaliera. Nella lettura dei risultati contenuti nelle tabelle è opportuno considerare che la circostanza per cui una Regione risultasse priva di provvedimenti (o non risultassero in una specifica categoria) non deve essere interpretata come priva di una qualche disciplina in merito, in quanto eventualmente emanata negli anni precedenti.

Per quanto concerne l'assistenza farmaceutica territoriale (tabella 1.11.1), il numero maggiore di provvedimenti riguarda il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva e le iniziative di efficientamento organizzativo della distribuzione dei medicinali: nel corso del 2014 sono stati emanati ben 97 provvedimenti e altri (14) già in vigore dagli anni precedenti. I provvedimenti adottati in tal senso si vanno ad aggiungere a quelli adottati nell'anno precedente e tuttora vigenti. Due Regioni in particolare, Liguria e Lazio, hanno dedicato ampio spazio al tema utilizzando forme normative snelle come Note e Determine.

Per l'assistenza ospedaliera anche quest'anno l'attenzione delle Regioni è stata orientata prevalentemente all'individuazione e/o all'aggiornamento dei centri di riferimento abilitati alla prescrizione di medicinali autorizzati dall'AIFA con tale vincolo (109 provvedimenti). Il Lazio è la Regione ad aver emanato il maggior numero di provvedimenti (49) con tale scopo, attraverso forme normative quali Determine e Note. L'utilizzazione di forme normative snelle ha permesso di emanare un maggior numero di provvedimenti specifici per questa categoria in modo da assicurare un monitoraggio più puntuale ed quindi più efficace.

È stato registrato un aumento generale di nuovi provvedimenti anche per tutte le altre categorie; in particolare da segnalare la Regione Puglia e la P.A. di Bolzano che nel 2014 si sono attivate per il "Monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva nello specifico di medicinali autorizzati dall'AIFA in combinazione con procedure di *pay-by-result*, *risk-sharing*, *cost-sharing* e rispetto dei vincoli da parte dei centri prescrittori".

Di seguito si riportano brevemente i risultati per ciascuna area di intervento distintamente per l'assistenza farmaceutica territoriale e quella ospedaliera.

Assistenza farmaceutica territoriale

Le modalità d'intervento adottate dalle Regioni nel settore dell'assistenza territoriale sono state classificate i sette categorie:

1. Promozione dell'uso e della prescrizione di medicinali a brevetto scaduto

L'incentivazione dell'uso dei farmaci a brevetto scaduto si conferma una delle strategie maggiormente utilizzate dalle Regioni per ridurre o contenere la spesa dei farmaci di classe A. Il numero dei provvedimenti che afferiscono a questa categoria è in costante aumento: in particolare per il 2014 risultano ben 42 provvedimenti che si aggiungono ai 17 relativi agli anni precedenti e tuttora in vigore. Tutte le Regioni hanno emanato almeno un provvedimento che ricade in questa fattispecie; si segnala la Regione Lazio che nel corso del 2014 ha disposto l'entrata in vigore di ben 20 provvedimenti di questo tipo.

2.Monitoraggio appropriatezza prescrittiva

Il tema dell'appropriatezza prescrittiva e dei criteri per assicurarla è in discussione presso tutti i tavoli nazionali e regionali che riguardano l'assistenza farmaceutica. Non sorprende quindi l'incremento che si è registrato nell'ambito di questa categoria, con ben 97 provvedimenti che si sommano ai 14 già in vigore dagli anni precedenti (2012 e 2013). Anche in questo caso è la Regione Lazio, con 55 provvedimenti emanati nel corso del 2014, ad aver fatto il maggiore ricorso a questo strumento. Tale numerosità è spiegata anche dal tipo di strumento normativo utilizzato dalla Regione: la "nota di Giunta regionale", un provvedimento più snello rispetto alla decretazione di Giunta o commissariale, che ha permesso alla Regione di emanare provvedimenti in modo veloce e puntuale, contemperando le esigenze di tempestività nel contenimento della spesa con il rispetto delle procedure e degli strumenti legislativi previsti.
Alcune Regioni hanno invece adottato forme normative più complesse, come Decreti di Giunta Regionale, includendo i provvedimenti relativi al monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva all'interno di Linee Guida per la gestione del Servizio sanitario regionale, nei Patti Aziendali con i Medici di medicina generale, o negli Obiettivi di Salute e di programmazione economico finanziaria per i direttori generali delle Aziende Sanitarie e d Ospedaliere.
Spesso questa categoria ricade anche nell'ambito di provvedimenti che fanno capo ad altre categorie come ad esempio quella della "Promozione dell'uso e della prescrizione di medicinali a brevetto scaduto" o quella delle "Iniziative di promozione e potenziamento della distribuzione diretta e per conto.

3. Iniziative di promozione e potenziamento della distribuzione diretta e per conto

Gli interventi afferenti a tale categoria riguardano principalmente la definizione della modalità distributiva della distribuzione per conto, la ridefinizione degli oneri a favore delle farmacie convenzionate, l'Integrazione dell'accordo con le associazioni sindacali delle farmacie convenzionate per l'acquisto e la distribuzione di medicinali. In alcuni casi sono stati assunti provvedimenti relativi a farmaci specifici. Generalmente questi accordi sono di tipo triennale o biennale e in ogni caso, sono soggetti più di altre categorie a semplici proroghe, non alterando la forma contrattuale a cui si è pervenuti.
Anche per tale categoria si registra un aumento dei provvedimenti regionali emanati rispetto all'anno precedente; nel 2014 sono stati emanati 36 provvedimenti che si aggiungono a quelli già in vigore dagli anni precedenti (14 provvedimenti).

4. Sviluppo Linee guida d'indirizzo dell'attività prescrittiva

In questa categoria rientrano le indicazioni fornite dalle Regioni, sia di carattere generale come quelle relative all'"Aggiornamento del Prontuario terapeutico regionale", che specifiche per farmaco o area terapeutica; ad esempio, la Regione ha emanato un Decreto Commissariale ad oggetto le "Disposizioni in merito all'erogazione a carico del bilancio regionale di farmaci "*off-label*" e farmaci di fascia C e C-bis per pazienti affetti da malattie rare"; la Regione Puglia, ai fini del contenimento della spesa e della appropriatezza prescrittiva, ha attivato un Protocollo per l'uso appropriato dell'Albumina. I 30 provvedimenti assunti nel corso del 2014 vanno ad aggiungersi ai 14 dell'anno precedente tuttora in vigore.

5. Iniziative di Efficientamento organizzativo del monitoraggio della spesa e dei consumi farmaceutici

Le iniziative afferenti a questa categoria spesso sono associate o si trovano all'interno della normativa più vasta che afferisce all'assistenza farmaceutica territoriale nella sua totalità, ad esempio, nelle "Direttive per l'erogazione in DPC, di medicinali agli assistiti".
Sono più che raddoppiate le iniziative appartenenti a questa categoria: ben 53 nel 2014, rispetto alle 20 del 2013, soprattutto per la presenza dei provvedimenti della regione Lazio e della Liguria, rispettivamente 28 e 14. Sono ancora in vigore (8) i provvedimenti emanati nel 2013. Anche quest'anno la regione Toscana, partendo dal "Monitoraggio appropriatezza prescrittiva" ha poi sviluppato le "Linee guida di indirizzo dell'attività prescrittiva" e "Iniziative di Efficientamento organizzativo del monitoraggio della spesa e dei consumi farmaceutici".

6. Iniziative di Efficientamento organizzativo della distribuzione dei medicinali

Anche in questo caso si tratta di iniziative spesso associate a normative afferenti ad altre categorie. Infatti, spesso nel provvedimento inerente a questa categoria ricade anche quello relativo alle "Iniziative di promozione e potenziamento della distribuzione diretta e

per conto", così è stato per la Regione Sicilia, Calabria, Molise e Abruzzo; mentre l'Umbria e la Liguria hanno associato a questa categoria sia il "Monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva" che le "Iniziative di Efficientamento organizzativo del monitoraggio della spesa e dei consumi farmaceutici". La Regione Lazio anche in questo caso si è distinta per il numero dei provvedimenti 47 su un totale di 71, adottati attraverso strumenti normativi come la "Determine e Note".

7. Misure di compartecipazione a carico del cittadino sulla spesa farmaceutica

In questa categoria prevalgono i provvedimenti relativi alla compartecipazione alla spesa da parte del cittadino emanati nel corso del 2012 e del 2013 e che sono tuttora in vigore. Infatti, nessuna delle Regioni che ha introdotto il ticket come misura di contenimento della spesa farmaceutica è intervenuta per revocarli; sono stati, invece, adottati nel 2014 interventi per ridefinire i termini di compartecipazione, aggiornando l'elenco dei farmaci correlati al codice di esenzione o rimodulando i livelli di compartecipazione. Sono solo due i nuovi provvedimenti adottati nel corso del 2014, entrambi della Regione Campania: in particolare sono stati emanati due Decreti commissariali aventi ad oggetto la "Rimodulazione delle misure regionali di compartecipazione alla spesa sanitaria" che entreranno, però, in vigore nel 2015.

Assistenza farmaceutica ospedaliera

Le principali aree d'intervento individuate nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera sono le seguenti:

1. Attività di revisione/aggiornamento del Prontuario Terapeutico Regionale

Come già evidenziato lo scorso anno, la revisione del Prontuario Terapeutico Regionale è considerata oramai un'attività di routine: nel 2014 quasi tutte le Regioni hanno, infatti, aggiornato con uno o più provvedimenti i prontuari terapeutici, con cadenza annuale o semestrale. In alcune Regioni risulta ancora in vigore il Prontuario adottato nell'anno precedente. In alcuni casi poi la Regione ha ritenuto di intervenire per singoli farmaci. I provvedimenti adottati nel 2014 sono stati complessivamente 53 e 10 sono quelli in vigore dal 2013. Le Regioni con il maggior numero di provvedimenti emanati sono la Liguria e l'Emilia Romagna, rispettivamente con 13 e 12 provvedimenti. Entrambe le Regioni sono intervenute nel corso dell'anno 2014 per singoli farmaci, anche sulla base delle indicazioni di AIFA.

2. Individuazione/aggiornamento dei Centri di riferimento abilitati alla prescrizione di medicinali autorizzati dall'AIFA con tale vincolo

I provvedimenti appartenenti a tale categoria hanno l'obiettivo di indicare Centri specialistici ad hoc abilitati alla prescrizione per i farmaci sottoposti a registro di

monitoraggio, o farmaci di nuova immissione. Sono state utilizzate forme normative snelle come Determine e Note.
L'attività normativa di individuazione dei Centri di riferimento per alcuni categorie di farmaci si è concretizzata nel corso del 2014 in 109 provvedimenti, in aumento rispetto all'anno precedente; nel 2013 erano stati 59 e di questi 17 sono ancora in vigore nel 2014. La Regione Lazio, seguita dalla Sardegna e dalla Liguria, ha dato il maggior contributo all'incremento dei provvedimenti di questa fattispecie.

3. Sviluppo linee guida di indirizzo dell'attività prescrittiva

Anche nell'ambito dell'assistenza ospedaliera, la normativa relativa all'attività prescrittiva è trasversale rispetto alle altre attività di intervento individuate. Il numero dei nuovi provvedimenti è in leggero aumento e sono stati 25 a cui si aggiungono quelli (18) in vigore dallo scorso anno.
Analizzando la normativa anche quest'anno all'interno dei provvedimenti si possono trovare indicazioni per l'aggiornamento del Prontuario Terapeutico Regionale, per l'individuazione e l'assegnazione degli obiettivi alle Aziende Sanitarie, l'emanazione di Linee di indirizzo della Rete Oncologica Regionale, l'approvazione di Linee di indirizzo per la prescrizione dei farmaci per l'Epatite C o la costituzione di gruppi di lavoro per le Cure palliative e la terapia del dolore.

4. Iniziative di centralizzazione e/o efficientamento dell'acquisto di medicinali

Un numero sempre crescente di Regioni si avvale della centralizzazione degli acquisti al fine di contenere la spesa farmaceutica ospedaliera. Anche negli obiettivi dei direttori generali il tema dell'efficientamento è sempre più presente. Questo orientamento si è tradotto anche in accordi tra Regioni e aziende farmaceutiche per la determinazione di un prezzo massimo di riferimento per l'acquisto di alcune categorie di farmaci di nuova immissione. Il numero dei provvedimenti che contengono questa categoria è salito a 27 a cui si aggiungono quelli (8) ancora in vigore dagli anni scorsi.

5. Razionalizzazione della prescrizione e dell'utilizzazione di medicinali biosimilari, oncologici e oncoematologici ad alto costo

L'uso dei farmaci biosimilari in ambito ospedaliero si sta ormai affermando come una delle principali strategie finalizzate al contenimento della spesa farmaceutica. Per promuovere l'utilizzo di questi farmaci, molte Regioni hanno emanato Direttive vincolanti stabilendo particolari modalità di erogazione, come ad esempio il riferimento a Centri prescrittori, o l'indicazione di utilizzare nei pazienti naïve sempre i biosimilari in luogo dei farmaci biologici originatori. I provvedimenti sono aumentati in misura significativa: 34 nuovi provvedimenti che si aggiungono ai 9 già in vigore lo scorso anno.

6. Monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva nello specifico di medicinali autorizzati dall'AIFA in combinazione con procedure di payment by result, risk-sharing, cost-sharing e rispetto dei vincoli da parte dei centri prescrittori

Relativamente al monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva dei medicinali autorizzati in combinazione con accordi di rimborsabilità condizionata, la Regione Puglia e la Provincia Autonoma di Trento sono intervenute per la prima volta nel 2014. In generale si registra un forte incremento di questa categoria: a livello nazionale, sono stati 36 i provvedimenti riconducibili a tale categoria che si aggiungono agli 8 in vigore dagli anni precedenti.

Tabella 1.11.1. Provvedimenti regionali di regolamentazione dell'assistenza farmaceutica territoriale

Regione	Promozione dell'uso e della prescrizione di medicinali a brevetto scaduto	Monitoraggio appropriatezza prescrittiva	Promozione e potenziamento della DD e DPC	Linee guida di indirizzo dell'attività prescrittiva	Efficientamento organizzativo del monitoraggio della spesa e dei consumi farmaceutici	Efficientamento organizzativo della distribuzione dei medicinali	Misure di compartecipazione a carico del cittadino sulla spesa farmaceutica
Piemonte	2	2	2(+1)				
Valle D'Aosta	1	1	(1)	1			
Lombardia	1	1	1			1	
P.A. Bolzano	(1)	1	(3)		1(+1)	1(+1)	(1)
P.A. Trento		3	6	8	1	(2)	
Veneto	2(+4)	3(+4)	(1)	1(+4)	1(+4)		
Friuli V.G.	1	3	3	4	1	1	
Liguria	3	13	3	2	14	13	
Emilia R.	2	1	1	1			
Toscana	1	1		1	1		(1)
Umbria	(1)	1	(1)	1	1	1	
Marche	1(+1)	3(+2)	1(+1)	1	1(+2)	2	
Lazio	20	55	14	8	28	47	
Abruzzo	3	3	1	1	2	1	
Molise	(3)	(3)	(2)			(1)	
Campania	(2)	(2)		(2)			2(+2)
Puglia	1	2(+1)	2(+3)	2(+1)	1	2	
Basilicata	1	1	(1)	(1)	1		(1)
Calabria	2(+2)	3(+2)	(1)	(3)		(1)	
Sicilia	1(+2)	2(+1)	1	1	(1)	1	
Sardegna	(1)		1(+2)				
Italia (provv.2014)	**42**	**97**	**36**	**30**	**53**	**71**	**2**
Italia (provv. in vigore dal 2013)	(17)	(14)	(15)	(14)	(8)	(4)	(5)

Nota: Tra parentesi vengono riportati i provvedimenti in vigore dal 2013

Tabella 1.11.2. Provvedimenti regionali di regolamentazione dell'assistenza farmaceutica ospedaliera

Regioni	Attività di revisione/aggiornamento del PTR	Individuazione/aggiornamento dei centri di riferimento abilitati alla prescrizione di medicinali autorizzati con tale vincolo	Sviluppo linee guida di indirizzo dell'attività prescrittiva	Iniziative di centralizzazione e/o efficientamento dell'acquisto di medicinali	Razionalizzazione della prescrizione e dell'utilizzazione di medicinali biosimilari, oncologici ed oncoematologici ad alto costo	Monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva di medicinali autorizzati con procedure di rimborso condizionato e rispetto dei vincoli da parte dei centri prescrittori
Piemonte	1(+1)	(1)	1	1	1	
Valle D'Aosta	1		1			
Lombardia		(1)		(1)		(1)
P.A. Bolzano	(2)	1		1		1(+1)
P.A. Trento	5	8		(2)		5
Veneto	(1)	(1)	1(+7)	3	2(+3)	(1)
Friuli V.G.		1	1	1	2	2
Liguria	13	12	3	13	14	12
Emilia R.	12	3(+1)	8	3	8(+1)	4
Toscana			1		1	
Umbria	5	4		2	(1)	(1)
Marche	1(+2)	1	3	1(+1)	1(+1)	1(+1)
Lazio	7	49				
Abruzzo						
Molise	1	3				
Campania	(2)	(2)	(2)		(2)	(2)
Puglia	2	3(+7)	3(+5)	(3)	2(+1)	8
Basilicata	3		2	1	1	2
Calabria	1	4(+4)	1(+4)	1	1	1(+1)
Sicilia	(1)	1			1	
Sardegna	1(+1)	19		(1)		
Italia (provv.2014)	**53**	**109**	**25**	**27**	**34**	**36**
Italia (provv. in vigore dal 2013)	(10)	(17)	(18)	(8)	(9)	(8)

Nota: Tra parentesi vengono riportati i provvedimenti in vigore dal 2013

1.12 Impiego dei farmaci in età pediatrica

Regolamento pediatrico

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

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

Prima del suddetto regolamento alcuni studi pubblicati avevano evidenziato che più del 50% dei farmaci impiegati nei bambini non erano stati studiati in questa popolazione, esponendo gli stessi a notevoli rischi per la salute nonché ad una minore efficacia a causa di un dosaggio non adeguato.
Con il Regolamento Pediatrico nel 2007 è stato istituito presso l'EMA, il Comitato Pediatrico (*Paediatric Committee-PDCO*), un comitato scientifico multidisciplinare le cui principali responsabilità sono quelle di valutare e approvare:

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

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

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

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

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

Il Regolamento Pediatrico ha introdotto anche un mix di premi ed incentivi per le aziende farmaceutiche sia per i farmaci coperti da brevetto che per quelli a brevetto scaduto, nell'intento di stimolare così la ricerca e lo sviluppo di farmaci per uso pediatrico.
Per tutti i nuovi farmaci (coperti da brevetto) autorizzati negli Stati Membri dell'UE che riportino nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) i dati sull'impiego nella popolazione pediatrica (risultati degli studi clinici specifici per questa popolazione), viene concessa l'estensione di sei mesi del certificato di protezione complementare (SPC)*;* per i farmaci orfani il periodo di copertura brevettuale viene esteso di due anni (da 10 a 12 anni).
I farmaci già autorizzati che non godono di una copertura brevettuale ma che sono stati sviluppati specificatamente per l'impiego in età pediatrica possono ricevere una specifica "Autorizzazione all'immissione in commercio per Uso Pediatrico" (*Paediatric-Use Marketing Authorisation-PUMA*) e come incentivo viene garantita una copertura brevettuale di 10 anni per l'indicazione pediatrica.
Infine, la normativa prevede che gli *Scientific Advices* aventi per oggetto i farmaci pediatrici vengano forniti dall'Agenzia Regolatoria a titolo gratuito.

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

Utilizzo dei farmaci in età pediatrica nel 2014

Per l'analisi dell'utilizzo dei farmaci in età pediatrica (<18 anni) sono stati utilizzati i dati provenienti da 36 ASL e 5 Regioni (vedi sezione 3.6), distribuite tra nord, centro e sud Italia, a cui afferisce una popolazione di quasi 30 milioni di assistibili.
Nell'anno 2014 la fascia di età che ha fatto registrare i maggiori consumi è quella dai 3 ai 5 anni con 71,1 DDD/1000 abitanti die. In generale, è stata osservata un maggiore utilizzo per i maschi rispetto alle femmine, ad eccezione della fascia d'età 14-17 anni (tabella 1.12.1).
Le categorie maggiormente utilizzate sono state quelle dei farmaci dell'apparato respiratorio (45,0%) e dei farmaci antimicrobici generali per uso sistemico (24,4%) (figura 1.12.1). I primi tre principi attivi a maggior consumo appartengono infatti a queste due categorie di farmaci: beclometasone, amoxicillina/acido clavulanico e salbutamolo (tabella 1.12.2). Nella lista dei primi 20 principi attivi per consumo oltre la metà appartengono alla categoria dell'apparato respiratorio (11 principi attivi) e degli antimicrobici (5 principi attivi). Non si evidenziano differenze rilevanti nella distribuzione dei consumi per I livello di ATC per genere, ad eccezione della categoria dei farmaci del sistema genito-urinario (figura 1.12.2) che presenta un maggior uso nelle femmine rispetto ai maschi.

Tabella 1.12.1. Distribuzione per età e sesso dei consumi in età pediatrica nel 2014 (DDD/1.000 ab die)

Fascia di età	DDD/1000 ab die		
	Maschi	Femmine	Totale
0-2	51,2	42,0	46,7
3-5	75,6	66,3	71,1
6-10	58,1	48,4	53,4
11-13	59,3	49,7	54,7
14-17	69,3	70,9	70,1

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

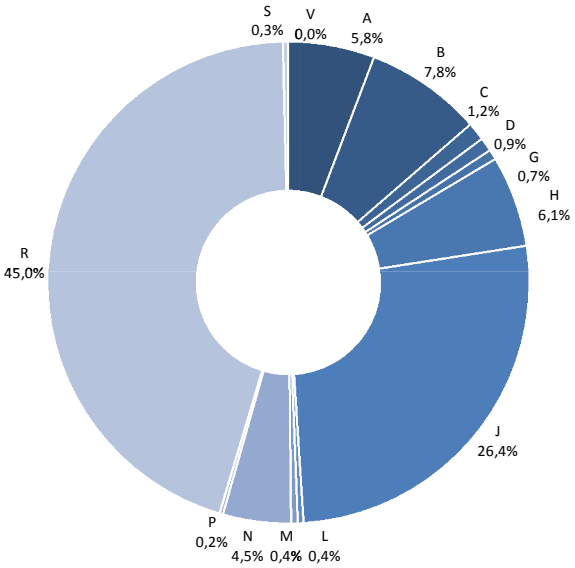


Figura 1.12.2. Distribuzione dei consumi per I livello di ATC e genere

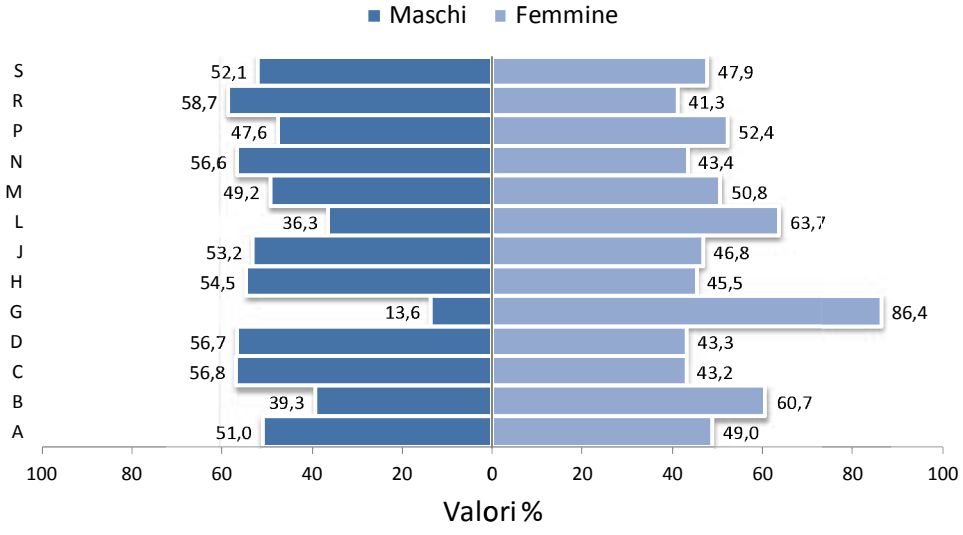


Tabella 1.12.2. Primi venti principi attivi per consumo in età pediatrica nel 2014

ATC I liv.	Molecola	Consumi (DDD)	Inc. % consumo pediatrico*	Consumi (%)**	
				Maschi	Femmine
R	Beclometasone	10.388.771	10,7%	54,5%	45,5%
J	Amoxicillina/acido clavulanico	10.052.330	2,4%	53,8%	46,2%
R	Salbutamolo	5.211.983	6,9%	61,6%	38,4%
B	Acido folico	4.954.162	0,4%	36,3%	63,7%
R	Cetirizina	4.521.275	6,9%	59,5%	40,5%
R	Budesonide	3.349.131	15,6%	57,5%	42,5%
J	Claritromicina	3.151.619	5,3%	54,2%	45,8%
J	Amoxicillina	2.857.767	5,8%	52,3%	47,7%
R	Salbutamolo/ipratropio	2.330.344	6,8%	55,3%	44,7%
R	Montelukast	2.160.360	4,6%	65,0%	35,0%
J	Azitromicina	2.051.478	6,8%	53,3%	46,7%
H	Betametasone	1.984.780	3,0%	57,0%	43,0%
R	Flunisolide	1.760.325	6,5%	55,3%	44,7%
J	Cefixima	1.648.770	7,2%	51,3%	48,7%
R	Fluticasone	1.582.213	6,9%	63,3%	36,7%
R	Salmeterolo/fluticasone	1.353.870	1,0%	67,0%	33,0%
R	Levocetirizina	1.229.540	4,5%	63,4%	36,6%
N	Acido valproico	1.033.475	2,0%	59,3%	40,7%
R	Desloratadina	951.780	2,4%	62,3%	37,7%
H	Prednisone	863.351	0,6%	56,6%	43,4%

*calcolato sul totale dei consumi della molecola
**calcolato rispetto al totale dei consumi in età pediatrica

SEZIONE 2

STRUMENTI DI GOVERNO DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

2.1 Note AIFA per l'uso appropriato dei farmaci

Le Note AIFA, che definiscono la rimborsabilità di alcuni medicinali, rappresentano lo strumento regolatorio volto a garantire un uso appropriato dei medicinali, indirizzando l'attività prescrittiva dei medici sulla base delle migliori prove di efficacia presenti in letteratura. La revisione periodica delle Note rende tale strumento più rispondente alle nuove evidenze scientifiche e, soprattutto, flessibile alle necessità della pratica medica quotidiana sul territorio nazionale.
Le modifiche sono dirette ad una gestione più semplice e diretta del paziente da parte del medico, ad una migliore corrispondenza tra indicazioni di provata efficacia e quelle cui è ammesso il rimborso a totale carico del SSN e alla prevenzione dell'uso improprio o del rischio significativo solo per uno o più gruppi di popolazione. Nel corso del 2014 la CTS ha deliberato la modifica della Nota 39 e della Nota 13 relative, rispettivamente, alla prescrizione dell'ormone della crescita e dei trattamenti farmacologici per le dislipidemie. Di seguito vengono descritte le principali novità (per una descrizione più approfondita delle Note si rimanda al testo pubblicato in Gazzetta Ufficiale e disponibile sul sito *on line* dell'Agenzia):

Nota 39 – somatotropina: con Determina del 19 giugno 2014, n. 616 (G.U. Serie Generale n. 154 del 05-7-2014), il testo della nota 39 è stato modificato soprattutto relativamente ai criteri per l'accertamento diagnostico e alle limitazioni all'uso per alcune condizioni morbose. Pertanto la prescrizione a carico del SSN avviene su diagnosi e PT di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS individuati dalle Regioni, limitatamente alle seguenti condizioni:

- Primi due anni di vita: tale riferimento temporale è introdotto nella modifica della Nota al fine di chiarire e circoscrivere il periodo dell'età neonatale a cui si faceva riferimento nella precedente versione della Nota stessa. In questa fase di sviluppo, la versione aggiornata della Nota stabilisce che non è necessario praticare i test farmacologici se la RMI dimostra una anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo o/e della neuroipofisi in un bambino con decelerazione della velocità di crescita o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia
- Età evolutiva: è stata confermata la prescrivibilità per le condizioni di "bassa statura da deficit di GH" definito da parametri clinico-auxologici e/o di laboratorio che sono stati aggiornati in base alle recenti evidenze di letteratura. In particolare, relativamente ai parametri di laboratorio, è stato abbassato il cut-off di GH sotto test farmacologici a <8µg/L (rispetto al valore di <10 µg/L della precedente versione) in considerazione della recente letteratura scientifica che ha valutato l'introduzione del nuovo standard 98/574. Le altre condizioni in cui è ammesso il trattamento con rGH in età pediatrica sono state confermate per quanto riguarda la sindrome di Turner, il deficit di statura nell'insufficienza renale cronica, la sindrome di Prader Willi (in cui sono state aggiornate le condizioni cliniche da tenere in considerazione) ed è stata introdotta l'alterata funzione del gene SHOX, geneticamente dimostrata. Riguardo i soggetti nati piccoli per l'età gestazionale (SGA Small for Gestational Age) sono stati modificati criteri e

modalità di rimborsabilità, abrogando, per questa specifica categoria, la necessità di autorizzazione da parte della Commissione Regionale.

- Età di transizione: tra le patologie in cui non è più indicata la terapia con GH al raggiungimento della statura definitiva è stata inserita l'alterata funzione del gene SHOX. Sono state inoltre definite le condizioni in cui è consentita la prosecuzione di terapia con rGH nei soggetti con sindrome di Prader Willi (presenza di 3 deficit ipofisari e risposta del GH<4,1 µg/L al test GHRH + arginina dopo almeno un mese di sospensione della terapia con rGH).
- Età adulta: è stata introdotta la valutazione del BMI e la sua relazione con la valutazione delle risposte del GH ai test di stimolo; in particolare, tra i criteri indicazione individuati per la prosecuzione della terapia sono dettagliati i livelli di picco di GH considerati inadeguati dopo stimoli alternativi (tali valori sono riconosciuti pari a <9 µg/L, o <4 µg /L per i pazienti obesi, dopo test GHRH+arginina). Nelle indicazioni alla terapia sono stati inclusi i deficit congeniti di GH da causa genetica dimostrata e sono state dettagliate alcune patologie ipofisarie.

Nella sessione relativa alla "sorveglianza" è ribadito che l'Istituto Superiore di Sanità si fa carico della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita in collaborazione con le Commissioni Regionali, identificate dalle singole Regioni, preposte alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH a livello locale. La compilazione del Registro da parte dei Centri prescrittori è necessaria ed indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte del Servizio Sanitario Nazionale.

Nota 13 - statine, ezetimibe, omega 3, gemfibrozil e fibrati: la modifica alla Nota, intervenuta con la Determina del 19 Giugno 2014, n. 617 (G.U. n. 156 del 8-7-2014), fornisce chiarificazioni in merito alla classificazione in base al livello di rischio e inserisce la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti per il trattamento delle dislipidemie e per la prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti di età superiore ai 65 anni.
Nel dettaglio, le modifiche riguardano le seguenti voci:

- "Classificazione in base al livello di rischio": è chiaramente specificato che i pazienti con risk score ≤ 1% per CVD fatale a 10 anni (secondo la carta del rischio allegata alla Nota) sono considerati a rischio basso; il trattamento di tali pazienti consiste nella modifica dello stile di vita. I pazienti con risk score > 1% e < 4 % sono da considerare a rischio medio; per tali pazienti è indicata la modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi prima di prendere in esame il trattamento farmacologico. I pazienti con risk score pari a 4-5% sono considerati a rischio moderato.
- "Particolari categorie di pazienti": in accordo alle raccomandazioni delle linee guida, in considerazione dei risultati dello studio PROSPER, nonché delle metanalisi in cui è stata valutata l'efficacia delle statine nei pazienti anziani, il trattamento con farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con età >65 anni con aumentato rischio cardiovascolare è da considerarsi rimborsabile dal SSN. La rimborsabilità si intende estesa, in prevenzione primaria, fino agli 80 anni. Oltre tale età, invece, non esistono evidenze sufficienti a sostegno dell'opportunità del

trattamento. La Nota precisa inoltre che, nei pazienti con età >65 anni ma con evidenza di malattia coronarica, vascolare o diabete mellito la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti è a carico del SSN per definizione, dovendosi considerare questi pazienti in prevenzione secondaria.

A livello nazionale, la spesa pro capite farmaceutica territoriale (i.e. spesa per medicinali di fascia A erogati in regime di convenzionata o in distribuzione diretta e per conto) relativa ai medicinali inclusi nelle Note AIFA risulta di 62,1 euro, in decrescita rispetto al 2013 del -2,4%, nonostante un incremento dei consumi del +1,3% (Tabella 2.1.1). Complessivamente, la quota di spesa relativa ai farmaci con Nota erogati in distribuzione diretta e per conto sul totale è pari al 22%. Le Note 1-48 e 13 risultano associate ai più elevati livelli di consumo (in termini di DDD ogni 1.000 abitanti die) e di spesa territoriale; inoltre, in entrambi i casi si registra un andamento tendenziale crescente dei consumi rispetto al 2013.
In Tabella 2.1.2 sono mostrati la spesa e i consumi relativi ai medicinali soggetti a Nota AIFA nelle singole Regioni.

Tabella 2.1.1 Spesa e consumi territoriali 2014 di farmaci di classe A-SSN con Nota AIFA

Note AIFA	Spesa Territoriale pro capite	Δ% 14-13	% Spesa DD/DPC	DDD/1000 ab. die*	Δ% 14-13
01-48 esomeprazolo, lansoprazolo, misoprostolo, omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, anti-H2	15,8	6,9	0,4	77,7	8,0
02 ac. chenourso-desossicolico, ac. taurourso-desossicolico, ac. urso-desossicolico	0,7	1,8	1,5	2,1	2,5
04 gabapentin, pregabalin, duloxetina	4,3	4,2	4,5	4,5	3,5
08 levocarnitina	0,0	-6,5	53,7	<0,05	-14,2
11 calcio folinato	0,0	-13,1	5,8	<0,05	-13,2
13 atorvastatina, bezafibrato, ezetimibe, fenofibrato, fluvastatina, gemfibrozil, lovastatina, omega polienoici, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina+ezetimibe	14,6	1,7	0,5	73,3	4,2
13/94 omega polienoici	2,0	-31,9	0,2	3,5	-21,0
15 albumina umana	0,3	-6,3	26,0	<0,05	-6,3
28 medrossiprogesterone, megestrolo	0,1	-8,2	4,5	0,1	-8,2
31 diidrocodeina, diidrocodeina+acido benzoico, levodropropizina	0,0	-4,5	5,3	<0,05	-5,5
36 testosterone	0,0	-11,5	30,5	<0,05	-15,5
39 somatropina	1,6	-2,2	89,3	<0,05	-21,2
40 lanreotide, octreotide	1,2	-1,4	94,6	<0,05	-58,0
41 calcitonina	0,0	-92,6		<0,05	-92,5
42 acido clodronico, acido etidronico	0,0	-9,9	0,5	<0,05	-11,2
51 buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina	0,1	-84,9	2,0	0,5	-89,2
55 antibiotici iniettabili per uso extra-ospedaliero	1,9	-0,8	95,8	<0,05	-9,6
56 aztreonam, imipenem+cilastatina, rifabutina, teicoplanina	0,5	-10,7	1,9	0,1	-7,9
65 glatiramer, interferoni beta-1a e beta-1b ricombinanti, fingolimod	0,2	-5,9	22,4	<0,05	-13,4
66 fans non selettivi, coxib	5,9	3,2	100,0	<0,05	52,1
74 follitropina alfa da dna ricombinante, follitropina beta da dna ricombinante, lutropina, menotropina, urofollitropina	3,4	-2,9	0,1	20,6	-3,1
75 alprostadil	1,5	-4,1	81,8	<0,05	-28,8
79 acido alendronico, acido alendronico+colecalciferolo, acido ibandronico, acido risedronico, bazedoxifene, ormone paratiroideo, raloxifene, ranelato di stronzio, teriparatide,	0,0	47,9	6,4	<0,05	69,1
82 montelukast, zafirlukast	3,7	-15,8	15,3	10,6	-7,7
83 carbomer	0,5	-15,3	0,4	2,1	-0,5
84 aciclovir, brivudina, famciclovir, valaciclovir	0,0	4,5	0,6	0,3	6,1
85 donepezil, galantamina, memantina, rivastigmina	0,6	-0,2	9,1	0,2	0,2
87 ossibutinina	1,2	-29,1	84,8	0,4	-15,7
88 cortisonici per uso topico	0,0	6,7	0,8	0,1	7,2
89 antistaminici	0,1	-1,1	1,1	1,9	-0,3
90 metilnaltrexone	1,2	1,7	1,4	10,6	2,1
91 febuxostat	0,0	-18,6	72,9	<0,05	-29,9
92 benzilpenicillina benzatinica	0,5	20,2	0,1	1,0	31,7
93 midalozam oromucosale	0,0	29,9	55,4		
Totale	**62,1**	**-2,4**	**22,0**	**209,8**	**1,3**

DD/DPC= distribuzione diretta e per conto di fascia A °E' stata utilizzata la lista delle Note in vigore da novembre 2007 *le DDD sono relative solamente ai consumi in regime di assistenza convenzionata

Tabella 2.1.2. Distribuzione regionale di spesa e consumo territoriale 2014 di farmaci di classe A-SSN con Nota AIFA (popolazione pesata)

Regione	Spesa territoriale pro capite	Δ% 14-13	% Spesa DD/DPC	DDD/1000 ab. die*	Δ% 14-13
Piemonte	53,9	-1,0	22,8	13,9	0,8
Valle d'aosta	54,9	1,2	24,6	0,4	1,8
Lombardia	54,6	-3,6	18,1	29,6	3,1
P.A .Bolzano	44,7	3,1	31,9	1,0	3,7
P.A. Trento	48,6	-0,7	21,7	1,5	2,7
Veneto	54,4	-3,3	23,2	15,3	0,1
Friuli VG	54,7	-1,0	23,5	4,1	0,2
Liguria	55,7	-3,0	23,0	5,7	-1,0
Emilia R.	47,8	-3,0	25,7	12,6	-1,2
Toscana	52,0	-1,8	35,2	11,2	1,1
Umbria	54,0	-3,7	24,6	2,9	-0,1
Marche	62,9	1,2	23,8	5,5	3,2
Lazio	75,7	-3,0	19,2	23,8	2,8
Abruzzo	64,0	0,4	23,1	4,6	2,8
Molise	64,8	5,6	23,2	1,1	4,1
Campania	73,5	1,8	20,9	21,7	6,3
Puglia	78,7	1,4	20,7	17,3	3,5
Basilicata	59,2	0,2	24,5	2,0	3,8
Calabria	76,9	0,5	19,0	8,4	1,4
Sicilia	68,3	-12,9	18,7	19,9	-7,5
Sardegna	87,6	0,2	26,6	7,4	2,7
Italia	62,1	-2,4	22,0	209,8	1,3

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

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

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

2.2 Piani Terapeutici per l'ottimizzazione della prescrizione

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

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

I Piani Terapeutici hanno una duplice valenza: sia di indirizzo e autorizzazione alla prescrizione per il medico di medicina generale, sia di strumento di controllo di medicinali caratterizzati da diverse criticità per le Aziende sanitarie, per le implicazioni assistenziali ed economiche che conseguirebbero al loro impiego eventualmente inappropriato. Per questo motivo il Piano Terapeutico deve essere compilato correttamente in tutte le sue parti (compresi i dati anagrafici del paziente, timbro e firma dello specialista che deve essere chiaramente identificabile) e deve riportare scrupolosamente le indicazioni delle Note AIFA, delle indicazioni registrate per ciascun farmaco nonché i protocolli terapeutici individuati dalle Regioni.
Nel 2013 l'Agenzia ha sviluppato i primi Piani Terapeutici *web-based*, per i quali si rimanda il medico proscrittore ad una compilazione informatizzata, più efficiente sul versante del monitoraggio continuo rispetto ai piani terapeutici cartacei.

Di seguito si riportano le principali variazioni, avvenute nel corso del 2014, concernenti i Piani Terapeutici, con il riferimento della relativa Determina AIFA e della Gazzetta Ufficiale e il tipo di monitoraggio applicato:

Tabella 2.2.1. Introduzione della prescrizione soggetta a piano terapeutico nell'anno 2014

Prodotto/i	Determina e riferimento in Gazzetta Ufficiale (GU)	Tipologia di Monitoraggio
POLITRATE	Determina 363/2014 in GU n. 97 del 28 aprile 2014 suppl. Ordinario n. 37	Cartaceo
XOLAIR	Determina n. 1181/2013 in GU n. 8 del 11 Gennaio 2014	Cartaceo (in sostituzione del precedente monitoraggio web-based)
GASTROFIL	Determina n. 94/2014 in GU n. 37 del 14 Febbraio 2014	Cartaceo
ZEBINIX	Determina n. 144/2014 in GU n. 42 del 20 Febbraio 2014	Cartaceo
LONQUEX	Determina n. 343/2014 in GU n. 78 del 26 Aprile 2014 e GU n. 139 del 18 Giugno 2014	Cartaceo
CERTICAN	Determina n. 680/2014 in GU n. 161 del14 Luglio 2014	Cartaceo. Inserimento del PT per una nuova indicazione terapeutica

Prodotto/i	Determina e riferimento in Gazzetta Ufficiale (GU)	Tipologia di Monitoraggio
VIPIDIA	Determina n. 876/2014 in GU n. 201 del 30 Agosto 2014	PT web-based (attualmente ancora cartaceo)
VIPDOMET	Determina n. 875/2014 in GU n. 201 del 30 Agosto 2014	PT web-based (attualmente ancora cartaceo)
INCRESYNC	Determina n. 875/2014 in GU n. 201 del 30 Agosto 2014	PT web-based (attualmente ancora cartaceo)
SIGNIFOR	Determina n. 905/2014 in GU n. 214 del 15 Settembre 2014	PT web-based gestito come Drug-product Monitoring Registry con Payment by result
TRESIBA	Determina n. 996/2014 in GU n. 234 del 8 Ottobre 2014 e Determina n. 1287/2014 in GU n. 266 del 15 Novembre 2014	Cartaceo
XARELTO	Determina n. 754/2014 in GU n. 175 del 30 Luglio 2014	PT web-based . Inserimento del PT per una nuova indicazione terapeutica.
SOVALDI	Determina n. 1353/2014 in GU n. 283 del 5 Dicembre 2014	PT web-based gestito come Drug-product Monitoring Registry con un accordo di tipo finanziario (capping)

Di seguito si riportano i dati relativi al numero dei trattamenti avviati, al numero delle prescrizioni e al numero dei trattamenti chiusi per i piani terapeutici *web-based* iniziati nel 2014.

Tabella 2.2.2. Piani Terapeutici *web-based* avviati nel 2014 per indicazione terapeutica

Prodotto	Indicazione terapeutica	N. trattamenti avviati	N. prescrizioni	N. trattamenti chiusi
Eliquis	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (NVAF), con uno o più fattori di rischio, quali un precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), età ≥ 75 anni, ipertensione, diabete mellito, insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA ≥ II)	32.214	37.072	416

2.3 Registri di monitoraggio dei farmaci

Introduzione

I Registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio rappresentano uno strumento avanzato di governo dell'appropriatezza prescrittiva sviluppato dall'Agenzia Italiana del Farmaco a partire dal 2005.
Generalmente i medicinali sono inseriti nei Registri immediatamente dopo la loro autorizzazione all'immissione in commercio, oppure dopo l'autorizzazione di un'estensione delle indicazioni terapeutiche. Attraverso i Registri vengono monitorati anche i medicinali rimborsati dal SSN ai sensi della legge 648/96. Nel corso degli anni tale approccio è stato esteso a molteplici aree terapeutiche, laddove fosse ritenuta prioritaria dagli organismi decisionali dell'Agenzia una verifica dell'appropriatezza prescrittiva e della coerenza tra la spesa farmaceutica attesa dal percorso di definizione del prezzo e della rimborsabilità e la spesa poi effettivamente osservata in seguito all'immissione in commercio del medicinale soggetto a monitoraggio. Tuttavia, nel tempo, l'impostazione dei Registri AIFA ha subito un'evoluzione in funzione delle diverse opzioni informatiche e della tipologia dei medicinali autorizzati. Attualmente i Registri AIFA sono una realtà consolidata e dal 2012 sono entrati ufficialmente a far parte del Sistema Informativo del Servizio Sanitario Nazionale (art.15, comma 10, del D.L. 6 luglio 2012, n. 95, convertito in legge, con modificazioni, nella Legge 7 agosto 2012, n. 135). I Registri di monitoraggio si aggiungono agli altri strumenti di governo dell'appropriatezza prescrittiva, quali i Piani Terapeutici e le Note AIFA.
I Registri AIFA, oltre a riguardare diverse aree terapeutiche e specialistiche, intervengono nell'organizzazione dell'assistenza farmaceutica, coinvolgendo: l'azienda farmaceutica, i medici prescrittori, i farmacisti che dispensano il medicinale e le Regioni che lo erogano a carico del SSN.
I Registri AIFA consentono di passare da un'impostazione statica di erogazione del medicinale a carico del SSN, basata su evidenze formalizzate, ad una dinamica, in funzione

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

L'istituzione e l'implementazione di un Registro prevedono in primis l'individuazione di indicatori specifici di predittività della risposta al trattamento, consentendo una delimitazione efficiente di sottopopolazioni di pazienti che possano ottenere il massimo beneficio dal medicinale. La selezione dell'indicatore e la sua parametrazione rispetto all'esito del trattamento sono un percorso svolto nell'ambito delle Commissioni AIFA (CTS e CPR), congiuntamente alle valutazioni delle implicazioni economiche connesse all'autorizzazione del medicinale. Successivamente, le Commissioni conferiscono il mandato all'Unità Registri per il "monitoraggio del protocollo dei farmaci" di comporre e validare la scheda di monitoraggio del medicinale. La scheda, successivamente compilata dagli operatori sanitari coinvolti, attraverso una modalità *web-based*, è finalizzata a garantire non solo l'appropriatezza prescrittiva, ma anche l'applicazione dei termini fissati negli accordi negoziali sottoscritti tra Azienda Farmaceutica e AIFA (Managed Entry Agreements (MEAs). L'AIFA è il primo ente regolatorio al mondo ad aver fornito un'applicazione avanzata, nell'ambito dei MEAs, di diversi modelli di rimborsabilità condizionata e che possono essere suddivisi in due principali categorie in base ad una tassonomia internazionale[1]: accordi di condivisione del rischio basati sull'outcome (*Performance-Based Risk sharing schemes)* e accordi di carattere prettamente finanziario *(Financial based schemes).* Nella prima categoria rientrano gli accordi di *Payment by result* (PbR), *Risk sharing* (RS) e *Success fee* (SF), mentre nella seconda gli accordi di *Cost sharing* (CS) e di *Capping*. Il CS prevede uno sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento, così come individuati dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Il CS, generalmente, si adotta quando vi sono dati più certi sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale. Il modello di Risk-Sharing, rispetto al CS, prevede uno sconto che si applica esclusivamente ai pazienti non rispondenti al trattamento. Il modello di PbR, invece, estende le modalità del RS, prevedendo un rimborso totale da parte dell'azienda farmaceutica di tutti i pazienti che non rispondono al trattamento (payback da parte delle Aziende Farmaceutiche del 100% dei fallimenti terapeutici). Solitamente si fa ricorso al PbR nel caso di medicinali il cui rapporto beneficio/rischio presenti un grado di incertezza maggiore e richieda una definizione della mancata risposta sulla base delle evidenze disponibili dai trial clinici registrativi. Inoltre, nel corso del 2013, è stato

[1] Garrison Jr LP et al. Value in Health. 2013

introdotto un ulteriore modello di rimborsabilità condizionata chiamato *Success Fee* - rimborso a posteriori del 100% del successo terapeutico". Esso prevede che il SSN ottenga il medicinale dall'Azienda titolare inizialmente a titolo gratuito e, successivamente, alla valutazione della risposta al trattamento, esclusivamente nei casi di successo terapeutico, provveda a remunerare le corrispondenti confezioni dispensate. L'accordo denominato *Capping* prevede che sia posto a carico dell'Azienda farmaceutica l'erogazione del farmaco al superamento delle quantità stabilite dall'accordo negoziale.

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

Disegno dei nuovi Registri AIFA

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

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

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

Nel corso del 2014, in aggiunta alla pre-esistente tipologia (*Drug-product monitoring Registry*) che ha riguardato 87 Registri, è stato sviluppato un ulteriore sistema di raccolta dei dati basato sull'indicazione terapeutica (*Therapeutic Indication Monitoring Registry* - TIMR). La nuova tipologia, applicando una scheda unica per indicazione terapeutica, consente una riduzione del carico amministrativo per gli operatori sanitari, assicurando al contempo l'appropriatezza prescrittiva e un miglior monitoraggio del profilo di sicurezza del medicinale. Nel 2014 questa tipologia ha riguardato 16 Registri.

Oltre al sistema dei Registri, si ricorda che viene applicata un'ulteriore forma di monitoraggio tramite la prescrizione con Piano Terapeutico (PT) *web-based* da parte dei medici specialisti (Figura 2.3.1). Il numero dei PT *web-based* attivi nel 2014 è stato pari a 9.

Al 31 Dicembre 2014, i Registri, compresi i PT *web-based*, disponibili sono 146 di cui 112 attivi, 31 in fase di sviluppo e 3 chiusi (Adcetris 648/96 e Xolair) e, in particolare, nel corso del 2014 la Commissione Tecnico Scientifica ha richiesto all'Unità Registri di istituire 43 nuovi Registri.

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

Figura 2.3.1. Distribuzione dei Registri per tipologia nell'anno 2014

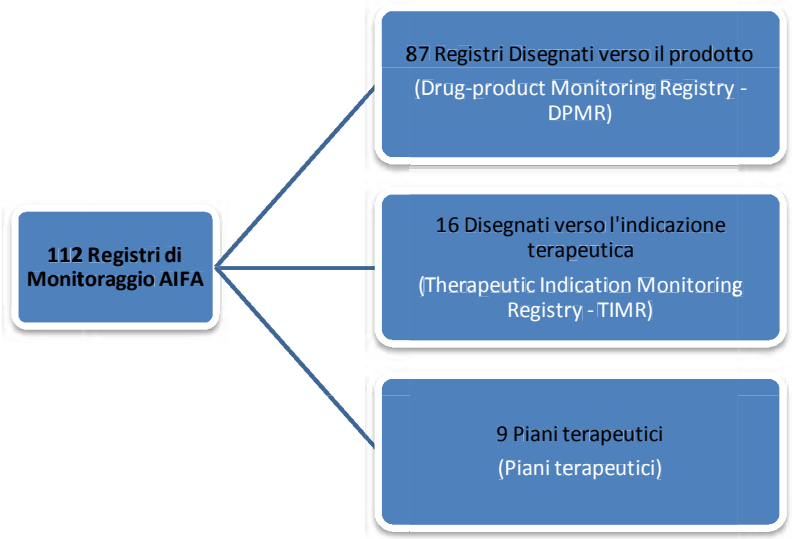
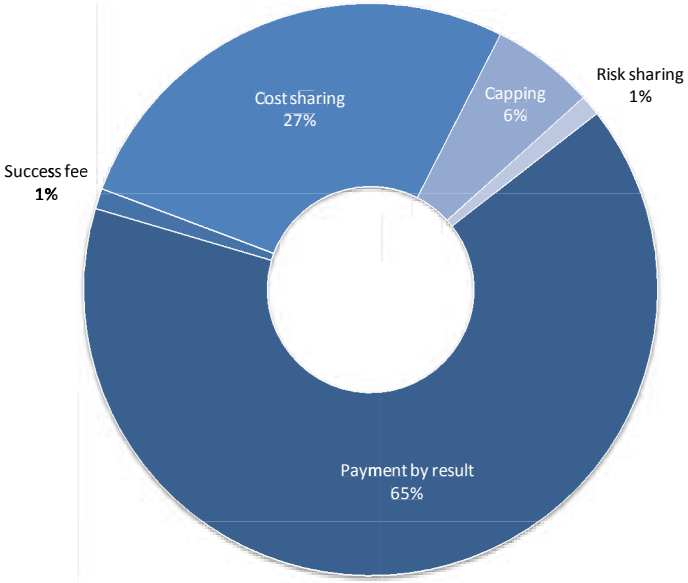


Figura 2.3.2. Distribuzione delle tipologie di accordo di condivisione del rischio nel 2014



La prescrizione dei medicinali soggetti a monitoraggio tramite i Registri AIFA è regolata da un sistema di tipo piramidale, costituito dagli Approvatori regionali e dai Direttori sanitari. Tale processo è stato avviato dall'AIFA di concerto con le Regioni nel corso del 2013. In accordo a tale sistema, gli Approvatori regionali individuano e abilitano per ogni Registro la struttura sanitaria (centro prescrittore) e il reparto. I Direttori sanitari invece identificano e abilitano gli utenti (i.e. il medico e/o il farmacista).
Nel 2014 sono risultati operativi 24.630 medici e 1.554 farmacisti abilitati, 175 Direttori sanitari apicali e 1.128 Direttori sanitari di presidio e infine 48 Approvatori regionali. Sono inoltre coinvolti 43 titolari di AIC che accedono al sistema per gli aspetti inerenti all'applicazione dei MEAs e per la reportistica SAS. Nel 2014 risultano abilitate 2.700 strutture sanitarie, di cui 1.392 attive, aventi almeno un trattamento avviato.

Dati relativi ai Registri di monitoraggio nell'anno 2014

Tabella 2.3.1. Dati di sintesi dei Registri di monitoraggio: confronto 2013-2014

	N.		Δ% 2014-2013
	2013	2014	
Registri disponibili	127	146	15,0
Registri attivi	90	112	24,4
Approvatori regionali	42	48	14,3
Direttori sanitari	925	1.303	40,9
Medici	17.355	24.630	41,9
Farmacisti	738	1.554	110,6
Trattamenti	143.012	369.668	158,5
Pazienti	149.447	352.872	136,1

Il maggior numero di trattamenti nell'anno 2014 si registra per i farmaci appartenenti alla categoria del sangue e di organi emopoietici (principalmente i nuovi anticoagulanti orali) e per i farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (Tabella 2.3.2).

Tabella 2.3.2. Numero di trattamenti nel 2014 per I livello ATC

ATC I livello - Categoria	N.		Incidenza %		Δ % 14/13
	2013	2014	2013	2014	
B- Sangue ed organi emopoietici	50.478	134.926	35,7	50,7	167,3
L- Antineoplastici ed immunomodulatori	47.758	58.733	33,8	22,1	23,0
S- Organi di senso	31.028	36.587	22,0	13,7	17,9
M- Apparato muscolo scheletrico	10.395	30.261	7,4	11,4	191,1
N- Sistema nervoso centrale	627	3.285	0,4	1,2	423,9
J- Antimicrobici generali per uso sistemico	0	915	0,0	0,3	-
R- Apparato respiratorio	460	842	0,3	0,3	83,0
D- Dermatologici	507	554	0,4	0,2	9,3
C- Sistema cardiovascolare	0	38	0,0	0,0	-
H- Preparati ormonali sistemici	24	31	0,0	0,0	29,2
V- Vari	25	30	0,0	0,0	20,0
A- Apparato gastrointestinale e metabolismo	5	2	0,0	0,0	-60,0
Totale	**141.307**	**266.204**	**100,0**	**100,0**	**88,4**

Nella Figura 2.3.3 viene illustrata la distribuzione percentuale delle motivazioni di fine trattamento per i trattamenti chiusi all'anno 2014. La principale causa di fine trattamento risulta la progressione di malattia (52%) strettamente collegata all'alta prevalenza nei Registri dei trattamenti con i farmaci antineoplastici (Tabella 2.3.2).
La Figura 2.3.3 restituisce la medesima informazione specificamente per i PT *web-based* dei nuovi anticoagulanti orali (NAO): dabigatran, rivaroxaban e apixaban. Si evidenzia un'alta percentuale di interruzione del trattamento legata agli eventi avversi (66,2%).

Figura 2.3.3. Distribuzione percentuale delle motivazioni di fine trattamento per i trattamenti chiusi all'anno 2014

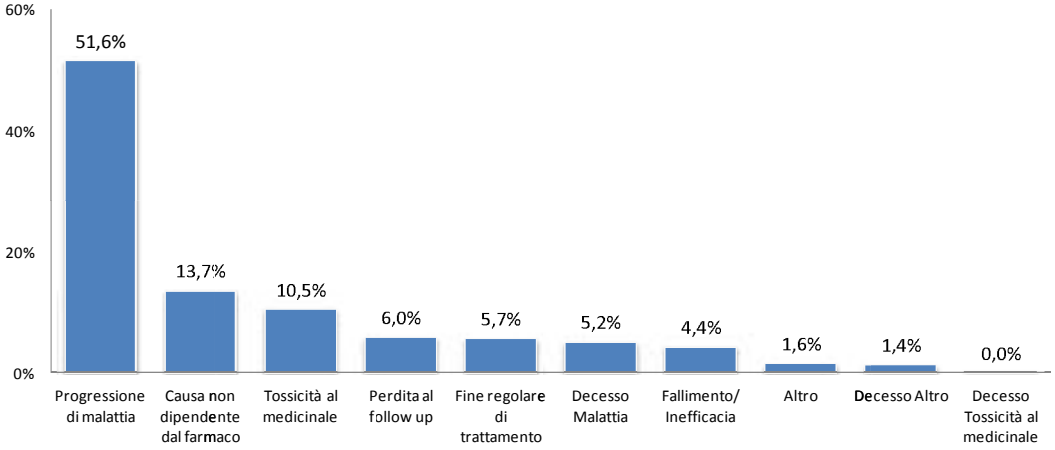
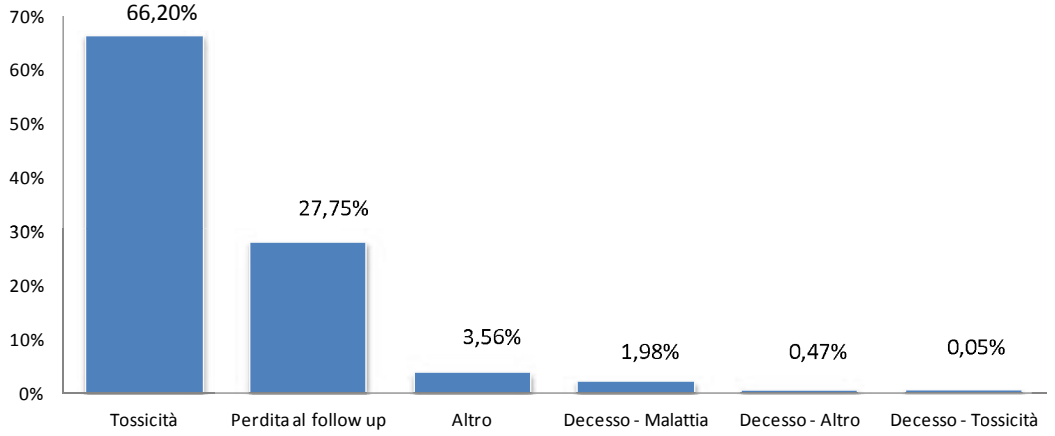


Figura 2.3.4. Distribuzione percentuale delle motivazioni di fine trattamento per i trattamenti chiusi all'anno 2014: nuovi anticoagulanti orali (NAO)



L'alta prevalenza di chiusura dei trattamenti per "perdita al follow up" è connessa alla metodologia della raccolta dei dati tramite PT che non prevede l'obbligo da parte del medico di registrare la chiusura del trattamento precedente per passare a quello successivo. Inoltre, si fa presente che la raccolta dati tramite i PT *web-based* non prevede l'inserimento della scheda di dispensazione da parte del farmacista.

Applicazione degli accordi negoziali

Nel 2014 è stato avviato un processo di consultazione con le Regioni e con le Aziende Farmaceutiche per individuare i percorsi atti al recupero dei rimborsi degli accordi negoziali relativi agli anni 2012 e 2013 per ovviare all'interruzione della piattaforma Cineca.
Sono state identificate specifiche procedure per ciascuna delle modalità di inserimento dei dati dei Registri:
Procedura Ordinaria oppure classica - si riferisce al trattamento che è stato registrato direttamente nella nuova piattaforma (paziente nuovo). Questa procedura è stata quella maggiormente utilizzata (91% dei casi).
Procedura Dispensazione non Monitorata (DNM) - si riferisce al trattamento registrato nella nuova piattaforma come '*paziente già in trattamento nella piattaforma Cineca*' e dove il clinico, una volta inserito l'anagrafica del paziente, ai fini del proseguimento della terapia ha dovuto inserire sulla nuova piattaforma un *minimal set* di dati (*skip* all'eleggibilità). Di conseguenza il sistema, ai fini dell'applicazione del MEAs ha generato una scheda di DNM da compilarsi da parte del farmacista ai fini di integrare i dati corrispondenti alle confezioni e mg dispensati relativamente al trattamento avviato sulla piattaforma Cineca. Questa procedura ha riguardato solo l'8% dei trattamenti.
Procedura Cartacea oppure semplificata - si riferisce ai trattamenti che non sono stati mai registrati sulla nuova piattaforma: sono trattamenti relativi a nuovi pazienti nell'anno 2013 oppure ai pazienti già in trattamento prima del 2013 (registrati nel sistema Cineca) ma che hanno terminato entro 31 dicembre 2013. Condizione obbligatoria per questa tipologia di raccolta dati è che il farmaco debba essere erogato da una sola farmacia. Tale procedura è una sorta di "sanatoria" dei trattamenti chiusi nel 2013, viste le difficoltà e le criticità del passaggio in termini di sistemi IT dalla vecchia alla nuova piattaforma. Nel corso del 2013, diversi trattamenti sono stati avviati in modalità cartacea e solo successivamente, a partire da maggio 2014, i clinici hanno inserito i dati tramite questa procedura, che ha riguardato solo il 2% dei trattamenti.
L'avvio delle tre procedure è stato accompagnato dalla pubblicazione della Linea Guida per la gestione dei rimborsi condizionati relativi agli anni 2012.
La Linea Guida, prima della sua pubblicazione, è stata preventivamente valutata dal Coordinamento delle Regioni, da Farmindustria e dai Ministeri vigilanti dell'AIFA e attuate mediante il "*Programma per l'attivazione delle procedure di rimborso condizionato – anno 2012-2013*".

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

- Sanare i rimborsi *pending* relativi al 2012 in base alla documentazione cartacea Cineca
- Sanare i rimborsi *pending* per casi non completamente tracciati tramite la piattaforma Cineca anche nell'anno 2012 in base a documentazione propria integrata da dati Cineca

- Usufruire di una procedura *web* estremamente semplificata (come spiegato sopra) per recuperare il rimborso dei trattamenti censiti solo in modalità cartacea (per pazienti con Fine trattamento entro il 2013)
- Completare gli inserimenti dei trattamenti effettuati nei primi mesi dell'avvio della nuova piattaforma
- Individuare autonomamente i casi con diritto al rimborso nel 2013 e procedere ad una richiesta alle Aziende farmaceutiche di anticipazione del 30% dei rimborsi spettanti.

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

La Tabella 2.3.3 mostra i rimborsi presunti calcolati per 29 medicinali e 30 indicazioni terapeutiche sottoposte ad accordi di rimborso condizionato alla data del 31/12/2014. I dati si riferiscono sia alle richieste di rimborso inviate sia a quelle non inviate.

Tabella 2.3.3. Presunti rimborsi per 29 medicinali e 30 indicazioni terapeutiche sottoposte ad accordi di rimborso condizionato alla data del 31/12/2014 (anni 2013 e 2014)

REGIONE	N. dispensazioni rimborsabili	N. confezioni rimborsabili	Importo rimborsabile
Abruzzo	379	746	737.543
Basilicata	329	731	433.276
Calabria	380	1.014	580.531
Campania	2.101	4.898	3.488.768
Emilia Romagna	1.997	5.241	3.301.346
Friuli Venezia Giulia	728	1.545	1.219.575
Lazio	2.230	5.371	3.397.812
Liguria	870	2.172	1.244.831
Lombardia	4.175	10.451	7.276.604
Marche	653	1.622	1.194.267
Molise	92	182	123.157
Piemonte	2.079	6.407	3.429.974
P.A. Bolzano	187	446	248.915
P.A. Trento	220	485	459.295
Puglia	1.405	4.897	2.451.247
Sardegna	698	1.677	1.075.968
Sicilia	2.036	5.003	3.200.980
Toscana	1.776	4.661	2.709.017
Umbria	316	1.037	538.300
Valle D'aosta	58	79	157.138
Veneto	2.148	5.700	3.804.433
Totale	**24.857**	**64.365**	**41.072.978**

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

L'AIFA ha intrapreso un percorso finalizzato all'analisi dei Registri e alla successiva attività di divulgazione, coinvolgendo la comunità scientifica interessata. Saranno pertanto effettuate delle *call* aperte, rivolte a medici, biostatistici, farmacisti e figure professionali con competenze di farmacoeconomia che costituiranno, insieme al personale AIFA, gli *steering committees* dedicati alle analisi e alle valutazioni dei singoli Registri. Tali figure verranno selezionate non solo in base alla rilevanza della produzione scientifica, ma anche, ove applicabile, dell'effettivo contributo e rilevanza nel contesto assistenziale del SSN in cui interviene il Registro AIFA oggetto di analisi e del conflitto d'interesse. La prima call pubblica per l'analisi dei Registri ha riguardato il medicinale Tysabri sui dati raccolti nei Registri Cineca: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/chiamata-pubblica-costituzione-comitati-esperti-valutatori-dei-risultati-registri-farmaci-so

2.4 Tetti di spesa per l'uso appropriato dei medicinali

I tetti di spesa per l'uso appropriato di singole specialità medicinali, molecole o classi terapeutiche (anche detti "tetti di prodotto") sono sottoscritti tra l'AIFA e le aziende farmaceutiche, nell'ambito degli accordi negoziali (Managed Entry Agreements) che precedono l'autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi dell'articolo 48, comma 33, del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella L. 24 novembre 2003, n. 326, e successive modificazioni.
Tale strumento di controllo dell'appropriatezza prescrittiva e della spesa farmaceutica è disciplinato dalla Delibera CIPE n. 3/2001, punto 6. L'intervallo temporale di validità del tetto attribuito al singolo medicinale è definito dall'accordo negoziale (generalmente 12/24 mesi).
L'esigenza di fissare tetti di spesa deriva prevalentemente dalla possibilità che un nuovo medicinale venga impiegato in sottogruppi di pazienti affetti da una condizione clinica non corrispondente all'indicazione terapeutica autorizzata. Questa circostanza, infatti, potrebbe portare ad un'espansione della spesa farmaceutica, rispetto a quella stimata nell'ambito del percorso regolatorio, in quanto derivante da un uso inappropriato del medicinale in pazienti nei quali non risulti accertato il rapporto beneficio/rischio, o non vantaggioso il rapporto costo/efficacia. Generalmente, questa eventualità si potrebbe realizzare in pazienti che, pur potendo beneficiare di un trattamento di prima linea più economico per il SSN, vengono avviati a trattamenti di seconda linea o linee successive, più costosi.
Pertanto, il CPR perfeziona l'accordo con l'azienda farmaceutica, sia relativamente al prezzo del medicinale, sia alla massima spesa sostenibile dal SSN nei primi 12/24 mesi di commercializzazione, calcolata sulla base della stima dei pazienti previsti in Italia nell'indicazione terapeutica autorizzata in base ai dati epidemiologici. Secondo tale logica, qualora il monitoraggio della spesa farmaceutica, al termine del periodo definito dal contratto, evidenzi una spesa del prodotto superiore al tetto concordato, l'AIFA procede a comunicare all'azienda farmaceutica il valore del pay-back di ripiano a beneficio delle Regioni.

Ad oggi, sono sottoposte al meccanismo del tetto di spesa 83 specialità medicinali classificate ai fini della rimborsabilità in fascia A (di cui 8 sottoposte a meccanismo *price/volume*) e 40 in fascia H (di cui 1 sottoposta a meccanismo price/volume).
Nel corso del 2014, l'AIFA ha completato i procedimenti di verifica del rispetto dei tetti di prodotti per 18 specialità medicinali, prevedendo versamenti alle Regioni per competenza della verifica amministrativa, per un valore di 32.718.641 euro per la classe A e di 1.033.190 euro per la classe H. Nella Tabella 2.4.1 sono riportati gli estremi della Gazzetta Ufficiale nella quale sono stati pubblicati i procedimenti di ripiano per le 20 specialità medicinali e i relativi periodi di competenza del tetto di prodotto.
Gli importi di pay-back attribuiti dall'AIFA alle aziende farmaceutiche per i prodotti di fascia A vengono considerati ai fini della composizione della spesa farmaceutica territoriale, in corrispondenza del tetto nazionale dell'11,35% del FSN; invece, quelli relativi a prodotti classificati in fascia H, sono tenuti in conto ai fini della composizione della spesa farmaceutica ospedaliera, in corrispondenza del tetto nazionale del 3,5% del FSN.

Tabella 2.4.1. Procedimenti di verifica del rispetto dei tetti di spesa effettuati nell'anno 2014

Specialità	Periodo	GU
BIVIS	Agosto 2012 - dicembre 2013	GU n. 36 del 13-2-2014
GIANT		
SEVIKAR	Agosto 2011 - luglio 2012	GU Serie Generale n.38 del 15-2-2014
SEVIKAR	Agosto 2012 - dicembre 2013	GU Serie Generale n.38 del 15-2-2014
REVOLADE	Aprile2012 - marzo 2013	GU n.43 del 21-2-2014
PUREGON	Maggio 2009 - aprile 2011	GU Serie Generale n.4 del 7-1-2014
EXJADE	Maggio 2011 - aprile 2013	GU Serie Generale n.34 del 11-2-2014
ONBREZ BREEZHALER	Novembre 2011 - ottobre 2012	GU Serie Generale n.41 del 19-2-2014
REVOLADE	Aprile 2013 - marzo 2014	GU n. 173 del 28-7-2014
JANUVIA	Agosto 2011 - dicembre 2011	Compensazione 2012-2013 (GU 227 del 30-9-2014)
JANUMET		
XELEVIA	Agosto 2011 - dicembre 2011	Compensazione 2012-2013 (GU 227 del 30-9-2014)
VELMETIA		
GALVUS	Agosto 2011- dicembre 2011	Compensazione 2012-2013 (GU 233 del 7-10-2014)
EUCREAS		
TESAVEL	Agosto 2011 - dicembre 2011	Compensazione 2012-2013 (GU 227 del 30-9-2014)
EFFICIB		
NOVASTAN	Aprile 2012 - marzo2013	GU n. n. 285 del 9-12-2014
DAPAROX	Agosto 2012 - luglio 2014	GU Serie Generale n.302 del 31-12-2014
DAPAGUT		

La Tabella 2.4.2 mostra gli importi versati alle Regioni (fascia A); Lombardia, Lazio, Puglia, Campania e Sicilia sono quelle che hanno ottenuto i maggiori importi.

Tabella 2.4.2.a. Importi versati dalle aziende alle Regioni nell'anno 2014 (fascia A)

Regioni	BIVIS GIANT	SEVIKAR (2011-2012)	SEVIKAR (2012-2013)	PUREGON	EXJADE	ONBREZ BREEZHALER
Abruzzo	343.638	68.993	66.553	24.614	13.491	28.389
Basilicata	184.480	41.630	40.574	19.472	39.685	26.923
Calabria	658.886	135.758	122.567	47.433	177.535	64.796
Campania	1.706.774	330.514	384.021	293.988	176.662	225.978
Emilia Romagna	653.291	143.004	154.216	107.569	105.564	130.958
Friuli V. Giulia	342.481	58.764	61.322	21.926	17.368	25.530
Lazio	1.518.638	335.948	366.039	142.890	147.074	204.728
Liguria	519.575	99.019	113.384	28.830	19.280	57.720
Lombardia	1.962.644	343.034	404.651	387.426	265.719	249.643
Marche	380.145	80.458	79.940	513	31.629	42.049
Molise	100.487	28.972	29.205	6.469	7.013	8.453
Piemonte	865.398	163.281	186.669	76.464	182.352	159.171
Pr. Aut. Bolzano	108.194	8.322	13.262	21.982	4.959	11.836
Pr. Aut. Trento	113.481	13.788	20.196	15.313	4.486	14.039
Puglia	1.332.811	341.127	307.741	136.700	270.210	125.199
Sardegna	542.875	64.443	84.333	26.878	313.807	39.070
Sicilia	1.443.067	414.200	421.405	154.901	359.093	186.740
Toscana	542.674	99.680	106.652	168.530	81.570	144.239
Umbria	179.931	26.020	36.028	15.056	17.297	23.051
Valle d'Aosta	27.887	3.996	3.596	1.048	3.445	5.107
Veneto	910.295	164.112	167.646	113.803	111.389	133.469
Italia	**14.437.654**	**2.965.060**	**3.170.000**	**1.811.807**	**2.349.627**	**1.907.088**

Tabella 2.4.2.b. Importi versati dalle aziende alle Regioni nell'anno 2014 (fascia A)

Regioni	JANUVIA JANUMET	XELEVIA VELMETIA	GALVUS EUCREAS	TESAVEL EFFICIB	DAPAROX DAPAGUT	Totale fascia A
Abruzzo	32.399	2.679	15.869	46.875	13.011	656.511
Basilicata	17.465	154	16.740	8.286	6.343	401.755
Calabria	32.335	101.016	69.580	41.902	31.725	1.483.533
Campania	191.406	110.484	267.123	37.975	44.408	3.769.337
Emilia Romagna	110.658	9.639	55.068	39.911	54.135	1.564.013
Friuli V. Giulia	44.091	17.241	17.314	8.556	13.360	627.953
Lazio	246.128	1.875	112.306	100.439	62.356	3.238.421
Liguria	19.206	19.080	25.189	45.954	35.296	982.533
Lombardia	403.715	256.427	185.946	139.698	88.162	4.687.066
Marche	81.669	4.803	28.385	35.231	16.175	780.996
Molise	14.159	236	2.055	6.656	2.668	206.371
Piemonte	172.406	1.773	79.145	48.313	48.941	1.983.912
Pr. Aut. Bolzano	39.211	5.561	3.907	1.968	2.020	221.221
Pr. Aut. Trento	23.907	31	8.459	13.125	4.475	231.300
Puglia	242.253	197	91.358	350	60.780	2.908.726
Sardegna	91.096	73.600	28.838	51.415	12.799	1.329.154
Sicilia	96.828	165.328	120.398	37.464	41.498	3.440.922
Toscana	150.419	246.639	76.536	42.841	65.110	1.724.890
Umbria	52.504	33.965	7.009	11.381	9.358	411.598
Valle d'Aosta	4.114	20	277	21	1.422	50.934
Veneto	190.678	22.046	91.788	71.366	40.903	2.017.495
Italia	**2.256.648**	**1.072.793**	**1.303.292**	**789.728**	**654.944**	**32.718.641**

Tabella 2.4.2.c. Importi versati dalle aziende alle Regioni nell'anno 2014 (fascia H)

Regioni	REVOLADE (2012-2013)	REVOLADE (2013-2014)	NOVASTAN	Totale Fascia H
Abruzzo	4.405	23.095	0	27.500
Basilicata	2.984	17.052	0	20.037
Calabria	8.147	25.780	0	33.927
Campania	21.931	98.421	689	121.041
Emilia Romagna	7.247	51.560	1.333	60.140
Friuli V. Giulia	6.395	13.293	0	19.687
Lazio	17.147	65.793	0	82.940
Liguria	4.500	24.840	153	29.493
Lombardia	41.209	147.833	3.248	192.290
Marche	2.700	9.668	0	12.367
Molise	379	3.760	46	4.184
Piemonte	17.905	96.004	536	114.445
Pr. Aut. Bolzano	1.137	6.445	6.694	14.276
Pr. Aut. Trento	0	0	643	643
Puglia	33.346	134.406	460	168.212
Sardegna	2.605	16.918	0	19.523
Sicilia	3.931	27.660	0	31.591
Toscana	3.174	11.145	230	14.548
Umbria	1.232	10.070	0	11.302
Valle d'Aosta	1.137	2.954	613	4.704
Veneto	10.373	37.865	2.099	50.337
Italia	**191.884**	**824.562**	**16.744**	**1.033.190**

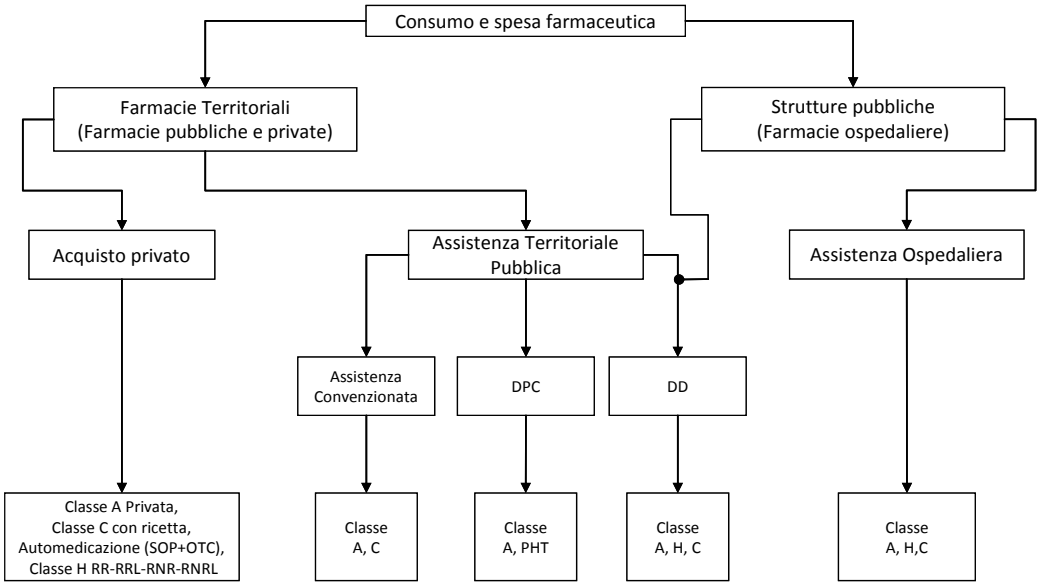
SEZIONE 3

FONTE DEI DATI E METODI

3.1 Dati di spesa e consumo dei farmaci

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

Figura 3.1.1. Schema di sintesi dei dati contenuti nel Rapporto



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

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

[1] Art. 68, comma 9 della L. 23-12-1998, n. 448 e ss.mm.ii., e successivamente modificato dall'art. 18 del D.M. 20-9-2004, n. 245 ("Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella L. 24 novembre 2003, n. 3").

mediamente la copertura nazionale dei dati nel 2014 è stata pari al 96,4% della spesa. La quota di spesa e consumi mancanti è stata ottenuta attraverso una procedura di espansione, che utilizza come valore di riferimento della spesa farmaceutica il dato proveniente dalle Distinte Contabili Riepilogative (DCR), aggiornato periodicamente dall'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AgeNaS). Al fine di garantire confronti omogenei tra le Regioni, la procedura di espansione riporta al 100% la spesa regionale, nell'ipotesi che la distribuzione dei dati mancanti per specialità non sia significativamente differente da quella dei dati osservati e sia garantita l'invarianza del prezzo al pubblico della singola confezione medicinale.

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

[2] Art. 8, comma 1, della Legge del 16 novembre 2001, n. 405 e ss.mm.ii..

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

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

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

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

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

completa attivazione del flusso informativo in oggetto, in caso di mancanza dei dati dei consumi ospedalieri, per le Regioni che non hanno fornito i dati vengono utilizzati quelli registrati dal flusso della tracciabilità del farmaco.

5. Acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche. Il Decreto del Ministro della Salute 15 luglio 2004 ha previsto l'istituzione, nell'ambito del Nuovo Sistema Informativo Sanitario, del flusso della "tracciabilità del farmaco", finalizzato a tracciare le movimentazioni di medicinali con AIC sul territorio nazionale e/o verso l'estero. Tale flusso è alimentato dalle aziende farmaceutiche e dalla distribuzione intermedia e rileva le confezioni movimentate lungo la filiera distributiva, fino ai punti di erogazione finale: farmacie, ospedali, ambulatori, esercizi commerciali, etc.. I dati analizzati nel presente Rapporto si riferiscono all'acquisto di medicinali (sia in termini di quantità, che di valore economico) da parte delle strutture sanitarie pubbliche (i.e. l'assistenza farmaceutica non convenzionata). Pertanto, essi sono relativi alla fornitura di medicinali da parte delle aziende farmaceutiche alle strutture sanitarie pubbliche (sell-in) che, successivamente, vengono utilizzati all'interno delle strutture stesse (i.e. sell-out dei consumi ospedalieri, vedi punto 4), o dispensati direttamente al paziente per una loro utilizzazione anche al di fuori delle strutture sanitarie (i.e. sell-out della distribuzione diretta e per conto, vedi punto 3).
   Le regole della trasmissione dei dati attraverso il flusso della tracciabilità prevedono la trasmissione giornaliera dei dati relativi al numero delle confezioni movimentate verso la singola struttura sanitaria. Tuttavia, poiché l'invio del valore economico delle movimentazioni può anche avvenire in un momento successivo rispetto a quello delle movimentazioni, è possibile che i dati disponibili possano includere consumi non valorizzati. Nel Rapporto è stata utilizzata la spesa della tracciabilità espansa secondo la metodologia condivisa tra AIFA e Ministero della Salute, successivamente approvata dal Gruppo tecnico di lavoro della Distribuzione diretta e per conto e dei consumi ospedalieri delle Regioni. Tale metodologia prevede la valorizzazione economica delle sole movimentazioni verso le strutture sanitarie pubbliche, di cui le aziende farmaceutiche non forniscono il controvalore economico: a riguardo, per ogni singola specialità medicinale (AIC) vengono determinati, per mese e per Regione, i dati relativi al valore economico delle movimentazioni, al numero delle confezioni movimentate valorizzate e non valorizzate. Se per una determinata AIC non si rilevano quantitativi valorizzati, la stima del valore economico mancante è ottenuta moltiplicando il numero di confezioni movimentate non valorizzate per il valore medio regionale rilevato dalle quantità valorizzate. In alternativa, se non è presente il valore di almeno una confezione movimentata nella singola Regione, si moltiplica il numero delle confezioni movimentate per il prezzo a realizzo industria (se il farmaco è classificato in fascia H, corrispondente al prezzo massimo di cessione fissato dall'AIFA) o, se non è presente un prezzo massimo di cessione, moltiplicando il numero delle confezioni per il 50% del prezzo al pubblico del medicinale.
   Mediamente, la copertura nazionale dei dati relativi alle movimentazioni valorizzate dalle aziende farmaceutiche nel 2014 è pari a quasi al 99% del valore

complessivo dell'acquisto di medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche, comprensivo del valore delle movimentazioni non valorizzate.

3.2 Sistemi di classificazione

Il sistema di classificazione dei farmaci utilizzato nel Rapporto è quello sviluppato dal WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* di Oslo (http://www.whocc.no/), basato sul sistema ATC/DDD (rispettivamente: categoria Anatomica-Terapeutica-Chimica e *Defined-Daily Dose*). L'ATC individua un sistema di classificazione dei principi attivi dei farmaci, raggruppandoli in differenti categorie sulla base dell'apparato/organo su cui essi esercitano l'azione terapeutica e in funzione delle loro proprietà chimiche e farmacologiche. Ogni principio attivo è generalmente associato ad un codice univoco a 5 livelli; frequentemente il secondo, terzo e quarto livello sono utilizzati per identificare le classi farmacologiche.
La dose definita giornaliera (DDD) esprime la dose media di mantenimento giornaliera, a fronte dell'uso del medicinale nella sua indicazione terapeutica principale nell'adulto. La DDD è generalmente assegnata ad un principio attivo già classificato con uno specifico codice ATC. La DDD è un'unità di misura che consente la parametrazione dei consumi in funzione delle diverse esigenze di monitoraggio dei consumi; è opportuno sottolineare che essa non riflette la dose media giornaliera prescritta. Il WHO provvede annualmente ad una revisione della classificazione ATC e delle DDD; di conseguenza, è possibile una variazione nel tempo dei consumi e della spesa per categoria, dipendente almeno in parte da questi processi di aggiornamento.

In definitiva, nelle analisi del consumo dei farmaci è stata utilizzata la DDD per parametrare il numero di confezioni erogate ai pazienti, secondo la formula riportata nella sezione 3.4. In alcune specifiche analisi è stato applicato un raggruppamento di diverse categorie ATC e/o principi attivi, al fine di analizzare i pattern di consumo in funzione dell'ambito terapeutico.
L'elenco dei farmaci della distribuzione diretta è rappresentato dal Prontuario della distribuzione diretta (PHT - Prontuario della continuità assistenziale ospedale-territorio) in vigore da novembre 2004.
Per i farmaci equivalenti sono state utilizzate le "liste di trasparenza" mensilmente pubblicate dall'AIFA nel corso del 2014. Per i farmaci oggetto di note limitative della prescrivibilità a carico del SSN è stato utilizzato l'elenco delle Note AIFA in vigore da gennaio 2007 e successive modificazioni.

3.3 Popolazione nazionale e standardizzazione della popolazione delle Regioni

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

comparabilità tra le Regioni, la popolazione residente ISTAT in ogni Regione è stata ricalcolata tenendo conto di un sistema di pesi ricavato sulla base della distribuzione per età e sesso della spesa farmaceutica convenzionata. I pesi sono stati calcolati per differenti fasce di età e per sesso.

Tabella 3.3.1. Pesi per fascia d'età e sesso

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

Tabella 3.3.2. Popolazione ISTAT e popolazione pesata 2013 e 2014

Regione	Popolazione residente 2013 (al 1-1-2013)	Popolazione pesata 2013	Popolazione residente 2014 (al 1-1-2014)	Popolazione pesata 2014
Piemonte	4.374.052	4.692.835	4.436.798,00	4.764.802,36
Valle d'Aosta	127.844	130.282	128.591,00	131.564,43
Lombardia	9.794.525	9.767.053	9.973.397,00	9.956.934,87
P.A. Bolzano	509.626	468.135	515.714,00	474.617,70
P.A. Trento	530.308	514.755	536.237,00	521.641,32
Veneto	4.881.756	4.854.631	4.926.818,00	4.922.521,33
Friuli V.G.	1.221.860	1.325.600	1.229.363,00	1.338.288,29
Liguria	1.565.127	1.844.776	1.591.939,00	1.865.879,25
Emilia R.	4.377.487	4.601.926	4.446.354,00	4.664.971,07
Toscana	3.692.828	3.994.267	3.750.511,00	4.054.949,41
Umbria	886.239	947.624	896.742,00	961.839,68
Marche	1.545.155	1.626.321	1.553.138,00	1.639.841,86
Lazio	5.557.276	5.500.278	5.870.451,00	5.739.382,19
Abruzzo	1.312.507	1.351.587	1.333.939,00	1.370.958,13
Molise	313.341	328.490	314.725,00	330.543,40
Campania	5.769.750	5.073.464	5.869.965,00	5.168.512,75
Puglia	4.050.803	3.846.652	4.090.266,00	3.910.443,26
Basilicata	576.194	577.123	578.391,00	581.626,25
Calabria	1.958.238	1.876.087	1.980.533,00	1.897.678,93
Sicilia	4.999.932	4.725.700	5.094.937,00	4.816.081,74
Sardegna	1.640.379	1.637.641	1.663.859,00	1.669.589,80
Italia	**59.685.227**	**59.685.227**	**60.782.668,00**	**60.782.668,00**

Il procedimento seguito per il calcolo della popolazione pesata è stato il seguente: è stata individuata la numerosità della composizione per fascia di età e sesso di ciascuna Regione (fonte dei dati: http://demo.istat.it/); la numerosità in ciascuna classe è stata poi moltiplicata per il corrispondente peso; la sommatoria dei valori così ottenuti a livello

regionale è stata, quindi, riproporzionata alla popolazione italiana. I pesi utilizzati per il calcolo della popolazione pesata 2014 sono mostrati nella tabella 3.3.1.
L'applicazione di questo procedimento di standardizzazione della popolazione implica che una Regione con una popolazione più anziana della media nazionale avrà una popolazione pesata superiore a quella residente e viceversa. In tabella 3.3.2 si riporta la popolazione residente ISTAT e quella pesata per gli anni 2013 e 2014.

3.4 Indicatori e misure di utilizzazione dei farmaci

Analisi delle principali componenti di spesa

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

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

dove:

pi^{13} = prezzo medio nell'anno precedente della singola DDD con la confezione "i"
pi^{14} = prezzo medio nell'anno attuale della singola DDD con la confezione "i"
qi^{13} = quantità venduta nell'anno precedente della confezione "i" (espresso in DDD)
qi^{14} = quantità venduta nell'anno attuale della confezione "i" (espresso in DDD)
S^{13} = spesa farmaceutica nell'anno precedente
S^{14} = spesa farmaceutica nell'anno attuale
IV = indice di variazione della spesa fra l'anno precedente e attuale
"i" varia nel "campo" costituito dalle confezioni presenti sul mercato (anche a vendita zero) nell'anno precedente più le confezioni presenti sul mercato nell'anno attuale, ma non nell'anno precedente.

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

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

Questo tipo di analisi coglie solo parzialmente l'effetto dell'introduzione di farmaci appartenenti a categorie per le quali in precedenza erano assenti alternative terapeutiche. In questo caso ci si attende un incremento nel numero complessivo di DDD prescritte, mentre l'analisi non si applica né alle variazioni di prezzo, né all'effetto mix. I limiti appena accennati non riguardano il caso di ammissione alla rimborsabilità di nuove molecole di gruppi terapeutici, per i quali erano già disponibili altri farmaci rimborsabili, perché l'analisi mette in evidenza sia eventuali variazioni nel volume di prescrizione complessivo che spostamenti nel tipo di prescrizioni effettuate.
Nella lettura dei risultati si deve tenere conto che:

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

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

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

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

dove:

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

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

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

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

precedente) e, quindi, non tiene conto delle nuove specialità immesse in commercio nell'anno corrente.

Definizione degli indicatori

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

DDD/1000 abitanti die: numero medio di dosi di farmaco consumate giornalmente da 1000 abitanti.
Per esempio, per il calcolo delle DDD/1000 abitanti die di un determinato principio attivo, il valore è ottenuto nel seguente modo:

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

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

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

Indice medio di variazione annua o Compound Annual Growth Rate (CAGR): viene calcolato attraverso la radice n-esima del tasso percentuale complessivo in cui 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

dove:

$p_{it} = \text{prezzo del bene "i" nel paese "t"}$
$p_{i0} = \text{prezzo del bene "i" in Italia}$
$q_{i0} = \text{quantità del bene "i" in Italia}$
$t \in \{\text{Germania, Spagna, Francia, Uk}\}$

Il paniere di riferimento prende in esame i prodotti venduti in Italia nel corso del 2014 e comuni ai paesi considerati.

3.5 Dati relativi alla prescrizione dei medicinali nella Medicina Generale[6]

Health Search nasce nel 1998 come unità di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG). Health Search ha tra i suoi obiettivi quello di tracciare i percorsi assistenziali dei Medici di Medicina Generale (MMG) italiani attraverso la raccolta sistematica di tutte le informazioni cliniche relative ai pazienti in carico ai medici partecipanti. In quest'ottica, una rete di MMG, distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale, fa confluire verso Health Search - IMS Health Longitudinal Patient Database (Health Search - IMS Health LPD) tutte le informazioni relative a: diagnosi di patologia, prescrizione farmaceutica, informazioni demografiche, prestazioni specialistiche ambulatoriali, parametri di laboratorio ed esenzioni per patologia o invalidità.

Per il presente Rapporto, sono stati selezionati, sulla base della rispondenza a una serie di criteri di qualità nella registrazione dei dati durante il periodo 2013-2014, 800 MMG "validati" da una coorte di 1080 MMG. I dati presentati si riferiscono, pertanto, alle prescrizioni effettuate su una popolazione complessiva di 1.049.138 pazienti di età maggiore di 14 anni che sono risultati vivi e registrati nelle liste dei MMG al 31.12.2014.

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

Prevalenza di patologia in Medicina Generale

La completezza e la validità delle informazioni di una banca dati di medicina generale forniscono importanti indicazioni sulla capacità del database di generare informazioni cliniche rappresentative dell'intera popolazione di riferimento. Al fine di valutare completezza e validità di una banca dati di medicina generale è necessario confrontare le informazioni in essa contenute con quelle derivanti da fonti esterne.

La validità delle informazioni contenute in Health Search - IMS Health LPD è stata valutata attraverso analisi di concordanza con l'"Indagine Multiscopo: aspetti della vita quotidiana" di ISTAT confrontando la distribuzione geografica e le caratteristiche sociodemografiche della popolazione presente in Health Search - Health LPD con la popolazione generale derivante dall'indagine ISTAT.

La distribuzione territoriale della popolazione assistibile degli 800 MMG "validati" per qualità di registrazione del dato, risulta analoga a quella della popolazione italiana censita dall'ISTAT, senza rilevanti differenze a livello regionale e di area geografica (Figura 3.5.1 e 3.5.2). Anche per quanto concerne la popolazione aggregata per fasce d'età e sesso, la

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

popolazione di Health Search - IMS Health LPD risulta pressoché sovrapponibile a quella censita dall'ISTAT per l'anno 2014 (Figura 3.5.3 e Figura 3.5.4). Lievi differenze si possono riscontrare nelle fasce d'età 15-19 anni e ≥85anni; queste differenze sono probabilmente dovute a latenze nella registrazione dei dati dei pazienti da parte del MMG, e non sono imputabili a una reale differenza nella distribuzione demografica del campione. Infatti, per i soggetti giovani è plausibile ipotizzare un ritardo nel passaggio della presa in carico dal Pediatra al MMG; mentre per i soggetti anziani è probabile un ritardo fra la registrazione del decesso di un paziente e la sua effettiva notifica da parte del MMG nel database Health Search - IMS Health LPD.

Figura 3.5.1. Distribuzione percentuale a livello regionale della popolazione assistibile: confronto ISTAT e Health Search - IMS Health LPD (anno 2014)

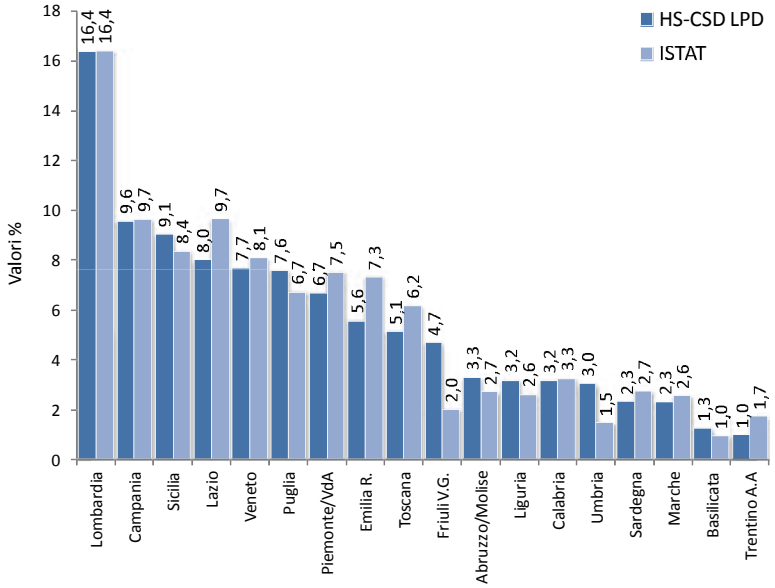


Figura 3.5.2. Distribuzione percentuale per area geografica della popolazione assistibile: confronto ISTAT e Health Search - IMS Health LPD (anno 2014)

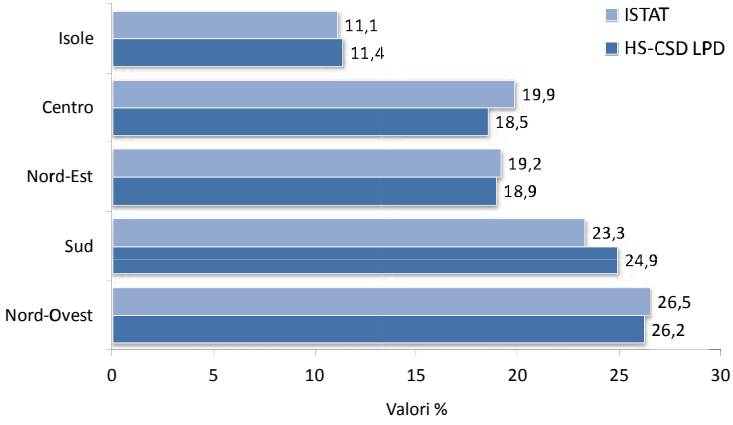


Figura 3.5.3. Caratteristiche demografiche della popolazione maschile assistibile: confronto ISTAT e Health Search - IMS Health LPD (anno 2014)

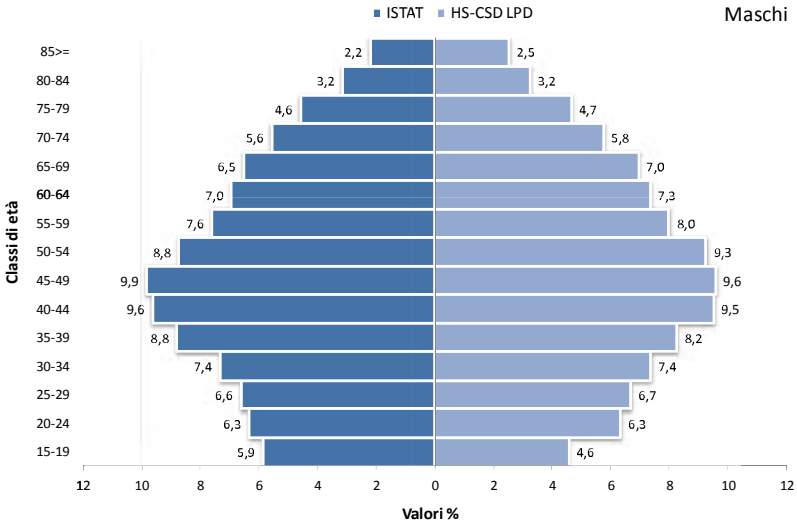
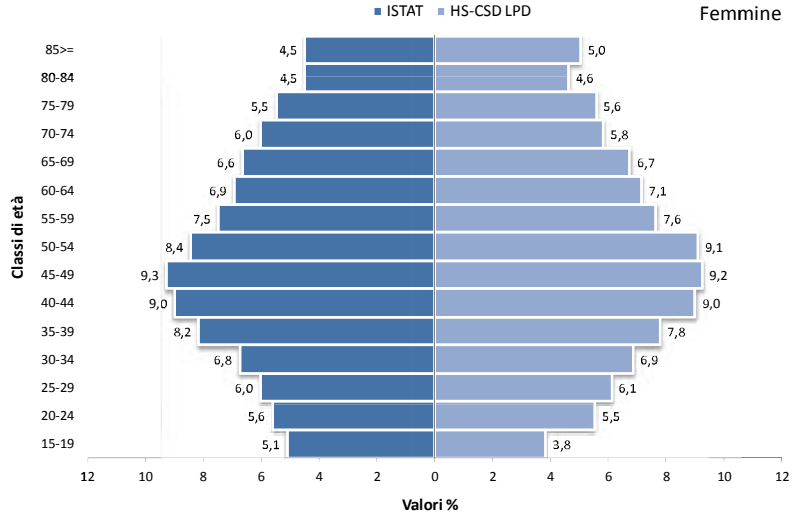


Figura 3.5.4. Caratteristiche demografiche della popolazione femminile assistibile: confronto ISTAT e Health Search - IMS Health LPD (anno 2014)



Prevalenza di trattamento farmacologico in funzione della diagnosi di patologia

Le informazioni contenute in Health Search - IMS Health LPD negli ultimi anni hanno rappresentato una fonte di dati utile per diversi attori della scena sanitaria nazionale e internazionale: MMG, epidemiologi, amministratori sanitari, operatori della salute, ricercatori e autorità sanitarie (AIFA, AGENAS, Ministero della Salute, OCSE, FDA, EMA).

Queste informazioni possono essere utilizzate per sviluppare indicatori di appropriatezza prescrittiva, intesi come "elementi specifici e misurabili della pratica clinica, sviluppati sulla base di solide evidenze scientifiche e impiegati come unità di misurazione della qualità dell'assistenza". Essi mantengono un ruolo centrale in programmi di miglioramento della performance in sanità e vengono frequentemente utilizzati su base aziendale per il monitoraggio di interventi atti al miglioramento del comportamento diagnostico-terapeutico tra i medici prescrittori.

L'analisi comparativa sul consumo dei farmaci tra i dati Health Search - IMS Health LPD e quelli del rapporto OsMed 2014, sono riportati nella Tabella 3.5.1. I farmaci oggetto del confronto rientrano nelle categorie terapeutiche maggiormente prescritte dai MMG e rimborsabili dal SSN (fascia A). Queste categorie sono state impiegate nella definizione degli indicatori oggetto del presente rapporto. Al fine di consentire una corretta comparazione tra i dati di Health Search - IMS Health LPD con quelli OsMed, sono stati applicati identici pesi per il calcolo del consumo di ogni classe di farmaci, espresso in DDD/1.000 abitanti/ die. Tuttavia, occorre precisare che l'applicazione di un sistema di pesi non consente di confrontare il dato sul consumo derivante da Health Search – IMS Health LPD e riportato in questo rapporto con quello presente nei rapporti degli anni precedenti. Inoltre, è da tenere presente che, mentre i dati Health Search - IMS Health LPD si riferiscono ai soggetti di età >14 anni, quelli OsMed riguardano l'intera popolazione. Questa considerazione spiega il consumo più elevato in Health Search - IMS Health LPD rispetto a OsMed dei farmaci per ipertensione e scompenso (tale differenza si riduce quando vengono considerate le singole classi di ACE-inibitori e sartani), degli ipolipemizzanti e dell'acido acetilsalicilico; viceversa, in Health Search - IMS Health LPD risulta sottostimato il consumo di antibiotici, in quanto classe terapeutica prescritta con alta frequenza anche nei soggetti di età pediatrica. Infine, anche per quanto riguarda il consumo di Inibitori di Pompa Protonica (IPP) il dato Health Search- IMS Health LPD è inferiore a quello OsMed; ciò potrebbe dipendere dal fatto che questi farmaci sono ampiamente usati anche nei soggetti di età avanzata che spesso sono in cura presso le residenze sanitarie assistenziali e, in alcune realtà regionali, non sono seguiti direttamente dal MMG.

Tabella 3.5.1. Confronto fra Health Search - IMS Health LPD e OsMed sul consumo di farmaci e pattern prescrittivi per le principali categorie terapeutiche (anno 2014)

Categorie terapeutiche	Consumo (DDD/1000 ab. die)	
	HS - IMS Health LPD * 2014	OsMed 2014
Farmaci per ipertensione e scompenso cardiaco	371,0	366,7
ACE-inibitori (da soli e in associazione)	132,2	120,1
Sartani (da soli e in associazione)	89,5	97,7
Ipolipemizzanti	78,6	76,8
Statine	71,9	65,9
Omega-3	2,9	3,5
Fibrati	2,2	2,5
Acido acetilsalicilico (B01AC06)	55,6	52,0
Warfarin/acenocumarolo	6,5	6,3
Farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie	30,2	37,7
Beta-2 agonisti long-acting	1,3	1,3
Corticosteroidi inalatori (da soli ed in associazione)	16,2	20,4
Antileucotrieni	1,8	2,1
Antibiotici	13,4	21,4
Macrolidi	2,3	4,0
Cefalosporine orali & iniettive	0,4	2,1
Fluorochinoloni	2,3	3,1
Antidepressivi	36,8	37,3
IPP (Inibitori di Pompa Protonica)	66,7	80,3

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

Indicatori di prescrizione e metodologia di analisi

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

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

Il *set* di indicatori proposto è organizzato in base al problema clinico-epidemiologico, all'interno del quale sono poi esplicitate le categorie farmaco-terapeutiche che hanno contribuito allo sviluppo degli stessi indicatori. Per ogni problema clinico-epidemiologico preso in esame, dopo una breve descrizione della rilevanza clinica e della letteratura di

riferimento, viene esplicitata la metodologia utilizzata per lo sviluppo dell'indicatore, la cui definizione costituisce la chiave di lettura per le tabelle presentate.

Al fine di descrivere nel dettaglio i profili prescrittivi e l'appropriatezza di impiego dei farmaci, per ogni quadro clinico, nel presente Rapporto, viene fornito il dato di **prevalenza di malattia**, ossia il numero di pazienti che, in un dato periodo di tempo, presentano la diagnosi di una determinata malattia **[numeratore]**, sul totale della popolazione potenzialmente assistibile dai MMG **[denominatore]**. La prevalenza di patologia è riportata sia come dato generale, sia in base alla distribuzione geografica, di genere e d'età del paziente; inoltre, quando opportuno, tale dato viene ancor più dettagliato, stratificando i soggetti per presenza di comorbilità e di determinati fattori di rischio. Successivamente, viene fornita la **prevalenza d'uso di farmaci,** ossia il numero di pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di una specifica classe terapeutica o di un dato farmaco **[numeratore]**, sul totale dei pazienti identificati sulla base di determinate diagnosi di malattia **[denominatore]**. Per descrivere le modalità di assunzione del farmaco, per le terapie croniche, vengono valutate anche le **prescrizioni ripetute** che consentono di stimare l'**aderenza al trattamento**, ossia il numero di soggetti con almeno l'80% dei giorni coperti (la definizione più frequentemente utilizzata in letteratura) del potenziale periodo di trattamento **[numeratore]**, sul totale dei pazienti con almeno una prescrizione di farmaco appartenente ad una specifica categoria terapeutica **[denominatore].** Al fine di stimare i teorici giorni di esposizione per utilizzatore sono state impiegate le DDD **(DDD/utilizzatore)** oppure le unità posologica (compressa, supposta, busta, ecc.) **(Unità posologica/utilizzatore),** quando la DDD non corrispondeva alla dose comunemente prescritta (es. statine). Per fornire una stima più accurata dell'aderenza al trattamento cronico, nella valutazione dei giorni coperti dal farmaco è stato considerato anche un "*grace period*" di 30 giorni. Quindi, qualora tra una prescrizione e l'altra era presente un *gap* ≤30 giorni, il paziente veniva considerato ugualmente coperto da trattamento. Tale metodologia permette di ridurre la variabilità tra i dosaggi (e quindi tra le durate d'uso) realmente impiegati dal paziente, che a volte si discostano dalla DDD o dall'unità posologiche impiegate come unità di misura della copertura, nonché consente di tenere in considerazione l'esposizione al farmaco durante un'eventuale ospedalizzazione, informazione che sfugge ai database di medicina generale. Inoltre, qualora una patologia (es. ipertensione) prevedesse l'impiego di un'assunzione contemporanea di più molecole, l'aderenza è stata valutata per singola molecola **(DDD/utilizzatore/molecola)** e al paziente è stata associato il valore di aderenza più elevato rilevato nel periodo di osservazione. Per diversi quadri clinici sono riportati anche i **parametri anamnestici raccolti dal MMG** durante le visite intercorse negli ultimi 12 mesi, presentati come frequenza di ogni singolo parametro **[numeratore]** tra i soggetti affetti da una data patologia **[denominatore],** suddividendo i soggetti in trattamento farmacologico da quelli senza alcuna prescrizione di almeno un farmaco indicato per la data patologia. Infine, per taluni contesti, sono descritte anche le **indicazioni riportate dal MMG** per la prescrizione di un dato farmaco, presentate in termini di frequenza di ogni indicazione **[numeratore]** sul totale dei pazienti con una data patologia e in trattamento farmacologico per quella patologia **[denominatore].**

La prevalenza di malattia, alla luce della capillare distribuzione dei MMG sul territorio nazionale, fornisce una solida informazione di natura epidemiologica. Quest'ultima costituisce il denominatore per il calcolo degli indicatori di prevalenza d'uso di farmaci che, a loro volta, possono indicare l'evidenza di appropriatezza (es. prevalenza d'uso di farmaci antiipertensivi in soggetti con diagnosi d'ipertensione) o inappropriatezza prescrittiva (es. prevalenza d'uso di antibiotici in soggetti con diagnosi di malattia virale). Dato lo specifico contesto delle patologie croniche (es. diabete mellito, malattia renale cronica), si considerano affetti da una specifica patologia cronica i casi diagnosticati fino al giorno precedente l'anno di osservazione (es. al 31 Dicembre 2013 se l'anno di osservazione è il 2014). Quando si parla invece di malattie in forma acuta (es. faringo-tonsillite) viene utilizzata la popolazione con la malattia nello stesso anno di osservazione (2014) in cui il farmaco viene prescritto.

Data la natura del database Health Search - IMS Health LPD, il MMG è tenuto ad associare a ciascuna prescrizione la malattia da lui codificata col proprio software di gestione del paziente. Pertanto, i soggetti sono stati selezionati in base alla registrazione da parte del MMG delle diagnosi codificate secondo l'ICD-9-CM (*International Classification of Diseases-9th-revision Clinical Modification*). Per la determinazione dei soggetti in trattamento con specifiche categorie terapeutiche sono state estratte tutte le prescrizioni farmaceutiche effettuate nell'anno di osservazione e classificate in base al codice ATC. Per alcuni quadri clinici si è resa necessaria un'ulteriore caratterizzazione dei pazienti sulla base di parametri anamnestici e/o derivanti dell'esame obiettivo del paziente (es. fumo di sigaretta, obesità, colesterolo LDL, ecc.).

Di seguito sono elencati tutti 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, 402.91, 404.01, 404.91)
[2]. Diabete mellito di tipo II (ICD-9-CM: 250x, ad eccezione di 250.x1 e 250.x3)
[3]. Malattia coronarica (ICD-9-CM: 410-414x)
[4]. Patologie ischemiche cerebrali (ICD-9-CM: 433-436x, 438x, 342x)
[5]. Scompenso cardiaco (ICD-9-CM: 428x, 402.01, 402.91, 404.01, 404.91)
[6]. Malattia renale cronica (ICD-9-CM: 582-7x)
[7]. Iperlipoproteinemia (ICD-9-CM: 272, 272.0x, 272.1x, 272.2x, 272.3x, 272.4x, 272.9x)
[8]. Ipercolesterolemia poligenica [(ICD9CM: 272, 272.0x, 272.2x con esclusione della "Disbetalipoproteinemia", 272.4x, 272.9x) ed esclusione della forma familiare]
[9]. Dislipidemia familiare (ICD-9-CM: 272.0-3x, solo forme familiari)
[10]. Obesità (ICD-9-CM: 278.0x + BMI>30 kg/m2)
[11]. Fibrillazione atriale (ICD-9-CM: 427.3x)
[12]. Artropatie periferiche (ICD-9-CM: 415.1x, 451.1x)
[13]. BPCO (ICD-9-CM: 491.2x, 496x)
[14]. Asma (ICD-9-CM: 493x)

[15]. Influenza (ICD-9-CM: 465.9, 487x), raffreddore comune (ICD-9-CM: 460x) e laringotracheite acuta (ICD-9-CM: 464.0, 464.1, 464.2)
[16]. Faringite e tonsillite acuta (ICD-9-CM: 462-3x)
[17]. Bronchite acuta (ICD-9-CM: 466x)
[18]. Cistite (ICD-9-CM: 595x)
[19]. Depressione (ICD-9-CM: 290.21, 296.2-296.3x, 296.9x, 298.0x, 300.4x, 309.0-309.1x, 309.28, 311x, V79.0)
[20]. Malattia da Reflusso Gatroesofageo (ICD-9-CM: 530.x)

Farmaci e categorie farmacologiche considerate

[1]. Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso (antipertensivi)
- ACE-inibitori (ATC: C09A*, C09B*)
- Sartani (ATC: C09C*, C09D*)
- Diuretici (ATC: C03*)
- Beta-bloccanti (ATC: C07*)
- Calcio antagonisti (ATC: C08*)
- Altri antipertensivi (ATC: C02*)

[2]. Ipolipemizzanti
- Statine (ATC: C10AA*)
- Omega-3 (ATC: C10AX06)
- Fibrati (ATC: C10AB*)

[3]. Farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie
- Beta-2 agonisti long-acting (ATC: R03AC12, R03AC13)
- Corticosteroidi inalatori (da soli ed in associazione) (ATC: R03AK*, R03BA*)
- Antileucotrieni (ATC: R03DC*)
- Altri farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie (ATC: altri R03*)

[4]. Antidepressivi
- SSRI (ATC: N06AB*)
- SNRI (ATC: N06AX16, N06AX21)
- Antidepressivi Triciclici (ATC: N06AA*)
- Altri Antidepressivi (ATC: altri N06*)

[5]. Antibiotici
- Macrolidi (ATC: J01FA*)
- Cefalosporine (ATC: J01DA*-E*) & cefalosporine iniettive (ATC: J01DD01, J01DD02, J01DD04, J01DD07, J01DD09, J01DD12, J01DE01)
- Fluorochinoloni (ATC: J01MA*)

[6]. Farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori
- IPP (ATC: A02BC*)
- Antiacidi (ATC: A02A*)
- H2 antagonisti (ATC: A02BA*)
- Altri (ATC: A02BB*, A02BX*)

[7]. Acido acetilsalicilico (ATC: B01AC06)
[8]. Warfarin/acenocumarolo (ATC: B01AA03/B01AA07)
[9]. Corticosteroidi (ATC: H02*)
[10]. FANS (ATC: M01A*)

3.6 Dati relativi all'utilizzazione dei farmaci nel singolo paziente a carico del SSN[7]

Le Aziende Sanitarie Locali (ASL) sono gli enti pubblici responsabili dell'erogazione dell'assistenza farmaceutica a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel territorio di propria competenza. Nell'ambito della propria organizzazione aziendale, le ASL, al fine di rispondere alle diverse esigenze amministrative, si dotano di flussi informativi, i cosiddetti "flussi amministrativi correnti" (alias *database amministrativi*), i quali rappresentano anche una fonte di informazioni di rilevanza sanitaria, funzionale, per esempio, all'individuazione e alla descrizione dei profili di utilizzazione dei medicinali nella pratica clinica quotidiana.[8,9,10] Infatti, nei *database amministrativi* le informazioni sono registrate con l'indicazione del paziente beneficiario e della data di riferimento della prestazione, per cui è possibile riportare l'insieme delle prestazioni sul paziente e tracciare, in modo individuale per ogni assistibile, un profilo analitico e cronologico delle prestazioni erogate. Tali flussi, proprio per gli scopi per cui sono stati sviluppati, risultano rappresentativi dell'intera popolazione, correttamente conservati (e.g., dati codificati e storicizzati) e analizzabili a costi contenuti. Ovviamente, i flussi amministrativi correnti includono esclusivamente informazioni sulle prestazioni effettuate a carico del SSN.
I principali flussi amministrativi correnti sono l'anagrafe degli assistibili, l'archivio dei decessi, il farmaceutico territoriale, il flusso relativo all'erogazione dei medicinali in distribuzione diretta e per conto, la nosologica ospedaliera, il flusso relativo alle prestazioni relative all'assistenza specialistica ambulatoriale, il flusso delle prestazioni di riabilitazione ex art. 26 e, infine, il flusso di assistenza domiciliare integrata.
Nello specifico:

- l'anagrafe degli assistibili riporta le informazioni anagrafiche degli individui titolati a ricevere prestazioni a carico del SSN attraverso i servizi offerti dalla ASL, in particolare la data di nascita e il sesso;

[7] Questa sezione è stata curata da Clicon S.r.l. che è responsabile, in via esclusiva, dell'attendibilità delle informazioni, delle analisi e degli indicatori contenuti nel presente Rapporto e dichiara, inoltre, di essere titolare dei diritti ad essi relativi, ovvero di aver ottenuto le dovute autorizzazioni per la loro utilizzazione nel caso in cui i dati impiegati ai fini delle analisi ed al calcolo degli indicatori siano di titolarità di terzi.
[8] Birnbaum HG, Cremieux PY, Greenberg PE, et al. Using healthcare claims data for outcome research and pharmacoeconomic analyses. Pharmacoeconomics 1999; 16: 1-8.
[9] Motheral BR, Fairman KA. The use of claims databases for outcome research: rational challenges and strategies. Clin Ther 1997; 19: 346-66.
[10] Degli Esposti L, Valpiani G, Baio G. Valutare l'efficacia degli interventi in Sanità. Guida alla raccolta ed alla gestione dei dati clinici ed amministrativi. Il Pensiero Scientifico Editore. Roma, 2002.

- il farmaceutico territoriale raccoglie tutte le richieste di rimborso inoltrate dalle farmacie in relazione al servizio di dispensazione dei medicinali a totale o parziale carico del SSN. I principali dati disponibili sono: il codice identificativo del paziente sulla ricetta, del medico proscrittore, di AIC, il codice ATC del principio attivo contenuto nel farmaco, il numero di confezioni erogate, di unità in esse contenute ed il loro dosaggio, il prezzo unitario per confezione e la data di prescrizione;

- il flusso relativo all'erogazione dei medicinali in distribuzione diretta e per conto contiene informazioni sostanzialmente sovrapponibili a quelle provenienti dal flusso farmaceutico territoriale, da cui si differenzia per individuare selettivamente l'erogazione di medicinali direttamente acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche e dispensati al paziente per il loro consumo presso il proprio domicilio;

- il flusso nosologico ospedaliero contiene le informazioni di carattere amministrativo e clinico relative alle degenze ospedaliere (SDO - scheda di dimissione ospedaliera) quali: il codice identificativo del paziente, la data di ammissione e di dimissione, il reparto di ammissione e dimissione, la data ed i reparti di eventuali trasferimenti interni, la diagnosi principale e le diagnosi secondarie alla dimissione codificate secondo il codice ICD-9, gli interventi/procedure effettuati durante il ricovero, lo stato alla dimissione (guarito, deceduto, trasferito), il regime di ricovero (day-hospital, oppure ordinario), il DRG (*diagnosis related group*) assegnato, la tariffa di rimborso del ricovero;

- il flusso dell'assistenza specialistica ambulatoriale contiene tutte le prestazioni previste dal livello di assistenza specialistica ambulatoriale e, cioè, le visite e le prestazioni specialistiche effettuate in regime ambulatoriale e quelle di diagnostica strumentale e di laboratorio. I principali dati disponibili sono: il codice identificativo del paziente, la data di prenotazione della prestazione, il codice e la descrizione della prestazione, la data di esecuzione, la tariffa di rimborso;

- il flusso delle prestazioni di riabilitazione ex art. 26 contiene tutte le prestazioni riabilitative previste da un piano di trattamento ed erogate sia da strutture private in regime di convenzione con il SSN, sia da strutture a gestione diretta delle Aziende sanitarie; in particolare, esso registra l'attività residenziale e semiresidenziale di riabilitazione intensiva per la fase post-acuzie, l'attività ambulatoriale e domiciliare, l'attività residenziale e semiresidenziale estensiva e le prestazioni assistenziali per disabili. Le principali informazioni disponibili sono: il codice identificativo del paziente, della struttura riabilitativa erogatrice e regime di erogazione, le modalità di accesso all'attività riabilitativa, la data di inizio e di fine erogazione, il codice e la descrizione della prestazione riabilitativa erogata, il numero dei giorni/trattamenti riabilitativi erogati, la tariffa della prestazione;

- il flusso di assistenza domiciliare integrata, istituito con l'obiettivo del monitoraggio dell'assistenza domiciliare, archivia tutti gli interventi, procedure e attività sanitarie e

sociosanitarie erogate a persone presso il proprio domicilio da operatori afferenti al SSN. Le informazioni contenute nel flusso riguardano le fasi fondamentali del processo assistenziale: valutazione multidimensionale dell'assistito ed eventuale rivalutazione, definizione di un piano/programma/progetto di assistenza individuale, presa in carico, erogazione, sospensione e conclusione dell'attività di assistenza. Le principali informazioni contenute nel flusso sono: il codice identificativo del richiedente, la data della richiesta, il motivo della richiesta, la data della valutazione del richiedente, il codice della patologia prevalente, la data della presa in carico, il codice e la tipologia della cura, la data di inizio e di fine erogazione;

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

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

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

Indicatori di utilizzazione e metodologia di analisi

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

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

Health-DB è stato sviluppato da CliCon – Health, Economics & Outcomes Research per supportare i differenti operatori sanitari (e.g., Regione, ASL, MMG, Specialista) nel processo di monitoraggio dell'aderenza delle modalità prescrittive agli standard terapeutici predefiniti e di valutazione degli effetti delle azioni finalizzate alla riduzione dello scostamento tra modalità prescrittive e standard terapeutici.

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

Gli indicatori riportati nel presente Rapporto sono stati calcolati sui dati contenuti nei flussi amministrativi correnti, messi a disposizione da parte di un gruppo selezionato di ASL e Regioni. Il *database* costituito mediante l'uso di tali flussi amministrativi correnti risulta descrittivo di un campione di circa 30 milioni di assistibili (il 49,2% della popolazione italiana complessiva), distribuiti geograficamente nelle aree del Nord (62,1%), Centro (36,8%), Sud (39,7%)[11]. In particolare, gli Enti attualmente partecipanti alla costituzione di tale database sono 41, 36 ASL e 5 Regioni, e sono appartenenti alla totalità delle Regioni italiane (Figura 3.6.1).

Di seguito, l'elenco delle differenti ASL e Regioni partecipanti per macro area[12]:

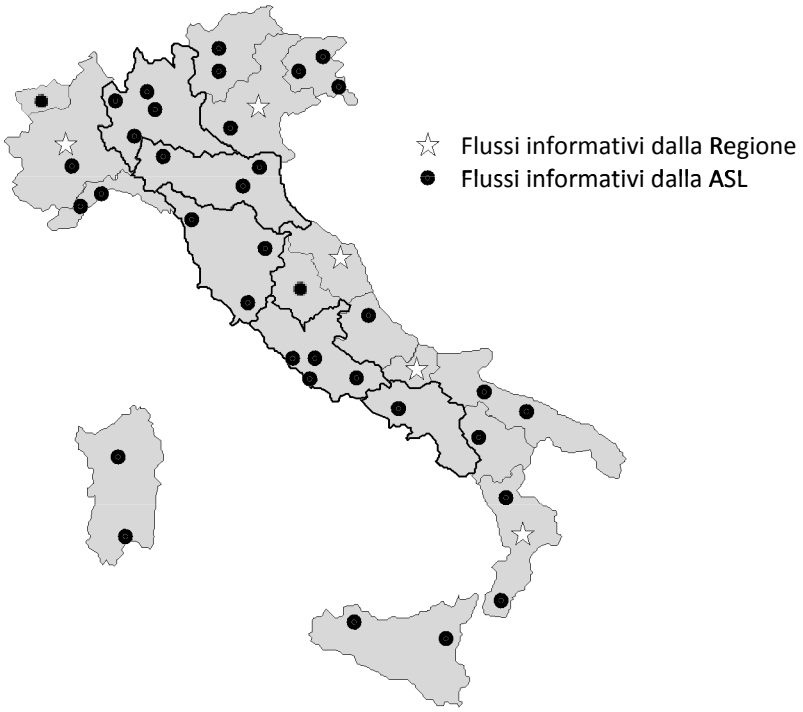
- Area geografica Nord: Azienda USL della Valle d'Aosta (Regione Valle D'Aosta); Regione Piemonte Direzione Sanità (Regione Piemonte); Azienda Sanitaria Locale di Asti (Regione Piemonte); ASL Pavia (Regione Lombardia); Azienda Sanitaria Locale della Provincia di Bergamo (Regione Lombardia); Azienda Sanitaria Locale della Provincia di Lecco (Regione Lombardia); Azienda Sanitaria Locale della Provincia di Varese (Regione Lombardia); Provincia Autonoma di Bolzano (Regione Trentino-Alto Adige); Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari - Provincia Autonoma di Trento (Regione Trentino-Alto Adige); Azienda Sanitaria della Regione Veneto (Regione Veneto); Azienda ULSS 20 di Verona (Regione Veneto); Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 1 "Triestina" (Regione Friuli Venezia Giulia); Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 4 "Friuli Centrale" (Regione Friuli Venezia Giulia); Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 5 "Friuli Occidentale" (Regione Friuli Venezia Giulia); Azienda Sanitaria N° 1 Imperiese (Regione Liguria); Azienda Sanitaria n. 3 Genovese (Regione Liguria); Azienda Unità Sanitaria Locale Piacenza (Regione Emilia Romagna); Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara e Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna di Ferrara (Regione Emilia Romagna); Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna (Regione Emilia-Romagna);

[11] Percentuali calcolate rispetto le relative aree geografiche di appartenenza.
[12] Suddivisione geografica in accordo alla classificazione data dall'Istat.

- Area geografica Centro: Azienda USL 1 Massa e Carrara (Regione Toscana); Azienda USL 8 Arezzo (Regione Toscana); Azienda USL 9 Grosseto (Regione Toscana); Agenzia Regionale Sanitaria Marche (Regione Marche); Azienda USL Umbria n.2 (Regione Umbria); Azienda USL Roma A (Regione Lazio); Azienda USL Roma D (Regione Lazio), Azienda USL Roma F (Regione Lazio); Azienda Sanitaria Locale di Frosinone (Regione Lazio);
- Area geografica Sud: Azienda Sanitaria Locale Teramo (Regione Abruzzo); Azienda Sanitaria Regionale del Molise (Regione Molise); Azienda Sanitaria Locale di Caserta (Regione Campania); Azienda Sanitaria Locale di Potenza (Regione Basilicata); Azienda Sanitaria Locale BAT (Regione Puglia); Azienda Sanitaria Locale Lecce (Regione Puglia); Regione Calabria Dipartimento Tutela Salute (Regione Calabria); Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza (Regione Calabria); Azienda Sanitaria Provinciale di Reggio Calabria (Regione Calabria); Azienda Sanitaria Provinciale Catania (Regione Sicilia); Azienda Sanitaria Provinciale di Palermo (Regione Sicilia); ASL Cagliari (Regione Sardegna); ASL Sassari (Regione Sardegna).

L'età media degli assistibili del campione di ASL e Regioni selezionate è pari a 44,0 anni contro 43,7 anni del dato nazionale. La percentuale di maschi è di 48,5% come il dato nazionale.

Figura 3.6.1. Rappresentazione geografica del campione delle ASL e Regioni partecipanti al Rapporto OsMed 2014.



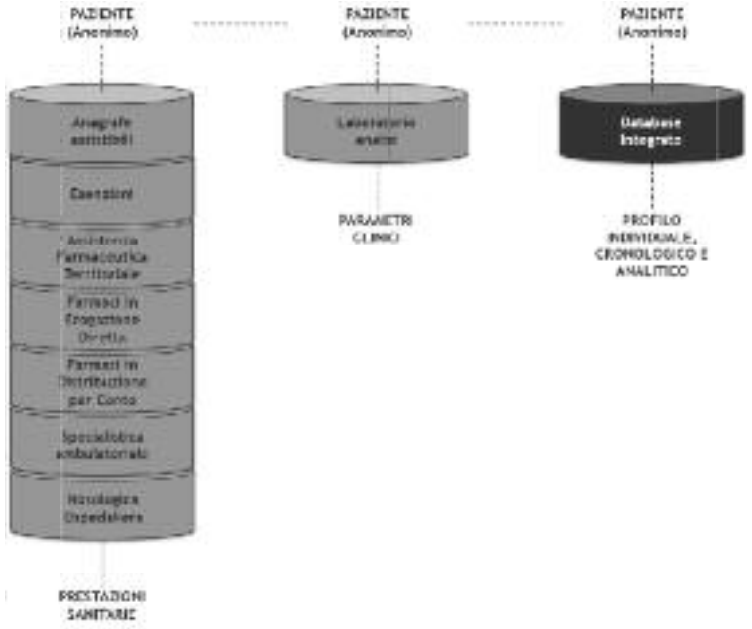
Per ognuna delle ASL e Regioni partecipanti sono stati acquisiti i seguenti flussi amministrativi correnti (Figura 3.6.2):

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

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

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

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



I dati acquisiti dai singoli flussi amministrativi correnti sono elencati di seguito: sesso, anno di nascita, data del decesso (dall'anagrafe degli assistibili), confezione di farmaco (codice

ATC), data di prescrizione, numero di confezioni, costo per confezione (dall'assistenza farmaceutica territoriale e farmaci in erogazione diretta), data di ammissione, di dimissione, regime del ricovero (e.g., ordinario, day hospital), stato alla dimissione (e.g., dimesso, trasferito), diagnosi principale (codice ICD-9), diagnosi secondarie (codice ICD-9), procedura principale (codice ICD-9), procedure secondarie (codice ICD-9), DRG, tariffa DRG (dalle schede di dimissione ospedaliera), data di esecuzione della prestazione, tipo di prestazione (dalla specialistica ambulatoriale), data dell'accertamento di laboratorio, valore dell'accertamento di laboratorio (dal laboratorio Analisi).
I flussi sono stati integrati attraverso una procedura di *data linkage* sul codice identificativo del paziente (e.g., codice fiscale), permettendo la costruzione di un tracciato individuale, cronologico e dettagliato per ogni singolo assistibile (*patient analytics*). Tale procedura di *data linkage* sul codice identificativo del paziente è stata effettuata dal personale della ASL o della Regione presso la sede della ASL o della Regione stessa.
Il database contiene i dati necessari per il calcolo degli indicatori per i seguenti trattamenti:

- Farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa;
- Farmaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia;
- Farmaci per il trattamento del diabete mellito;
- Farmaci per il trattamento delle sindromi ostruttive delle vie respiratorie;
- Farmaci per il trattamento dell'osteoporosi;
- Farmaci per il trattamento della depressione;
- Farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite;
- Farmaci per il trattamento dell'anemia;
- Farmaci per il trattamento dell'artrite reumatoide;
- Farmaci per il trattamento della psoriasi.

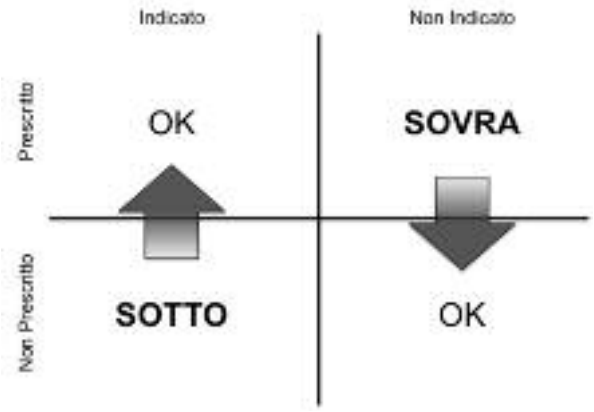
Per tutte le aree terapeutiche sono stati impiegati i dati di farmacoutilizzazione conseguenti all'erogazione in ambito territoriale, ovvero ogni medicinale dispensato sia in regime di assistenza convenzionale, sia in distribuzione diretta e per conto. La conoscenza del volume complessivo di spesa per categoria terapeutica e delle modalità d'uso delle relative prescrizioni da parte del singolo assistibile (rispetto a standard predefiniti) è essenziale per un'attività di controllo di gestione. In questa prospettiva, i flussi amministrativi correnti costituiscono la fonte informativa più adeguata, in quanto comprendono l'intero ammontare delle prescrizioni (e, quindi, della spesa farmaceutica) e delle prestazioni assistenziali a carico del Servizio Sanitario e, attraverso la riconducibilità delle prescrizioni sul paziente, offrono la possibilità di "spiegarne" la qualità d'impiego attraverso il confronto con standard predefiniti di percorso assistenziale.
Nell'ambito del progetto Health-DB, tra gli indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti sono inclusi sia quelli di *aderenza alle modalità d'uso dei farmaci* (e.g., l'uso continuativo dei farmaci nei trattamenti cronici), sia quelli di *aderenza alle indicazioni terapeutiche dei farmaci* (e.g., la prescrizione dei farmaci con specifica indicazione per la tipologia di paziente considerato). Gli indicatori di aderenza progettati e calcolati nel progetto Health-DB si caratterizzano per un cambio di prospettiva nella misurazione e nella valutazione dell'appropriatezza prescrittiva rispetto ai più tradizionali

indicatori di consumo. Essi, infatti, si caratterizzano per una tendenza a ribaltare la prospettiva di valutazione dell'appropriatezza prescrittiva dal consumo di farmaci alle modalità d'uso dei farmaci sul paziente.
Gli indicatori di aderenza progettati e calcolati nel progetto Health-DB sono stati selezionati rispondendo a due principali obiettivi: l'uno di *opportunità terapeutica* e l'altro di *sostenibilità finanziaria*. In particolare, rispetto a:

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

Ovviamente, a seguito di un miglioramento dei risultati di tali indicatori e ad un processo di ri-allocazione delle risorse dalla sovra- alla sotto-spesa, qualora il saldo tra le aree in cui è necessario incrementare la spesa (*aree di sotto-spesa*) e quelle in cui è possibile ridurre la spesa (*aree di sovra-spesa*) fosse positivo, allora sarebbe opportuno prendere in considerazione politiche di limitazione della rimborsabilità, oppure di incremento del budget.
Deve essere segnalato, infine, che l'insieme ed il contenuto di tali indicatori progettati e calcolati nel progetto Health-DB è in fase di ulteriore sviluppo e perfezionamento, sia a fronte della progressiva inclusione di altri flussi informativi, sia di miglioramenti nella logica di progettazione, che nella completezza dei comportamenti prescrittivi analizzati e nella metodologia di calcolo.

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



Titolarità e modalità di trattamento dei dati

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

NOTA METODOLOGICA

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

Sezione 4

APPROPRIATEZZA D'USO DEI FARMACI: PROFILI PRESCRITTIVI E DI UTILIZZAZIONE

4.1 Definizioni

Una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il farmaco è stato dimostrato essere efficace e, più in generale, all'interno delle indicazioni d'uso (dose e durata del trattamento). Generalmente, l'appropriatezza è valutata mediante *l'analisi della variabilità prescrittiva* e/o dell'*aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti*.
Nel primo caso, la variabilità prescrittiva è solitamente espressa in termini di volumi (DDD per 1.000 abitanti die) oppure di spesa (spesa pro-capite) ed evidenzia lo scostamento delle unità in valutazione rispetto alla media del contesto di valutazione: le Regioni nel contesto nazionale, le Aziende Sanitarie Locali (ASL) nel contesto regionale, i singoli Medici Specialisti o di Medicina Generale nel contesto locale.
Tuttavia, si deve ricordare che se la variabilità prescrittiva (in eccesso o in difetto rispetto alla media di riferimento) non spiegata indica potenziali problemi di appropriatezza, una maggiore omogeneità rispetto alla media non è di per sé sinonimo di appropriatezza prescrittiva.
Per definire l'appropriatezza prescrittiva in senso stretto sono necessarie analisi che permettano di confrontare le modalità prescrittive con standard predefiniti (analisi dell'aderenza). L'importanza di tali analisi appare giustificata da alcune principali considerazioni:

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

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

[1] Sokol MC et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. Med Care 2005; 43: 521-30.
[2] World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
[3] Osterberg L. Adherence to Medication. N Engl J Med 2005; 353: 487-97.
[4] Rapporto nazionale, anno 2013. L'uso dei farmaci in Italia. In: Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento.
[5] World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization 2003.

Indicatori di prescrizione, di consumo e di aderenza

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

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

[6] Degli Esposti L. L'equilibrio tra appropriatezza prescrittiva e sostenibilità economica. Dagli indicatori di consumo (variabilità prescrittiva) agli indicatori di percorso (aderenza al trattamento). Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione 2014; 6(2).

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

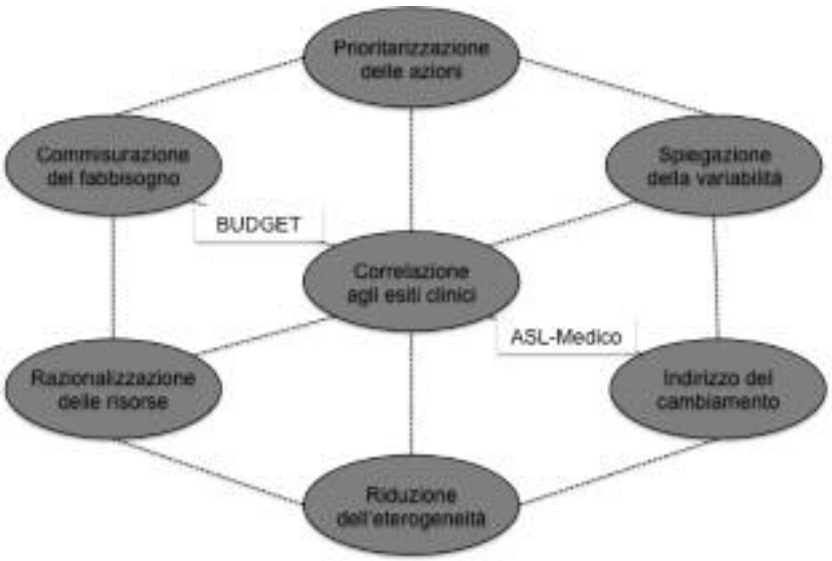
4. *Prioritarizzazione degli interventi*. Gli indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti descrivono la situazione attuale e la situazione raccomandata. Con ciò esprimono, in misura immediata e quantificata, la distanza tra situazione attuale e situazione ideale e, quindi,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

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

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

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

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



4.2. Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale[7]

Farmaci per la prevenzione del rischio cardiovascolare

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nel mondo; si stima che in Europa queste causano il 47% di tutti i decessi (42% negli uomini e 52% nelle donne). In Italia, i dati Health Search – IMS HEALTH LPD mostrano un costante aumento della prevalenza annua delle principali patologie cardiovascolari: tra il 2005 e il 2013 la prevalenza di ipertensione arteriosa è aumentata dal 21,0% al 26,7%; le malattie ischemiche cardiache dal 3,5% al 4,1%; l'ictus (ischemico ed emorragico) dal 2,2% al 3,8%, lo scompenso cardiaco congestizio dal 1,0% al 1,2%.

Le patologie cardiovascolari, nell'Unione Europea, determinano un costo annuo di 196 miliardi di euro; di questi, il 54% è dovuto ai costi sanitari diretti, il 24% alla perdita di produttività e il 22% ai costi connessi ai familiari (o *informal carer*) che si prendono cura di questi pazienti. In Italia, si stima che le patologie cardiovascolari hanno comportato un costo totale di 18,3 miliardi di euro nel solo 2014, di cui 14 miliardi a carico del Sistema Sanitario Nazionale. Tali cifre sono destinate ad aumentare notevolmente nel corso dei prossimi anni, fino ad arrivare a 23 miliardi complessivi nel 2020.

Per prevenire la maggior parte delle patologie cardiovascolari è fondamentale innanzitutto correggere gli stili di vita riconosciuti come fattori di rischio per tali disturbi: il fumo, la dieta scorretta, l'inattività fisica e l'assunzione di alcool. L'identificazione dei soggetti a elevato rischio cardiovascolare, pertanto, rappresenta il punto di partenza per l'attivazione di azioni finalizzate alla riduzione dei fattori di rischio modificabili, al cambiamento dello stile di vita e all'inizio di un intervento farmacologico. Si stima, infatti, che circa l'80% degli eventi cardiovascolari che insorgono prima dei 75 anni è prevenibile. Inoltre, la correzione degli stili di vita consentirebbe una riduzione della mortalità per patologie cardiovascolari di oltre il 50% e un corretto trattamento farmacologico del 40%. Nonostante tali evidenze abbiano fatto sì che il controllo dei fattori di rischio sia considerato prioritario in tutte le linee guida nazionali e internazionali, esso è ancora piuttosto limitato, in particolare per ciò che concerne i livelli di pressione arteriosa, il controllo lipidico e l'abitudine al fumo.

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

L'**ipertensione arteriosa** è il principale fattore di rischio modificabile per malattie coronariche, ictus cerebrale, scompenso cardiaco e insufficienza renale. Le linee guida internazionali raccomandano di intraprendere la terapia farmacologica, contemporaneamente alle modifiche dello stile di vita, nei soggetti con pressione arteriosa (PA) ≥160/100 mmHg. Tuttavia, in presenza di un elevato rischio cardiovascolare, oppure nei soggetti in cui le modifiche dello stile di vita appaiono insufficienti, risulta opportuno iniziare la terapia farmacologica con PA≥140/90 mmHg.

I farmaci disponibili per il trattamento della pressione arteriosa, sebbene abbiano dimostrato un buon profilo di efficacia nei trial clinici, non sempre consentono il raggiungimento di un adeguato controllo della PA nella pratica clinica, soprattutto nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare (soggetti affetti da coronaropatie, obesità, diabete, dislipidemia). Come riportato nel recente avanzamento di un grande studio osservazionale condotto in 24 paesi europei (EUROSPIRE IV), il controllo dei fattori di rischio, compresa la PA, nella gran parte dei pazienti con patologie coronariche è tuttora inadeguato e variabile nelle diverse realtà prese in esame.

La corretta terapia dell'ipertensione, oltre a prevenire numerose morti per cause cardiovascolari, consente un forte risparmio di risorse economiche. Nonostante ciò, la quota di soggetti ipertesi non adeguatamente trattati è ancora oggi elevata. Questo è dovuto principalmente alla mancata aderenza alla terapia antipertensiva prescritta dal medico. Infatti, come riportato da diversi studi, alcuni riferiti anche alla realtà italiana, la quota di pazienti che assume il trattamento antipertensivo in maniera continuativa è piuttosto bassa, senza sostanziali differenze tra i diversi equivalenti disponibili per un dato principio attivo. La mancata aderenza, oltre a esporre i paziente a possibili effetti collaterali, senza raggiungere il controllo adeguato dei livelli pressori, incide fortemente sui costi sanitari a causa dell'aumento di ospedalizzazione per eventi cardiovascolari e degli ulteriori trattamenti farmacologici che si rendono necessari con il peggioramento della patologia cardiovascolare.

Gli indicatori calcolati sono i seguenti:

- **Prevalenza di ipertensione:** numero di pazienti con diagnosi di ipertensione **[numeratore]**, sul totale della popolazione assistibile **[denominatore].**
- **Prevalenza di ipertensione e patologie concomitanti:** numero di pazienti con diagnosi di ipertensione senza patologie concomitanti (ipertensione essenziale) e con diagnosi di diabete mellito o scompenso cardiaco o malattia renale cronica o malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale) **[numeratori]**, sul totale della popolazione con diagnosi di ipertensione o sul totale della popolazione assistibile **[denominatori].**
- **Prevalenza d'uso di farmaci antipertensivi:** numero di pazienti in trattamento con farmaci antipertensivi **[numeratore]**, sul totale dei pazienti ipertesi senza e con diagnosi di diabete mellito o scompenso cardiaco o malattia renale cronica o malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale) **[denominatori].**
- **Distribuzione dei valori di pressione arteriosa, abitudine al fumo, BMI e colesterolo LDL** (valori registrati negli ultimi 12 mesi) **[numeratore]** tra i soggetti

- affetti da ipertensione con almeno un valore registrato nell'anno, suddivisi tra coloro che avevano un trattamento antipertensivo e coloro senza trattamento **[denominatori].**
- **Aderenza al trattamento con antipertensivi:** numero di pazienti aderenti (DDD/utilizzatore/molecola >290/anno) al trattamento con farmaci antipertensivi **[numeratore]**, sul totale dei soggetti ipertesi in trattamento antiipertensivo senza e con diagnosi di diabete mellito o scompenso cardiaco o malattia renale cronica o malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale) **[denominatori].**

Bibliografia di riferimento

1. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. URL: http://www.escardio.org/about/what/advocacy/EuroHeart/Pages/2012-CVD-statistics.aspx (ultimo accesso Maggio 2015).
2. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J. 2006;27:1610-9.
3. James PA, Oparil S, Carter BL ert al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014 Feb 5;311(5):507-20.
4. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J. 2012 Jul;33(13):1635-701.
5. NICE Guideline [CG127]. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. August 2011. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg127 (ultimo accesso Maggio 2015).
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society. of Cardiology (ESC) Eur Heart J. 2013 Jul;34(28):2159-219.
7. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2015 Feb 16. [Epub ahead of print].
8. Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, et al. Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. N Engl J Med. 2015 Jan 29;372(5):447-55.
9. Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS, et al. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. Am J Med. 2013 Apr;126(4):357.e7-357.e27.
10. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. Circulation. 2009;120:1598-605.
11. Corrao G, Soranna D, La Vecchia C, et al. Medication persistence and the use of generic and brand-name blood pressure-lowering agents. J Hypertens. 2014 May;32(5):1146-53.

La Tabella 4.2.1 riporta le stime di prevalenza di ipertensione nella popolazione assistibile in carico ai MMG. In generale la prevalenza di patologia nel 2014 è stata pari al 28,3%; dato in linea con quanto presente in letteratura per i paesi occidentali (30-40% della popolazione generale). La prevalenza risulta superiore nelle regioni del Sud e Isole (29,7%) rispetto al Centro (27,2%) e Nord (27,7%) Italia. Inoltre, tale prevalenza è maggiore tra le donne (29,0%) rispetto agli uomini (27,6%) e cresce all'aumentare dell'età, raggiungendo il 66,6% tra gli ultra 75enni. L'ipertensione essenziale (ossia in assenza di altre comorbidità) presenta la prevalenza maggiore nella popolazione generale (17,8%), seguita

dall'ipertensione concomitante al diabete mellito (3,5%) e alle malattie cardiovascolari (3,0%).

La prevalenza d'uso di antipertensivi tra tutti i soggetti con ipertensione si attesta al 79,1% (Tabella 4.2.2) con le stesse differenze riscontrate per la prevalenza di patologia. Nella popolazione con ipertensione essenziale si riscontra la prevalenza d'impiego di questi farmaci più bassa (74,4%), mentre le condizioni cliniche con patologie concomitanti presentano un maggiore impiego di antipertensivi, con percentuali uguali o superiori all'85%. Questi risultati sono dovuti da un lato a una quota di soggetti con ipertensione essenziale non trattata farmacologicamente (in particolare nelle fasi iniziali), dall'altro alla maggiore severità clinica dei pazienti con patologie concomitanti.

L'analisi delle singole categorie terapeutiche prescritte (Tabella 4.2.3) evidenzia che gli ACE-inibitori sono i farmaci maggiormente impiegati (35,6% dei soggetti con ipertensione), seguiti da sartani (30,8%) e dai beta-bloccanti (30,2%). Mentre, il 42,2% dei soggetti con ipertensione è in trattamento con combinazioni di più farmaci antipertensivi. L'impiego di tutte le classi di farmaci considerate è maggiore tra coloro che presentano le diverse comorbidità rispetto a quelli affetti da ipertensione essenziale. Inoltre, la quota dei soggetti in trattamento con più farmaci antipertensivi raggiunge il 70,2% tra i soggetti affetti contemporaneamente da ipertensione e scompenso cardiaco.

Se si osservano alcune caratteristiche cliniche dei soggetti affetti da ipertensione raccolte dai MMG (Tabella 4.2.4), si nota che la quota di pazienti con valori pressori più elevati è maggiore nella popolazione in trattamento rispetto a quella senza trattamento farmacologico. Inoltre, anche altri fattori di rischio come l'abitudine al fumo e l'elevato BMI sono maggiormente rilevanti tra i pazienti in trattamento rispetto a quelli senza trattamento. Al contrario, i livelli di colesterolo LDL risultano più elevati nei soggetti senza alcun trattamento rispetto a quelli in trattamento farmacologico. Tali differenze evidenziano che i MMG, in accordo alle linee guida, tendono a intraprendere la terapia farmacologica nei soggetti più a rischio e nei quali le modifiche dello stile di vita sono difficilmente applicabili. Tuttavia, occorre precisare che questo dato si riferisce solo alla quota di campione che presenta almeno una registrazione del parametro nell'anno, pertanto risente dei numerosi dati mancanti per i diversi fattori analizzati. Inoltre, è da precisare che l'interpretazione di questo risultato si riferisce a soggetti prevalenti per i quali le misurazioni possono essere avvenute in periodi molto differenti del loro decorso clinico e terapeutico.

Tra i soggetti affetti da ipertensione, l'aderenza al trattamento è risultata pari al 64,2% (Tabella 4.2.5). Analizzando tale parametro in presenza di eventuali patologie concomitanti, si nota come i soggetti con diabete risultino aderenti nel 69,8% dei casi, seguiti da quelli con malattia renale cronica (67,8%), con malattie cardiovascolari (66,2%) e con scompenso cardiaco (63,6%). Di contro, la quota maggiore di mancata aderenza è stata riscontrata tra i soggetti con ipertensione essenziale: essa si attesta a circa il 40% di questa popolazione. Per quanto concerne la distribuzione geografica, i soggetti residenti al Sud sono risultati maggiormente aderenti al trattamento per tutte le condizioni cliniche studiate. Gli uomini presentano una maggiore aderenza rispetto alle donne (66,9% vs 62,0%) e, come atteso, l'aderenza aumenta con l'aumentare dell'età, con una flessione dopo i 75 anni. Quest'ultimo risultato potrebbe, in parte, essere dovuto a una minor presa

in carico da parte del MMG dei grandi anziani, che spesso sono seguiti in residenze sanitarie assistenziali e strutture ospedaliere. L'analisi per le diverse classi terapeutiche ha rilevato che oltre il 62% dei soggetti in trattamento con ACE-inibitori e sartani è aderente alla terapia, seguito dal 56,6% dei pazienti trattati con calcio antagonisti. Al contrario, diuretici e beta-bloccanti hanno fatto registrare percentuali di aderenza più basse (uguali o inferiori al 30%). Tale risultato può essere legato sia alla difficoltà di studiare questi farmaci mediante la DDD (che non sempre rappresenta la dose realmente impiegata), sia alla minore maneggevolezza di questi farmaci. Infine, valori di aderenza più elevati (72,7%) sono stati individuati in presenza di politerapia antiipertensiva, probabilmente a causa della maggiore complessità e severità dei pazienti trattati con questi regimi terapeutici.

Tabella 4.2.1. Prevalenza di ipertensione e di patologie concomitanti^ nella popolazione assistibile

	Ipertensione	*Ipertensione essenziale**	*Diabete mellito*	*Malattie CV*	*Scompenso cardiaco*	*Malattia renale cronica*
ANALISI GEOGRAFICA	**Prevalenza (%)**					
Nord	27,7	17,9	3,2	3,1	0,3	0,7
Centro	27,2	17,4	3,4	2,9	0,2	0,8
Sud e isole	29,7	18,0	4,1	3,0	0,2	1,0
ANALISI PER GENERE						
Maschi	27,6	16,5	3,6	3,2	0,2	0,8
Femmine	29,0	19,0	3,5	2,8	0,3	0,9
ANALISI PER ETA'						
≤45	4,2	3,9	0,2	0,1	0,0	0,1
46-65	31,1	23,7	3,6	2,0	0,1	0,5
66-75	58,8	33,8	9,4	7,1	0,4	1,7
>75	66,6	30,7	8,1	10,9	1,3	3,4
Totale	28,3	17,8	3,5	3,0	0,2	0,8

Malattie CV: malattie cardiovascolari

*nessuna delle comorbidità di seguito riportate in tabella; ^ le categorie non sono mutuamente esclusive

Tabella 4.2.2. Prevalenza d'uso di farmaci antipertensivi tra i soggetti affetti da ipertensione con e senza patologie concomitanti^

	Ipertensione	*Ipertensione essenziale**	*Diabete mellito*	*Malattie CV*	*Scompenso cardiaco*	*Malattia renale cronica*
ANALISI GEOGRAFICA	**Prevalenza (%)**					
Nord	78,2	73,7	84,9	87,4	87,3	83,6
Centro	79,6	75,7	84,5	87,6	88,1	83,6
Sud e isole	79,8	74,6	85,7	87,5	84,0	88,0
ANALISI PER GENERE						
Maschi	77,3	71,3	83,9	87,3	84,8	84,8
Femmine	80,6	76,9	86,3	87,6	87,5	86,0
ANALISI PER ETA'						
≤45	43,0	41,1	58,5	66,8	70,8	64,3
46-65	74,4	71,4	82,0	85,7	83,2	81,2
66-75	86,3	83,8	88,7	89,8	89,7	88,7
>75	85,5	83,2	86,8	87,2	86,2	87,0
Totale	79,1	74,4	85,2	87,5	86,4	85,5

* nessuna delle comorbidità di seguito riportate in tabella; ^ le categorie non sono mutuamente esclusive

Tabella 4.2.3. Prevalenza d'uso delle singole classi di farmaci antipertensivi tra i soggetti affetti da ipertensione con e senza patologie concomitanti^

	Ipertensione	*Ipertensione essenziale**	*Diabete mellito*	*Malattie CV*	*Scompenso cardiaco*	*Malattia renale cronica*
ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA	**Prevalenza (%)**					
ACE-inibitori** (C09A, C09B)	35,6	32,6	39,2	42,3	39,7	36,4
Sartani** (C09C, C09D)	30,8	27,9	37,6	33,2	28,1	35,3
Beta-bloccanti** (C07)	30,2	25,3	28,9	43,2	47,8	31,1
Calcio antagonisti (C08)	21,2	16,8	25,6	28,4	19,5	29,3
Diuretici (C03)	18,5	12,6	18,9	23,6	62,9	28,9
Altri antipertensivi*** (C02)	5,6	4,2	7,5	5,8	5,4	9,4
Combinazioni	42,2	33,1	48,1	58,0	70,2	53,4

* nessuna delle comorbidità di seguito riportate in tabella; ** incluse le associazioni fisse; *** non in combinazione;
^ le categorie non sono mutualmente esclusive

Tabella 4.2.4. Distribuzione di pressione arteriosa, fumo, BMI e colesterolo LDL tra i pazienti con ipertensione sia in trattamento farmacologico, sia senza trattamento

	Ipertensione	*In trattamento antipertensivo*	*Senza trattamento antipertensivo*
PRESSIONE ARTERIOSA	**Distribuzione (%)**		
<140/90 mmHg	81,1	80,9	83,0
140-159/90-99 mmHg	14,4	14,4	14,2
160-179/100-109 mmHg	3,6	3,7	2,4
≥180/110 mmHg	0,9	1,0	0,3
FUMO			
Si	21,8	20,7	30,3
No	78,2	79,3	69,7
BMI			
SOTTOPESO	0,7	0,7	1,1
NORMOPESO	23,2	22,4	30,6
SOVRAPPESO	41,2	41,1	41,6
OBESITA'	34,9	35,8	26,6
COLESTEROLO LDL			
<100 mg/dl	33,2	34,6	20,0
100-129 mg/dl	31,2	31,1	32,2
130-159 mg/dl	23,1	22,5	28,8
160-189 mg/dl	9,5	9,0	14,4
≥190 mg/dl	3,0	2,8	4,5

BMI: Body Mass Index

Tabella 4.2.5. Aderenza al trattamento antipertensivo tra i soggetti affetti da ipertensione con e senza patologie concomitanti^

	Ipertensione	*Ipertensione essenziale**	*Diabete mellito*	*Malattie CV*	*Scompenso cardiaco*	*Malattia renale cronica*
ANALISI GEOGRAFICA	**Aderenza terapeutica (%)**					
Nord	63,8	60,3	70,1	66,6	62,5	67,9
Centro	63,4	61,0	67,7	64,7	65,3	66,9
Sud e isole	65,1	61,7	70,4	66,5	64,6	68,0
ANALISI PER GENERE						
Maschi	66,9	63,7	71,7	67,8	67,7	69,5
Femmine	62,0	58,9	68,0	64,5	61,0	66,4
ANALISI PER ETA'						
≤45	50,7	49,3	56,8	56,5	64,7	62,4
46-65	62,6	60,0	69,7	67,0	69,5	71,0
66-75	68,3	65,0	72,4	69,0	69,9	72,0
>75	63,6	60,3	67,5	64,2	61,0	64,8
ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA						
ACE-inibitori** (C09A, C09B)	62,3	61,1	66,5	62,3	51,5	67,8
Sartani** (C09C, C09D)	62,8	61,4	68,0	63,5	59,5	65,9
Diuretici (C03)	26,8	24,7	28,8	23,3	33,6	32,5
Beta-bloccanti** (C07)	30,3	30,8	36,2	24,4	18,2	28,4
Calcio antagonisti (C08)	56,6	57,5	59,9	52,5	43,8	55,4
Altri antipertensivi*** (C02)	29,5	27,7	36,4	33,8	25,0	24,1
Combinazioni	72,7	70,2	76,4	73,3	69,1	73,9
Totale	64,2	60,9	69,8	66,2	63,6	67,8

* nessuna delle comorbidità di seguito riportate in tabella; ** incluse le associazioni fisse; *** non in combinazione;
^ le categorie non sono mutualmente esclusive

Le **dislipidemie** costituiscono un importante fattore di rischio modificabile per le patologie cardiovascolari in generale e in particolare per malattie coronariche, ictus cerebrale, scompenso cardiaco e insufficienza renale. Diversi studi di farmacoeconomia hanno conclamato il rapporto costo-efficacia dei farmaci ipolipemizzanti, sia nella prevenzione primaria che in quella secondaria. Tuttavia, il raggiungimento del beneficio con tali farmaci è fortemente connesso alle caratteristiche del soggetto e alla loro assunzione continuativa in assenza di sintomi conclamati.

In Italia la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti è regolamentata dalla Nota 13 AIFA, che nella sua versione attuale (revisionata nel marzo 2013) stabilisce il target terapeutico (TT LDL colesterolo) in base a una stratificazione del rischio di malattia coronarica definito dalla Linea Guida ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society). In accordo con questa linea guida, la stima del rischio cardiovascolare avviene in modo probabilistico, mediante le carte del rischio derivanti dal progetto SCORE che forniscono un risk score di manifestare eventi cardiovascolari fatali a 10 anni. Ciascun soggetto, pertanto, viene definito a rischio "basso" (risk score <1%), "medio" (score: 2-3%), "moderato" (score: 4-5%), "alto" (5-10%) o "molto alto" (≥10%). Inoltre, sono considerati a rischio "alto", oltre coloro i quali presentano un risk score >5% e <10%, anche i pazienti con dislipidemie familiari, con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio cardiovascolare e senza danno d'organo e i pazienti con malattia renale cronica di livello moderato (con filtrato glomerulare 30-59 ml/min/1.73m^2). Sono, invece, considerati a rischio "molto alto", non solo i soggetti con uno score ≥10%, ma anche i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio cardiovascolare e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria) e i pazienti con malattia renale cronica grave (con filtrato glomerulare 15-29 ml/min/1.73m^2).

All'interno della Nota AIFA 13, i farmaci ipolipemizzanti, incluse le specifiche statine, sono classificati secondo tre parametri: (a) tipologia di dislipidemia da trattare, (b) raggiungimento del target terapeutico e (c) loro tollerabilità. Essi, infatti, sono differenziati in trattamento di primo, secondo o terzo livello (una stessa molecola può far parte di più livelli di trattamento). Sempre in accordo alla Nota AIFA 13, l'associazione con ezetimibe viene rimborsata solo in caso di mancato raggiungimento del target con la massima dose tollerata di statina, a seguito della comparsa d'intolleranza. I fibrati sono rimborsati per particolari categorie di pazienti con dislipidemie con alti livelli di trigliceridi, oppure come terapia di terzo livello associati a statine nel caso dell'ipercolesterolemia monogenica familiare, nella disbetalipoproteinemia, nelle iperchilomicronemie e nelle gravi ipertrigliceridemie. Per queste due ultime condizioni, assieme all'iperlipidemia combinata, la Nota AIFA 13 prevede anche il rimborso degli Omega 3. La Nota 13 fa esclusivo riferimento alle linee guida prescelte da AIFA. La mancata aderenza al trattamento ipolipemizzante ha ricadute negative sia in termini di salute pubblica (aumento del numero di eventi potenzialmente prevenibili), sia su costi sanitari (costo di un trattamento non efficace o che genera effetti indesiderati che richiedono successivi trattamenti). Diversi studi riguardanti contesti differenti, alcuni anche condotti su pazienti italiani, hanno dimostrato che l'aderenza al trattamento con statine è molto limitata e che tale

mancata aderenza causa un aumento significativo del rischio di eventi cardiovascolari, in prevenzione primaria e secondaria.

Gli indicatori calcolati sono i seguenti:

- **Prevalenza di dislipidemia:** numero di pazienti con diagnosi di dislipidemia **[numeratore]**, sul totale della popolazione assistibile **[denominatore].**
- **Prevalenza delle diverse forme di dislipidemia:** numero di pazienti con diagnosi di ipercolesterolemia poligenica o dislipidemia familiare o altre dislipidemie (disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci) **[numeratori]**, sul totale della popolazione con diagnosi di dislipidemia o sul totale della popolazione assistibile **[denominatori].**
- **Prevalenza d'uso di farmaci ipolipemizzanti in base al rischio cardiovascolare** dei pazienti con ipercolesterolemia poligenica: numero di pazienti in trattamento con farmaci ipolipidemizzanti **[numeratore]** sul totale di pazienti con Ipercolesterolemia poligenica stratificati in base al rischio cardiovascolare come definito da Nota 13 **[denominatori]**.
- **Prevalenza d'uso di farmaci ipolipemizzanti in base al rischio cardiovascolare** dei pazienti con dislipidemia familiare o altre dislipidemie: numero di pazienti in trattamento con farmaci ipolipidemizzanti **[numeratore]** sul totale di pazienti con dislipidemia familiare o altre dislipidemie **[denominatori]**.
- **Distribuzione dei valori di colesterolo LDL, pressione arteriosa, abitudine al fumo e BMI** (valori registrati negli ultimi 12 mesi) **[numeratore]** tra i soggetti affetti da dislipidemia con almeno un valore registrato nell'anno, suddivisi tra coloro in trattamento ipolipemizzante e coloro senza trattamento ipolipemizzante. **[denominatori].**
- **Aderenza al trattamento con ipolipidemizzanti:** numero di pazienti aderenti (unità posologica/utilizzatore >290/anno) al trattamento con farmaci ipolipidemizzanti **[numeratore]**, sul totale dei soggetti con dislipidemia in trattamento ipolipemizzante con diagnosi di ipercolesterolemia poligenica (suddivisi per rischio cardiovascolare) o dislipidemia familiare o altre dislipidemie (disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci) **[denominatori].**

Bibliografia di riferimento

1. Taylor F, Huffman MD, Macedo A et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD004816.
2. Naci H1, Brugts JJ, Fleurence R e tal. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials Eur J Prev Cardiol. 2013 Aug;20(4):641-57.
3. Gazzetta Ufficiale 9 Aprile 2013, n. 83 (Determina n. 319/2013 del 26 marzo 2013): modifica alla Nota AIFA 13 di cui alla determinazione 14 novembre 2012.
4. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011 Jul;32(14):1769-818.

5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. European Heart Journal. 2003;24, 987-1003.
6. Bitton A1, Choudhry NK, Matlin OS et al. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. Am J Med. 2013 Apr;126(4):357.e7.
7. Poluzzi E, Piccinni C, Carta P et al. Cardiovascular events in statin recipients: impact of adherence to treatment in a 3-year record linkage study. Eur J Clin Pharmacol. 2011 Apr;67(4):407-14.
8. Ferrajolo C, Arcoraci V, Sullo MG, et al. Pattern of statin use in southern italian primary care: can prescription databases be used for monitoring long-term adherence to the treatment? PLoS One. 2014 Jul 29;9(7):e102146.
9. Maggioni AP, Rossi E, Cinconze E, et al Use and misuse of statins after ACS: analysis of a prescription database of a community setting of 2,042,968 subjects. Eur J Prev Cardiol. 2014 Sep;21(9):1109-16.

La prevalenza di dislipidemie nella popolazione degli assisiti dei MMG italiani, nel corso del 2014, è stata del 15,8% (Tabella 4.2.6). Dalla distribuzione geografica si nota che tale valore di prevalenza è più elevato al Nord (16,3%), rispetto al Sud (15,7%) e al Centro (14,8%). La patologia dislipidemica ha una prevalenza superiore nelle donne (16,4%) rispetto agli uomini (15,2%) e aumenta all'aumentare dell'età con un picco tra i 66 e i 75 anni (34,1%). Come atteso, tra le varie forme di dislipidemia, l'ipercolesterolemia poligenica presenta la prevalenza più elevata (14,7%), seguita dalla dislipidemia familiare (1,3%) e da altre forme di dislipidemie (0,3%).

Analizzando la prevalenza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti nella popolazione affetta da ipercolesterolemia poligenica, raggruppati in base al rischio cardiovascolare secondo Nota AIFA n. 13 (Tabella 4.2.7), si nota che la simvastatina è il farmaco maggiormente impiegato tra i pazienti con rischio "medio" (14,5%) o "moderato" (14,0%), mentre l'atorvastatina lo è tra i soggetti con rischio "alto" (18,7%) o "molto alto" (27,4%). L'atorvastatina presenta la prevalenza d'uso maggiore anche tra i pazienti affetti da dislipidemia familiare (20,5%) o da altre forme di dislipidemia (9,1%, Tabella 4.2.8). In entrambe queste due sottopopolazioni, risulta abbastanza elevato anche l'impiego di Omega 3 (7,9% nella dislipidemia familiare e 9,1% nelle altre forme di dislipidemia) e di fibrati (5,0% e 9,1%, rispettivamente).

Dal confronto dei diversi parametri clinici registrati dai MMG (Tabella 4.2.9) emerge che la popolazione di soggetti affetti da dislipidemie in trattamento farmacologico presentano livelli di colesterolo inferiori a quelli senza trattamento ipolipemizzante. Nessuna sostanziale differenza, invece, è stata riscontrata per i livelli pressori, per il valore di BMI e per l'abitudine al fumo. In analogia con i dati registrati nella popolazione di pazienti ipertesi, anche in questo caso il dato mancante potrebbe incidere sull'analisi. Inoltre, trattandosi di popolazioni prevalenti, i valori registrati possono riferirsi a momenti differenti della patologia e pertanto vanno considerati con le dovute cautele.

L'analisi dell'aderenza alla terapia farmacologica (Tabella 4.2.10 e Tabella 4.2.11) ha rilevato che, complessivamente, questa si attesta tra il 30 e il 50% della popolazione in trattamento. In particolare, l'aderenza è risultata più elevata tra i soggetti con ipercolesterolemia poligenica e rischio cardiovascolare "molto alto" (49,2%), riducendosi

via via con il diminuire del rischio, fino ad arrivare al 31,3% tra i soggetti con rischio "moderato". La quota dei pazienti in trattamento continuativo è stata del 43,4%, tra i soggetti affetti da dislipidemia familiare e del 42,8% tra i pazienti affetti da altre forme di dislipidemia. Nella totalità dei casi, si è registrata una più elevata aderenza al trattamento al Sud e al Centro e nella popolazione maschile. Inoltre, l'aderenza aumenta all'aumentare dell'età, con una lieve flessione dopo i 75 anni. Osservando le diverse terapie assunte, emerge che i trattamenti farmacologici con l'aderenza più elevata, ad eccezione della terapia combinata con statine e Omega3/fibrati che presenta valori di aderenza anche superiori al 50%, sono stati la fluvastatina e la rosuvastatina; tuttavia occorre tenere presente che questi due farmaci sono impiegati in una quota ristretta di pazienti. Per i trattamenti maggiormente prescritti, ossia simvastatina e atorvastatina, l'aderenza è stata raggiunta in circa il 30% dei soggetti che assumono questi farmaci senza particolari differenze legate al tipo di dislipidemie o al livello di rischio cardiovascolare.

Tabella 4.2.6. Prevalenza di dislipidemia sul totale della popolazione assistibile e distribuzione nelle sue diverse forme

	Dislipidemia	*Ipercolesterolemia poligenica*	*Dislipidemia familiare*	*Altre dislipidemie**
ANALISI GEOGRAFICA	**Prevalenza (%)**			
Nord	16,3	15,3	1,2	0,2
Centro	14,8	13,7	1,1	0,3
Sud e isole	15,7	14,4	1,6	0,3
ANALISI PER GENERE				
Maschi	15,2	14,0	1,3	0,4
Femmine	16,4	15,3	1,4	0,1
ANALISI PER ETA'				
≤45	3,5	3,0	0,5	0,1
46-65	18,8	17,1	2,0	0,3
66-75	34,1	32,2	2,3	0,4
>75	29,0	27,7	1,3	0,4
Totale	15,8	14,7	1,3	0,3

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

Tabella 4.2.7. Prevalenza d'uso (%) di farmaci ipolipemizzanti in pazienti con Ipercolesterolemia poligenica suddivisi per rischio cardiovascolare (secondo Nota 13 AIFA)

	Medio (score 2-3%)	Moderato (score 4-5%)	Alto (score >5%-<10% o patologie a rischio*)	Molto alto (score >10% o patologie ad alto rischio**)
ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA	**Prevalenza d'uso (%)**			
Simvastatina (C10AA01)	14,5	14,0	17,7	18,8
Lovastatina (C10AA02)	1,0	0,8	1,6	1,5
Pravastatina (C10AA03)	1,3	1,3	1,9	2,1
Fluvastatina (C10AA04)	0,4	0,4	0,7	0,6
Atorvastatina (C10 AA05)	10,8	13,4	18,7	27,4
Rosuvastatina (C10AA07)	4,3	4,7	8,9	11,2
Simvastatina/ezetimibe (C10BA02)	1,2	1,0	2,7	4,8
Omega 3 (C10AX06)	1,4	1,7	5,8	7,6
Fibrati (C10AB)	2,1	2,1	4,3	4,7
Combinazioni (Statine Omega3/Fibrati)***	1,4	1,4	5,0	8,1

* dislipidemie familiari, ipertensione severa, diabete, insufficienza renale cronica (FG 30-59 ml/min/1.72m^2);
** malattia coronarica, stroke ischemico, arteropatie periferiche, by-pass aorto-coronarico, diabete con uno o più fattori di rischio CV, Insufficienza renale cronica grave (FG 15-29 ml/min/1.73m^2);
*** uso di statine e Omega3/Fibrati

Tabella 4.2.8. Prevalenza d'uso di farmaci ipolipemizzanti in pazienti con dislipidemia familiare o altre dislipidemie

	Dislipidemia familiare	Altre dislipidemie*
ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA	**Prevalenza d'uso (%)**	
Simvastatina (C10AA01)	17,0	5,7
Lovastatina (C10AA02)	1,4	0,3
Pravastatina (C10AA03)	2,1	0,9
Fluvastatina (C10AA04)	0,8	0,2
Atorvastatina (C10 AA05)	20,5	9,1
Rosuvastatina (C10AA07)	10,5	2,8
Simvastatina/ezetimibe (C10BA02)	4,1	0,9
Omega 3 (C10AX06)	7,9	9,1
Fibrati (C10AB)	5,0	9,1
Combinazioni (Statine e Omega3/Fibrati)***	6,9	6,4

* Altre dislipidemie: disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci;
*** uso di statine e Omega3/Fibrati

Tabella 4.2.9. Distribuzione dei valori di colesterolo LDL, pressione arteriosa, fumo, BMI tra i pazienti con dislipidemia sia in trattamento farmacologico, sia senza trattamento farmacologico

	Dislipidemia	*In trattamento ipolipemizzante*	*Senza trattamento ipolipemizzante*
COLESTEROLO LDL	**Distribuzione (%)**		
<100 mg/dl	29,2	41,5	8,7
100-129 mg/dl	28,6	31,6	23,7
130-159 mg/dl	23,5	15,6	36,7
160-189 mg/dl	13,0	7,1	22,9
≥190 mg/dl	5,6	4,2	8,0
PRESSIONE ARTERIOSA			
<140/90 mmHg	83,2	82,6	83,9
140-159/90-99 mmHg	13,0	13,3	12,5
160-179/100-109 mmHg	3,1	3,3	2,9
≥180/110 mmHg	0,8	0,8	0,7
FUMO			
Si	25,2	23,1	28,1
No	74,8	76,9	71,9
BMI			
SOTTOPESO	0,8	0,5	1,2
NORMOPESO	26,5	23,4	31,0
SOVRAPPESO	42,7	43,8	41,1
OBESITA'	30,0	32,3	26,7

BMI: Body Mass Index

Tabella 4.2.10. Aderenza (%) al trattamento ipolipemizzante tra i soggetti affetti da Ipercolesterolemia poligenica suddivisi per rischio cardiovascolare (secondo Nota AIFA 13)

	Medio (score 2-3%)	Moderato (score 4-5%)	Alto (score >5%-<10% o patologie a rischio*)	Molto alto (score >10% o patologie ad alto rischio**)
ANALISI GEOGRAFICA	**Aderenza terapeutica (%)**			
Nord	28,2	32,8	34,5	48,5
Centro	31,8	37,2	39,8	47,2
Sud e isole	36,0	32,5	41,1	50,6
ANALISI PER GENERE				
Maschi	32,4	33,8	38,2	52,7
Femmine	29,8	32,3	38,0	43,6
ANALISI PER ETA'				
≤40	-	-	-	-
41-50	23,9	-	37,7	51,4
51-60	28,0	32,8	38,6	47,5
61-70	33,1	33,7	37,9	50,3
71-80	-	-	-	-
>80	-	-	-	-
ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA				
Simvastatina (C10AA01)	25,6	24,1	25,3	31,5
Lovastatina (C10AA02)	15,8	5,9	14,3	16,7
Pravastatina (C10AA03)	32,0	18,5	30,0	36,8
Fluvastatina (C10AA04)	56,3	50,0	52,2	62,8
Atorvastatina (C10AA05)	25,2	32,5	32,7	46,1
Rosuvastatina (C10AA07)	43,4	40,0	42,6	50,7
Simvastatina/ezetimibe (C10BA02)	27,4	40,0	46,2	45,9
Omega 3 (C10AX06)	31,4	23,1	38,7	27,1
Fibrati (C10AB)	26,0	25,0	23,2	29,1
Combinazioni (Statine e Omega3/Fibrati)***	56,0	45,2	60,5	74,0
Totale	31,3	33,5	38,1	49,2

*** uso di statine e Omega3/Fibrati

Tabella 4.2.11. Aderenza al trattamento ipolipemizzante tra i soggetti affetti da dislipidemia familiare o da altre dislipidemie

	Dislipidemia familiare	Altre dislipidemie*
ANALISI GEOGRAFICA	**Aderenza terapeutica (%)**	
Nord	40,4	38,3
Centro	42,0	42,9
Sud e isole	46,7	45,8
ANALISI PER GENERE		
Maschi	46,3	43,9
Femmine	41,2	40,1
ANALISI PER ETA'		
≤40	32,7	23,1
41-50	37,8	21,1
51-60	42,6	39,0
61-70	46,3	49,4
71-80	45,6	45,5
>80	40,7	41,6
ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA		
Simvastatina (C10AA01)	27,6	30,6
Lovastatina (C10AA02)	13,5	-
Pravastatina (C10AA03)	35,0	31,3
Fluvastatina (C10AA04)	64,1	60,0
Atorvastatina (C10 AA05)	36,7	44,2
Rosuvastatina (C10AA07)	46,6	52,4
Simvastatina/ezetimibe (C10BA02)	45,7	41,7
Omega 3 (C10AX06)	30,6	22,0
Fibrati (C10AB)	30,3	24,1
Combinazioni (Statine e Omega3/Fibrati)***	69,0	71,3
Totale	43,4	42,8

Farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie

Le patologie croniche delle vie respiratorie, ossia asma e Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), costituiscono un problema rilevante per la sanità pubblica. Infatti, l'OMS stima che oltre 235 milioni di persone al mondo sono affette da asma e 65 milioni soffrono di BPCO di grado moderato o grave.

Entrambe le patologie sono caratterizzate da ostruzione delle vie aeree, iperattività bronchiale e infiammazione cronica delle vie aeree. Tuttavia, esse presentano alcune caratteristiche differenti: nell'asma l'ostruzione è causata da broncospasmo e infiammazione della parete bronchiale con decorso variabile e reversibile, mentre, nella BPCO si osserva un'ostruzione persistente con un andamento cronico dei sintomi ostruttivi, indipendenti da fattori precipitanti e causati da un quadro misto di bronchite cronica e degenerazione del parenchima polmonare. Inoltre, recentemente, si sta ipotizzando la presenza di una sindrome combinata delle due patologie (Asthma-COPD Overlap Syndrome – ACOS) che presenta caratteristiche sovrapponibili ad entrambi i disturbi respiratori.

I dati Health Search – IMS HEALTH LPD hanno evidenziato un aumento della prevalenza di asma in Italia dal 2005 (3,6%) al 2013 (6,9%). Questa malattia interessa tutte le fasce d'età e presenta forti variazioni territoriali, in quanto è molto legata a fattori ambientali. Anche per la BPCO è stato riscontrato un aumento della prevalenza nei dati della medicina generale, andando da 2,5% nel 2005 a 3,0% nel 2013. Tali tassi di prevalenza aumentano all'aumentare dell'età e sono più elevati nel sesso maschile.

Per il trattamento delle patologie respiratorie croniche, oltre a perseguire un cambiamento dello stile di vita del paziente (abbandono dell'abitudine al fumo, aumento dell'esercizio fisico) sono disponibili diverse strategie farmacologiche. Queste comprendono il ricorso a farmaci per via inalatoria, tra i quali i beta2 agonisti a breve (SABA) e lunga (LABA) durata d'azione, i corticosteroidi inalatori (ICS), gli anticolinergici (ipratropio e tiotropio); nonché farmaci per via orale come metilxantine (teofillina) e antileucotrieni. Seppure esistano specifiche linee guida sull'impiego delle diverse strategie di trattamento, occorre considerare che, anche in presenza di un quadro sintomatologico simile, la risposta individuale può essere profondamente differente.

Le linee guida internazionali GINA (Global Initiative for Asthma) per la terapia farmacologica dell'asma prevedono in prima linea l'impiego in monoterapia e all'occorrenza di SABA o ICS a basso dosaggio. Nei pazienti affetti da asma non controllato dal solo ICS, invece, è raccomandato il ricorso all'associazione LABA-ICS, la cui efficacia è stata dimostrata da numerosi studi clinici. L'impiego dei LABA in monoterapia, invece, è sconsigliato, in quanto, oltre a non essersi dimostrati efficaci nel ridurre l'infiammazione delle vie aeree, sono risultati associati a un aumentato rischio di mortalità respiratoria e di grave insufficienza respiratoria. Tali rischi, sebbene conclamati per i LABA in monoterapia, non sono completamente da escludere neanche quando i LABA sono impiegati in associazione a un ICS; a tale proposito le autorità regolatorie hanno richiesto studi post marketing in grado di fare luce su questo problema. Altre opzioni terapeutiche, seppure con evidenze più deboli per ciò che concerne l'efficacia, sono rappresentate dagli anticolinergici, dalle metilxantine e dagli antileucotrieni.

Nel caso della BPCO, un trattamento farmacologico appropriato può ridurne i sintomi, le riacutizzazioni e migliorare la resistenza allo sforzo e lo stato di salute complessiva del paziente. Attualmente, però, non esistono farmaci in grado di risolvere completamente il progressivo deterioramento della funzionalità polmonare. Per il controllo dei sintomi della BPCO, le linee guida GOLD (Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease) raccomandano l'impiego di broncodilatatori, preferendo le formulazioni inalatorie. La scelta tra SABA, LABA, anticolinergici e metilxantine, oppure delle loro combinazioni, dipende dalla gravità dei sintomi, dal numero di riacutizzazioni, dalla risposta del soggetto e degli eventuali effetti collaterali delle diverse classi di farmaci. I benefici di questi trattamenti (e soprattutto delle loro combinazioni) nel ridurre la frequenza delle esacerbazioni e la mortalità nei pazienti affetti da BPCO, nonché nel migliorarne la qualità della vita, sono attestati da diverse evidenze scientifiche. Tuttavia, i problemi legati alla loro sicurezza, soprattutto nel caso di un uso a lungo termine, non sono completamente noti. Ad esempio, l'uso cronico degli ICS è stato associato a diversi problemi di sicurezza, come glaucoma, cataratta, fratture, diabete e polmonite. Infine, gli antileucotrieni non presentano una specifica indicazione al trattamento della BPCO, in quanto le evidenze disponibili circa il loro ruolo in tale contesto sono attualmente molto deboli.

Come per le altre patologie croniche, anche per quelle respiratorie nelle forme gravi, l'assunzione in maniera continuativa del trattamento farmacologico è di estrema importanza per assicurarne i benefici.

Gli indicatori calcolati sono i seguenti:

- **Prevalenza di asma o BPCO:** numero di pazienti con diagnosi di asma o BPCO **[numeratore]**, sul totale della popolazione assistibile **[denominatore].**
- **Prevalenza d'uso di farmaci per l'asma o la BPCO:** numero di pazienti in trattamento con farmaci per l'asma o la BPCO **[numeratori]**, sul totale dei pazienti con diagnosi di Asma o BPCO **[denominatori].**
- **Prevalenza di richiesta di spirometria e vaccinazione antiinfluenzale:** numero di pazienti con asma o BPCO e almeno una richiesta di spirometria e vaccinazione antinfluenzale negli ultimi 12 mesi **[numeratore]** sul totale dei soggetti affetti da asma e BPCO, suddivisi tra coloro in trattamento farmacologico e coloro senza trattamento farmacologico **[denominatori].**
- **Distribuzione dei valori su abitudine al fumo e BMI** (valori registrati negli ultimi 12 mesi) **[numeratore]** tra i soggetti affetti da asma e BPCO con almeno un valore registrato nell'anno, suddivisi tra coloro in trattamento farmacologico e coloro senza trattamento farmacologico **[denominatori].**
- **Aderenza al trattamento con farmaci per l'asma o la BPCO:** numero di pazienti aderenti (DDD/utilizzatore >290/anno, 168/anno per gli ICS) al trattamento con farmaci per l'asma o la BPCO **[numeratori]**, sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci per l'asma o la BPCO con diagnosi di asma o BPCO **[denominatori].**

Bibliografia di riferimento

1. WHO (World Health Organization). Chronic respiratory diseases. URL: http://www.who.int/respiratory/en/ (ultimo accesso 21 Maggio 2015)
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Preventation. Updated 2015. URL: http://www.ginasthma.org (ultimo accesso 21 Maggio 2015)
3. Morales DR. LABA monotherapy in asthma: an avoidable problem. Br J Gen Pract. 2013 Dec; 63(617): 627–628.
4. FDA Drug Safety Communication. FDA requires post-market safety trials for Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). URL: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251512.htm (ultimo accesso 21 Maggio 2015).
5. c (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Global. Updated 2015. URL: http://www.goldcopd.org (ultimo accesso 21 Maggio 2015)
6. Mapel DW, Roberts MH. Management of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Combination Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β-Agonists: A Review of Comparative Effectiveness Research. Drugs. 2014 May.
7. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 26;3:CD010844.

La prevalenza di asma nella popolazione assistibile del 2014 è stata di 7,1%, mentre quella di BPCO di 3,3%. Tali tassi di prevalenza sono risultati maggiori al Sud rispetto al Centro Nord, sia per l'asma (8,8%) sia per la BPCO (4,0%). Mentre l'asma è stato diagnosticato maggiormente nelle donne (7,7% donne vs. 6,4% uomini), la BPCO ha fatto registrare tassi di prevalenza maggiori negli uomini (4,0% uomini vs. 2,6% donne). Inoltre, mentre l'asma presenta una prevalenza abbastanza uniforme tra le diverse fasce d'età, la prevalenza di BPCO cresce all'aumentare dell'età, raggiungendo quota 11,2% tra gli ultra 75enni (Tabella 4.2.12).

Tra le monoterapie, i farmaci maggiormente impiegati per entrambi i disturbi respiratori sono stati i corticosteroidi inalatori, usati dal 32,4% della popolazione affetta da asma e dal 38,2% di quella affetta da BPCO, seguiti da "altri farmaci respiratori" che comprendono prevalentemente SABA, impiegati dal 16,3% dei soggetti con asma e dal 23,5% di quelli con BPCO. La terapia combinata ha riguardato il 14,0% della popolazione con asma e il 24,4% di quella con BPCO (Tabella 4.2.13).

La richiesta di spirometria da parte del MMG è stata effettuata per il 6,6% dei soggetti affetti da asma e per il 13,6% di quelli con BPCO, con percentuali più elevati tra i soggetti in trattamento farmacologico rispetto a quelli con una diagnosi di patologia respiratoria ma senza trattamento farmacologico (Tabella 4.2.14). Focalizzando l'attenzione sulla quota di popolazione con almeno un valore registrato durante l'anno precedente, si nota come il 28,9% dei soggetti con asma e il 37,0% di quelli con BPCO si è dichiarato un fumatore; la quota dei fumatori è superiore tra coloro che non ricevono un trattamento farmacologico. Inoltre, l'analisi del BMI mostra come oltre il 60% di entrambe le popolazioni risulta in sovrappeso o obeso, senza particolari differenze tra coloro con e senza un trattamento farmacologico (Tabella 4.2.16). Tuttavia, i dati su abitudine al fumo e indice BMI sono da considerare con le dovute cautele in quanto sono affetti dalla presenza di quote rilevanti di dati non registrati da parte del MMG.

Infine, l'aderenza al trattamento con farmaci per i disturbi respiratori, mostra che l'11,2% dei soggetti con asma assume la terapia in maniera continuativa; tale percentuale è maggiore nei soggetti con BPCO (27,9%). Le quote basse di aderenza, oltre che a un possibile uso scorretto del farmaco, sono anche da imputare ai diversi regimi terapeutici previsti per il trattamento di queste patologie che, soprattutto per le fasi iniziali, prevedono il ricorso a farmaci solo al momento dell'attacco. Per entrambe le patologie, l'aderenza è risultata più elevata al nord e al centro rispetto al sud. Inoltre, i maschi sono risultati più aderenti rispetto alle femmine e l'aderenza aumenta all'aumentare dell'età. Per ciò che riguarda i trattamenti il tiotropio bromuro e le combinazioni con più farmaci hanno mostrato livelli di aderenza più elevati rispetto alle altre strategie terapeutiche analizzate (Tabella 4.2.16).

Tabella 4.2.12. Prevalenza di asma e BPCO sul totale della popolazione assistibile

	Asma	BPCO
ANALISI GEOGRAFICA	**Prevalenza (%)**	
Nord	6,2	2,6
Centro	6,0	3,3
Sud e isole	8,8	4,0
ANALISI PER GENERE		
Maschi	6,4	4,0
Femmine	7,7	2,6
ANALISI PER ETA'		
≤45	7,7	0,3
46-65	6,9	2,3
66-75	6,7	7,2
>75	6,1	11,2
Totale	7,1	3,3

Tabella 4.2.13. Prevalenza d'uso di farmaci per il trattamento di Asma e BPCO in pazienti con Asma e BPCO

	Asma	BPCO
ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA	**Prevalenza d'uso (%)**	
LABA (R03AC12, R03AC13)	1,8	3,1
Tiotropio bromuro (R03BB04)	2,2	16,9
Corticosteroidi inalatori (R03AK, R03BA)	32,4	38,2
Antileucotrieni (R03DC)	4,5	1,7
Altri (R03)*	16,3	23,5
Combinazioni **	14,0	24,4

*non in combinazione; **due o più classi terapeutiche

Tabella 4.2.14. Richiesta di spirometria e vaccinazione antiinfluenzale per i pazienti con Asma e BPCO sia in trattamento farmacologico, sia senza trattamento farmacologico

	Asma	*In trattamento farmacologico*	*Senza trattamento farmacologico*	**BPCO**	*In trattamento farmacologico*	*Senza trattamento farmacologico*
SPIROMETRIA	**Distribuzione (%)**					
Si	6,6	14,7	1,6	13,6	22,8	4,5
No	93,4	85,3	98,4	86,4	77,2	95,5
VACCINAZIONE ANTIINFLUENZALE						
Si	12,4	18,3	8,7	29,1	36,4	21,7
No	87,6	81,7	91,3	70,9	63,6	78,3

Tabella 4.2.15. Distribuzione dei valori su abitudine al fumo e BMI tra i pazienti con Asma e BPCO sia in trattamento farmacologico, sia senza trattamento farmacologico

	Asma	*In trattamento farmacologico*	*Senza trattamento farmacologico*	**BPCO**	*In trattamento farmacologico*	*Senza trattamento farmacologico*
FUMO	**Distribuzione (%)**					
Si	28,9	27,9	30,0	37,0	32,6	43,1
No	71,1	72,1	70,0	63,0	67,4	56,9
BMI						
SOTTOPESO	1,2	1,1	1,3	1,4	1,5	1,1
NORMOPESO	30,5	29,7	31,3	26,8	26,5	27,1
SOVRAPPESO	35,7	35,2	36,1	37,2	36,1	38,7
OBESITA'	32,6	34,1	31,2	34,7	35,8	33,1

Tabella 4.2.16. Aderenza al trattamento per Asma e BPCO tra i soggetti affetti da Asma e BPCO

	Asma	BPCO
ANALISI GEOGRAFICA	**Aderenza terapeutica (%)**	
Nord	13,0	31,9
Centro	13,1	27,7
Sud e isole	9,8	24,6
ANALISI PER GENERE		
Maschi	12,8	31,0
Femmine	10,9	23,6
ANALISI PER ETA'		
≤45	5,3	7,8
46-65	12,1	21,8
66-75	17,8	30,2
>75	20,5	29,8
ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA		
LABA (R03AC12, R03AC13)	16,5	24,1
Tiotropio bromuro (R03BB04)	31,4	33,8
Corticosteroidi inalatori (R03AK, R03BA)	5,4	11,3
Antileucotrieni (R03DC)	13,7	27,3
Altri (R03)*	3,5	20,3
Combinazioni **	20,6	37,7
Totale	11,7	27,9

*non in combinazione; **due o più classi terapeutiche

Antidepressivi

La depressione rappresenta una delle principali patologie responsabili del carico globale di malattia che, secondo i dati OMS, colpisce più di 350 milioni di persone di tutte le età e in ogni comunità. In Italia, lo studio ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) ha stimato una prevalenza di depressione maggiore e della distimia pari all'11,2% (14,9% nelle donne e 7,2% negli uomini). Inoltre, nel periodo 2010-2013, la sorveglianza epidemiologica "Passi" ha rilevato che il 6,5% degli adulti fra i 18 e i 69 anni ha riferito sintomi di depressione e percepisce come compromesso il proprio benessere psicologico.

La prevalenza dei sintomi di depressione cresce all'aumentare dell'età (8% tra i 50 e i 69 anni) ed è significativamente più elevata nelle donne (8%), nelle persone con un titolo di studio basso o assente (11%) e con molte difficoltà economiche (14%) o senza un lavoro regolare (95%). Le persone che riferiscono sintomi depressivi, oltre ad aver compromessa la salute psicologica, hanno conseguenze anche sulla salute fisica e, in tale scenario, il ruolo dei MMG è di fondamentale importanza nel management di questa patologia. Pur avendo i MMG migliorato la competenza necessaria per gestire i pazienti affetti da depressione, appare necessario che l'approccio terapeutico venga ulteriormente ottimizzato, in particolare, riguardo le terapie specifiche sottodosate, i trattamenti interrotti troppo precocemente e l'uso incongruo di alcune classi di farmaci.

Negli ultimi anni si è registrato un aumento dell'uso di farmaci antidepressivi in Italia così come in tutti gli altri Paesi europei, in particolare degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e degli inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI) considerati più maneggevoli in termini di profilo di rischio rispetto agli antidepressivi triciclici (TCA). L'uso di questi ultimi, infatti, andrebbe limitato soprattutto nella popolazione anziana a causa degli effetti avversi di tipo anticolinergico e cardiovascolare.

Indipendentemente dall'antidepressivo utilizzato, in base alle linee guida vigenti, il trattamento farmacologico della depressione si articola in una fase acuta che va dalle 6 alle 10 settimane, una fase continuativa che arriva fino ai 12 mesi e una fase di mantenimento compresa tra i 12 e i 36 mesi, in virtù dell'alto rischio di recidiva della patologia. Nonostante ciò, diversi studi osservazionali condotti anche sul territorio italiano, hanno dimostrato che la quota di soggetti che assumono antidepressivi in modo continuativo e appropriato è appena il 20%, mentre circa il 50% sospende il trattamento nei primi 3 mesi di terapia e oltre il 70% nei primi 6 mesi.

Questo comporta una ridotta efficacia del trattamento farmacologico con conseguente aumento di complicanze nella popolazione esposta, nonché un aggravio di spesa per il SSN.

Gli indicatori calcolati sono i seguenti:

- **Prevalenza di depressione:** numero di pazienti con diagnosi di depressione **[numeratore]**, sul totale della popolazione assistibile **[denominatore].**
- **Prevalenza d'uso di farmaci antidepressivi:** numero di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi **[numeratore]**, sul totale dei pazienti con diagnosi di depressione **[denominatore].**
- **Prevalenza d'uso delle singole classi di farmaci antidepressivi:** numero di pazienti in trattamento con ciascuna classe di farmaci antidepressivi **[numeratore]**, sul totale dei pazienti con diagnosi di depressione **[denominatore].**
- **Aderenza al trattamento con farmaci antidepressivi:** numero di pazienti aderenti (DDD/utilizzatore >180/anno) al trattamento con farmaci antidepressivi **[numeratore]**, sul totale dei soggetti dei pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi con diagnosi di depressione **[denominatore].**
- **Distribuzione percentuale delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antidepressivi:** numero di prescrizioni di antidepressivi per ogni indicazione riportata dal medico **[numeratori],** sul totale delle prescrizioni dei farmaci antidepressivi **[denominatori].**
- **Prevalenza d'uso subottimale di antidepressivi triciclici nella popolazione anziana:** numero di soggetti >65 anni, con diagnosi di depressione e almeno una prescrizione di antidepressivi triciclici **[numeratore]**, sul totale dei soggetti di età >65 anni in trattamento con almeno un farmaco antidepressivo associato all'indicazione clinica di depressione **[denominatore]**.

Bibliografia di riferimento

1. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. PLoS Med. 2013 Nov;10(11):e1001547.
2. WHO (World Health Organization). Depression. URL: http://www.who.int/topics/depression/en/ (ultimo accesso 26 Maggio 2015).
3. de Girolamo G, Polidori G, Morosini P et al. Prevalence of common mental disorders in Italy: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2006 Nov;41(11):853-61.
4. Sorveglianza Passi. Sintomi depressivi nella popolazione adulta: prevalenze e caratteristiche socio-demografiche (Dati nazionali 2013) URL: http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/depressione.asp (ultimo accesso 26 Maggio 2015).
5. OECD. Health at a Glance: Europe 2014. 2014. URL: http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2014_health_glance_eur-2014-en. (ultimo accesso 26 Maggio 2015).
6. Sultana J, Spina E, Trifirò G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015 Jun;11(6):883-92.
7. NICE National Institute for Clinical Excellence. NICE guidelines [CG90] Depression: the treatment and management of 2009. URL: http://publications.nice.org.uk/depression-in-adults-cg90 (ultimo accesso 26 Maggio 2015).
8. Poluzzi E, Piccinni C, Sangiorgi Eb et al. Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Dec;69(12):2095-101.

9. Trifirò G, Tillati S, Spina E, et al. A Nationwide Prospective study on Prescribing Pattern of Antidepressant Drugs in Italian Primary Care. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69:227-36.
10. Aguglia E, Ravasio R, Simonetti M, Pecchioli S, Mazzoleni F. Use and treatment modalities for SSRI and SNRI antidepressants in Italy during the period 2003-2009. Curr Med Res Opin 2012; 28:1475-1484.
11. Parabiaghi A, Franchi C, Tettamanti M et al. Antidepressants utilization among elderly in Lombardy from 2000 to 2007: dispensing trends and appropriateness. Eur J Clin Pharmacol. 2011 Oct;67(10):1077-83.

La prevalenza di depressione è risultata pari al 12,7% della popolazione assistibile. Tale prevalenza presenta un gradiente geografico, andando dall'11,9% del Sud, al 12,9% del Centro, fino ad arrivare al 13,2% del Nord Italia. Inoltre, la depressione è maggiormente presente nelle donne rispetto agli uomini (17,1% vs. 7,9%) e aumenta all'aumentare dell'età, fino a raggiungere quota 21,9% tra gli ultra 75enni. Distinguendo i soggetti con diagnosi di depressione in cura con una terapia farmacologica (33,1%) da quelli che non ricevono trattamenti farmacologici (66,9%), si nota che le quote maggiori di pazienti non trattati farmacologicamente sono localizzate al Sud, nella popolazione maschile e tra i pazienti più giovani (Tabella 4.2.17).

L'analisi della prevalenza d'uso delle diverse classi di antidepressivi evidenzia come gli SSRI siano i farmaci maggiormente prescritti (24,1% dei soggetti con diagnosi di depressione), seguiti dagli SNRI (5,9%); mentre gli antidepressivi triciclici sono impiegati in una quota minima (2,78%) (Tabella 4.2.18).

Tra i soggetti in trattamento farmacologico con farmaci antidepressivi, solo il 31,7% assume la terapia in maniera continuativa. Non sono riscontrabili differenze rilevanti della quota di soggetti aderenti in funzione della distribuzione geografica e del sesso; al contrario si nota una maggiore aderenza tra i soggetti anziani rispetto a quelli più giovani. Gli antidepressivi SNRI e SSRI presentano i valori più elevati in termini di aderenza (42,0% e 33,5%, rispettivamente), mentre l'aderenza è stata molto bassa per gli antidepressivi triciclici (7,1%) e per gli altri antidepressivi (10,1%) (Tabella 4.2.19). Tale risultato va però considerato anche alla luce dei limiti derivanti dall'impiego delle DDD che, per questi farmaci, non sempre coincidono con il dosaggio realmente impiegato in terapia.

Focalizzando l'attenzione sull'impiego dei TCA nella popolazione anziana, si osserva che il 3,1% della popolazione sopra i 65 anni affetta da depressione riceve almeno un antidepressivo triciclico. Tale quota è solo lievemente più bassa al Sud (2,7%), rispetto al Nord (3,2%) e al Centro (3,3%) ed è maggiore tra le donne rispetto agli uomini (3,3% vs. 2,4%) (Tabella 4.2.20).

L'analisi delle indicazioni riportate dai MMG nelle prescrizioni di antidepressivi, evidenzia che nel 61,4% dei casi è presente una diagnosi di depressione o di sintomi a essa correlati. Una quota rilevante di prescrizioni (32,5%) riporta una diagnosi di ansia e il 10,2% una diagnosi di disturbi neuropsichiatrici (e.g., psicosi, disturbi comportamentali). Meno del 2% delle prescrizioni di qualsiasi antidepressivo ha riguardato disturbi del sonno come l'insonnia (1,9%), così come il trattamento di cefalea o emicrania (1,5%). Il trattamento di neuropatie (e.g., neuropatia diabetica o post-erpetica) o di altre affezioni dolorose ha interessato lo 0,7% delle prescrizioni di tutti gli antidepressivi. L'impiego di questi farmaci

come terapia di supporto nei pazienti con patologia oncologica ha riguardato lo 0,5% di tutte le prescrizioni di qualsiasi antidepressivo. E' rilevante la quota di indicazioni diverse da quelle elencate sopra e che comprende un ampio ventaglio di disturbi per i quali il farmaco antidepressivo può essere stato prescritto per far fronte a ricadute sull'umore del soggetto o a disturbi di carattere sistemico. Tuttavia occorre precisare che ogni singola prescrizione poteva riportare più indicazioni, pertanto i sintomi depressivi potevano essere associati a uno o più disturbi di altra natura. Infine, analizzando le indicazioni delle specifiche classi di antidepressivi, si nota che le prescrizioni di SSRI e SNRI hanno riguardato prevalentemente il trattamento della depressione (65,7% e 66,3%, rispettivamente) e dell'ansia (35,9% e 32,6%, rispettivamente). Una quota rilevante delle prescrizioni di TCA ha riguardato il trattamento di cefalee (12,8%). Questi farmaci, inoltre, sono stati usati in maniera rilevante per il trattamento delle neuropatie (2,12%), indicazione che vede interessati anche gli SNRI (1,5%). Infine, antidepressivi diversi da SSRI, SNRI e triciclici sembrano trovare ampio impiego nel trattamento dei disturbi neuropsichiatrici (21,4%) e dei disturbi del sonno (6,7%) (Tabella 4.2.21).

Tabella 4.2.17. Prevalenza di pazienti con depressione nella popolazione assistibile e quota di pazienti con e senza trattamento con farmaci antidepressivi

	Depressione	*In trattamento con antidepressivi*	*Senza trattamento antidepressivo*
ANALISI GEOGRAFICA	**Prevalenza (%)**		
Nord	13,2	34,7	65,3
Centro	12,9	35,6	64,4
Sud e isole	11,9	29,4	70,6
ANALISI PER GENERE			
Maschi	7,9	28,9	71,1
Femmine	17,1	34,9	65,1
ANALISI PER ETA'			
≤45	6,5	20,4	79,6
46-65	14,8	30,1	69,9
66-75	17,8	39,6	60,4
>75	21,9	45,0	55,0
Totale	12,7	33,1	66,9

Tabella 4.2.18. Prevalenza d'uso delle singole classi di farmaci antidepressivi tra i soggetti affetti da depressione

ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA	Prevalenza d'uso (%)
SSRI (N06AB)	24,1
SNRI (N06AX16, N06AX21)	5,9
Antidepressivi Triciclici (N06AA)	2,8
Altri (N06)*	5,7
Combinazioni	4,8

*non in combinazione

Tabella 4.2.19. Aderenza al trattamento antidepressivo tra i soggetti affetti da depressione

ANALISI GEOGRAFICA	Aderenza terapeutica (%)
Nord	31,6
Centro	31,5
Sud e isole	31,8
ANALISI PER GENERE	
Maschi	31,5
Femmine	31,7
ANALISI PER ETA'	
≤45	27,1
46-65	31,2
66-75	34,0
>75	32,5
ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA	
SSRI (N06AB)	33,5
SNRI (N06AX16, N06AX21)	42,0
Antidepressivi Triciclici (N06AA)	7,1
Altri (N06)*	10,1
Combinazioni	35,0
Totale	31,7

*non in combinazione

Tabella 4.2.20. Prevalenza d'uso subottimale di antidepressivi triciclici tra i soggetti di età >65 anni affetti da depressione

ANALISI GEOGRAFICA	Prevalenza d'uso (%)
Nord	3,2
Centro	3,3
Sud e isole	2,7
ANALISI PER GENERE	
Maschi	2,4
Femmine	3,3
Totale	3,1

Tabella 4.2.21. Distribuzione percentuale delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antidepressivi

	Qualsiasi AD	SSRI	SNRI	Triciclici	Altri AD*
INDICAZIONE RIPORTATA**	**Distribuzione (%)**				
Depressione/Sintomi depressivi	61,4	65,7	66,3	43,7	44,8
Ansia	32,5	35,9	32,5	22,3	23,6
Psicosi/Disturbi neuropsichiatrici	10,2	8,3	8,7	9,0	21,4
Disturbi del sonno	1,9	1,2	0,7	1,8	6,7
Cefalea o Emicrania	1,5	0,6	0,9	12,8	0,6
Neuropatie/Altri usi antalgici	0,7	0,4	1,5	2,2	0,5
Tumori (terapia di supporto)	0,5	0,4	0,5	0,7	0,4
Altro	17,7	15,7	17,8	27,0	21,5

AD: antidepressivo; SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; SNRI: inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina
*non in combinazione; ** non sono mutuamente esclusive

Antibiotici

L'impiego improprio di antibiotici, oltre che esporre i soggetti a inutili rischi derivanti dai lori effetti collaterali, pone grandi problematiche di salute pubblica a causa del possibile sviluppo di resistenze. Infatti, la percentuale di microrganismi che hanno mostrato una resistenza agli antibiotici sta drammaticamente aumentando negli ultimi anni, così come è in aumento il fenomeno della resistenza multipla alla terapia combinata con più antibiotici. Secondo le stime del sistema di sorveglianza europeo European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, in Italia il consumo di antibiotici sistemici a livello extra ospedaliero nel 2012 è stata del 27,6 DDD/1.000 abitanti die, al di sopra della media europea di 21,5 DDD/1.000 abitanti die. La medicina generale è artefice di circa l'80-90% dell'utilizzo degli antibiotici e costituisce pertanto il punto focale per il monitoraggio del consumo di questa classe di farmaci, nonché il punto su cui è importante agire per migliorarne l'appropriatezza prescrittiva. Ciò è di fondamentale importanza sia per ridurre i rischi connessi alla salute, sia per il controllo della spesa sanitaria.

Le condizioni cliniche per le quali si osserva un impiego di antibiotici più frequentemente inappropriato, nella popolazione adulta, sono le infezioni acute delle vie respiratorie (IAR) e le infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie (IVU).

Le IAR sono una delle principali cause di morbilità e di mortalità nel mondo. Esse costituiscono circa il 75% degli interventi medici nella stagione invernale e un quarto del carico di lavoro complessivo presso gli ambulatori di medicina generale. Seppure la mortalità connessa a tali patologie abbia registrato un calo negli ultimi anni, alcune ricerche epidemiologiche indicano che la metà della popolazione è colpita annualmente da almeno un episodio di IAR e che polmoniti e bronchiti rappresentano il 20% e il 13%, rispettivamente, delle cause di morte dei soggetti sopra i 55 anni ad "elevato rischio". Oltre l'80% delle IAR hanno un'eziologia virale, pertanto, gli antibiotici non sono solitamente indicati per il loro trattamento. Al fine di individuare i principali usi inappropriati degli antibiotici all'interno della popolazione adulta in carico al MMG, è possibile, pertanto, individuare alcuni macro indicatori di un uso scorretto di tali farmaci. Innanzitutto, si può considerare inappropriato l'uso di qualunque antibiotico in presenza di una diagnosi di influenza, raffreddore comune, o laringotracheite acuta, così come non è appropriato l'impiego di macrolidi, fluorochinoloni e cefalosporine in presenza di una diagnosi di faringite e tonsillite acuta. Inoltre, è da considerarsi generalmente inappropriato il ricorso a cefalosporine iniettive e fluorochinoloni, nei pazienti con bronchite acuta, in assenza di BPCO, vista l'eziologia prevalentemente virale di tali forme infettive. Se la bronchite acuta, però, interessa soggetti anziani e/o con alto grado di severità di BPCO, l'impiego di beta-lattamici orali e/o macrolidi può essere indicato al fine di prevenire sovra infezioni batteriche che potrebbero portare all'insorgenza di polmoniti.

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) costituiscono l'infezione batterica più frequente nella popolazione femminile: circa il 60% delle donne ne soffre almeno una volta durante la propria vita; di queste un quarto presenta episodi ricorrenti. Le IVU sono generalmente distinte in "infezioni acute non complicate" e "infezioni complicate". Le prime sono rappresentate da episodi acuti di cistite in donne in età premenopausale in assenza di anomalie del tratto urinario. Le IVU complicate, invece, interessano gli uomini e le donne con anomalie strutturali, metaboliche o funzionali del tratto genitourinario. Tale

distinzione è fondamentale per la scelta e la durata della terapia antibiotica più appropriata. Infatti, mentre le IVU complicate necessitano di un trattamento per lungo periodo con antibiotici ad ampio spettro, le IVU acute non complicate (cistite semplice, che nel 75-95% dei casi è causata da *E. coli*) richiedono come trattamento di prima linea un breve ciclo terapeutico con nitrofurantoina, fosfomicina e co-trimossazolo. Pertanto, nella cistite semplice è da considerarsi inappropriato l'uso in prima linea di qualsiasi antibiotico appartenente alla classe di fluorochinoloni; tali farmaci andrebbero impiegati solo quando il trattamento di prima linea dovesse risultare inefficace, o dovessero sussistere condizioni che non ne constano l'impiego.

Gli indicatori calcolati sono i seguenti:

- **Prevalenza di patologia infettiva delle vie respiratorie:** numero di pazienti con diagnosi di malattia infettiva delle vie respiratorie (influenza, raffreddore comune, laringotracheite, faringite/tonsillite, bronchite in assenza di asma e BPCO) **[numeratori]**, sul totale della popolazione assistibile **[denominatore].**
- **Prevalenza di cistite non complicata nelle donne in età premenopausale:** numero di donne con diagnosi di cistite **[numeratori]**, sul totale delle donne assistibili con <65 anni e senza diabete mellito **[denominatore].**
- **Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici (qualsiasi categoria) nella patologie infettive delle vie respiratorie:** numero di pazienti in trattamento con antibiotici **[numeratore]**, sul totale dei pazienti con diagnosi di patologie infettive delle vie respiratorie **[denominatori].**
- **Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici fluorochinolonici, macrolidi o cefalosporine nella faringite e tonsillite acuta:** numero di pazienti in trattamento con antibiotici fluorochinolonici, macrolidi o cefalosporine **[numeratore]**, sul totale dei pazienti con diagnosi di faringite/tonsillite acuta **[denominatore].**
- **Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici fluorochinolonici o cefalosporine iniettive nella bronchite non complicata:** numero di pazienti in trattamento con antibiotici fluorochinolonici o cefalosporine iniettive **[numeratore]**, sul totale dei pazienti con bronchite in assenza di asma e BPCO **[denominatore].**
- **Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici fluorochinolonici come prima linea nella cistite non complicata:** numero di donne in trattamento con antibiotici fluorochinolonici **[numeratore]**, sul totale delle donne <65 anni senza diabete mellito di tipo 2 e con diagnosi di cistite non complicata **[denominatore].**

Bibliografia di riferimento

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Stockholm: ECDC; 2015. URL: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf (Ultimo accesso 27 Maggio 2015).
2. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Get Smart: Know When Antibiotics Work. Adult Treatment Recommendations Page last updated: May 4, 2015 URL: http://www.cdc.gov/getsmart/community/for-hcp/outpatient-hcp/adult-treatment-rec.html (Ultimo accesso 27 Maggio 2015).

3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015 Jan 10;385(9963):117-71
4. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (updated): adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152(2 Suppl):S1-39.
5. Chow AW, Benninger MS, Itzhak B, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis. 2012;54(8):e72-e112.
6. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections Nat Rev Urol. 2010 Dec;7(12):653-60.
7. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. JAMA. 2014 Oct 22-29;312(16):1677-84.
8. Gupta K, Bhadelia N. Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms Infect Dis Clin North Am. 2014 Mar;28(1):49-59.
9. Gupta K, Hooton TN, Nab KG et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clinical Practice Guidelines. CID 2011:52.
10. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE et al. Guidelines on Urological infections. In European Association of Urology Guidelines 2015 editions URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf (ultimo accesso 27 Maggio 2015).

La prevalenza di soggetti con patologie infettive delle alte vie respiratorie registrate dal MMG è risultata pari al 2,8% della popolazione assistibile per la faringite/tonsillite, 1,9% per l'influenza, 1,8% per la laringotracheite, 1,3% per la bronchite acuta senza diagnosi di asma o BPCO (BroncoPneumopaita Cronica Ostruttiva) e 0,8% per i raffreddori comuni. Tali prevalenze non possono essere considerate esaustive delle singole patologie, in quanto questi disturbi non sempre richiedono il ricorso al proprio MMG e spesso non viene effettuata la loro registrazione. Nonostante questi limiti, osservando la distribuzione delle prevalenze delle infezioni delle alte vie respiratorie, si osserva come queste interessino maggiormente il sesso femminile e le fasce d'età più giovani, con la sola eccezione della bronchite acuta che, invece, interessa maggiormente le fasce d'età più avanzate. Per quanto riguarda la prevalenza di cistite non complicata, questa è pari al 4,3% della popolazione femminile di età inferiore ai 65 anni. Inoltre, per la cistite non complicata si osserva una prevalenza di malattia maggiore al Sud (5,5%), rispetto al Centro (3,9%) e al Nord (3,5%) (Tabella 4.2.22).

L'impiego inappropriato di antibiotici supera il 30% in tutte le condizioni cliniche studiate. In particolare, il 41,0% dei soggetti con diagnosi di affezioni virali delle prime vie respiratorie (influenza, raffreddore, laringotracheite acuta) ha ricevuto una prescrizione di antibiotico. L'uso inappropriato di macrolidi, fluorochinoloni e cefalosporine per il trattamento della faringite o tonsillite acuta è avvenuto nel 31,6% dei soggetti con queste diagnosi; mentre l'impiego improprio di cefalosporine iniettive o fluorochinoloni per il trattamento di bronchite acuta in assenza di diagnosi di asma o BPCO è stato pari al 35,8% della popolazione con tale diagnosi. Tutti gli usi inappropriati degli antibiotici per le infezioni delle vie respiratorie sono stati registrati in maggioranza al Sud, nella popolazione femminile e negli individui di età avanzata. Infine, la quota d'impiego inappropriato di fluorochinoloni in terapia di prima linea per la cistite non complicata, è stata pari al 42,3% delle donne con età inferiore ai 65 anni, con lievi differenze geografiche (Centro 44,3%, Nord 42,3% e Sud 41,7%) (Tabella 4.2.23).

Tabella 4.2.22. Prevalenza di pazienti con patologie infettive nella popolazione assistibile

	Influenza	Raffreddore comune	Laringotracheite	Faringite Tonsillite	Bronchite acuta°	Cistite non complicata*
ANALISI GEOGRAFICA	**Prevalenza (%)**					
Nord	2,4	0,8	1,6	2,7	1,4	3,5
Centro	1,9	0,8	1,6	2,9	1,2	3,9
Sud e isole	1,4	0,8	2,1	2,9	1,2	5,5
ANALISI PER GENERE						
Maschi	1,9	0,7	1,4	2,5	1,2	
Femmine	1,9	0,9	2,2	3,1	1,4	3,5
ANALISI PER ETA'						
≤45	2,3	0,9	1,6	3,7	0,8	2,8
46-65	2,3	0,8	2,0	2,4	1,4	3,2
66-75	0,8	0,8	2,2	2,1	2,0	
>75	0,6	0,6	1,5	1,3	2,1	
Totale	1,9	0,8	1,8	2,8	1,3	4,3

° senza diagnosi di BPCO/asma registrata nel periodo precedente alla diagnosi di bronchite acuta
* solo donne età <65 anni e senza diabete mellito tipo 2

Tabella 4.2.23. Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici tra i soggetti affetti da patologie infettive

	Antibiotici (qualsiasi categoria)	MAC, FLU e CEF	CEF-I e FLU	FLU
	Prevalenza d'uso inappropriato (%)			
	Influenza, raffreddore, laringotracheite acuta	*Faringite e Tonsillite acuta*	*Bronchite acuta °*	*Cistite non complicata **
ANALISI GEOGRAFICA				
Nord	35,3	30,4	25,2	42,3
Centro	41,0	31,3	38,2	44,0
Sud e isole	49,0	33,2	50,8	41,7
ANALISI PER GENERE				
Maschi	39,4	30,2	35,9	
Femmine	42,2	32,7	35,8	42,3
ANALISI PER ETA'				
≤45	37,1	30,8	24,9	39,1
46-65	40,0	32,0	35,4	45,8
66-75	52,7	33,8	42,2	
>75	52,6	34,2	44,9	
Totale	41,0	31,6	35,8	42,3

MAC: macrolidi; FLU: fluorochinoloni; CEF: cefalosporine; CEF-I: cefalosporine iniettive.
° senza diagnosi di BPCO/asma registrata nel periodo precedente alla diagnosi di bronchite acuta
* solo donne età <65 anni e senza diabete mellito tipo 2

Farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori

L'impiego di farmaci per disturbi correlati all'acidità è aumentato notevolmente negli ultimi anni, in particolare per la classe degli Inibitori di Pompa Protonica (IPP), che rientrano tra i farmaci con i consumi più elevati in Italia, così come in altri paesi. L'ampia diffusione di questi farmaci è dovuta a molteplici fattori, quali il loro buon profilo di efficacia, soprattutto per le terapie di breve durata, la considerazione che i loro effetti collaterali siano trascurabili e l'ampia disponibilità di prodotti a costi contenuti. Tuttavia, diversi studi hanno riportato effetti avversi, anche gravi, derivanti dall'impiego di questi farmaci per periodi prolungati o a seguito delle loro interazioni con altre terapie farmacologiche assunte dal paziente.

Nonostante le patologie acido-correlate siano in aumento, come dimostrato dai dati Health Search – IMS HEALTH LPD, che indicano un incremento della Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE) dal 6,2% del 2005 al 15,3% del 2013, ciò non può costituire l'unica giustificazione a una crescita massiccia delle prescrizioni di questi farmaci. Pertanto, è di fondamentale importanza ricercare possibili usi inappropriati degli IPP al fine di razionalizzarne la prescrizione per non esporre i pazienti a inutili rischi e ridurre la relativa spesa.

I farmaci antisecretori/gastroprotettori sono indicati nel trattamento e nella prevenzione di numerose patologie del tratto digestivo superiore e il loro rimborso a carico del SSN è limitato dalle Note AIFA 1 e 48. La Nota 1 limita il rimborso delle prescrizioni degli IPP e del misoprostolo per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto digestivo superiore nei pazienti in "trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei" e nei pazienti in "terapia antiaggregante con aspirina a basse dosi", purché sussistano particolari condizioni cliniche che pongono il paziente ad alto rischio di lesioni gastroenteriche. La Nota 48, invece, limita la rimborsabilità degli IPP e degli H2-antagonisti quando impiegati per l'eradicazione *dell'Helicobacter pylori (*Hp) o per il trattamento dell'ulcera duodenale o gastrica, della MRGE o della sindrome di Zollinger-Ellison. Gli IPP, sono a totale carico dei pazienti quando impiegati nel trattamento della dispepsia, della gastrite e nella prevenzione del danno gastrico in caso di uso di steroidi.

Al fine di ridurre l'impiego dei IPP e la relativa spesa, le linee guida NICE raccomandano la continua rivalutazione del paziente per poter riconsiderare la necessità di proseguire il trattamento farmacologico. La quota di prescrizioni inappropriate di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori nella medicina generale è abbastanza elevata, e gli interventi formativi per migliorarne l'appropriatezza d'uso non sempre sono efficaci. Tuttavia, l'impiego inappropriato di questi farmaci osservato sul territorio, spesso, deriva da prescrizioni non necessarie che ricevono i pazienti al momento della loro dimissione ospedaliera, come dimostrato da diversi studi anche riguardanti realtà italiane, oltre che da prescrizione indotte dopo visite specialistiche più disparate. Infine, condizioni ulteriori di utilizzo degli antiacidi-antisecretori, di difficile valutazione, sono rappresentante dalle manifestazioni extra-esofagee della MRGE, principalmente la tosse cronica e il dolore toracico, in costante aumento come diagnosi.

Gli indicatori calcolati sono i seguenti:

- **Prevalenza di MRGE:** numero di pazienti con diagnosi di MRGE **[numeratore]**, sul totale della popolazione assistibile **[denominatore].**
- **Distribuzione della registrazione di EGDS (Esofago-Gastro-Duodeno-Scopia), registrazione di fumo e di BMI** (valori registrati negli ultimi 12 mesi) **[numeratore]** tra i pazienti con MRGE con o senza trattamento con farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori **[denominatori].**
- **Prevalenza d'uso delle singole classi di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori:** numero di pazienti in trattamento con farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori **[numeratore]**, sul totale dei pazienti con diagnosi di MRGE **[denominatore].**
- **Distribuzione percentuale delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori:** numero di prescrizioni di antiacidi/antisecretori/gastroprotettori per ogni indicazione riportata dal medico **[numeratori],** sul totale delle prescrizioni dei farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori **[denominatori].**
- **Prevalenza d'uso di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori in pazienti in terapia cronica con farmaci gastrolesivi (FANS, ASA a basse dosi, corticosteroidi e warfarin) [numeratore]**: numero di pazienti in trattamento con farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori sul totale dei soggetti con una terapia cronica (almeno 4 prescrizioni nei 12 mesi precedenti) con FANS, ASA a basse dosi, corticosteroidi o warfarin **[denominatori]**.

Bibliografia di riferimento

1. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, et al. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. Therap Adv Gastroenterol. 2012 Jul;5(4):219-32
2. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD002095. DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub5.
3. Corleto VD, Festa S, Di Giulio E, et al. Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014 Feb;21(1):3-8.
4. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Clin Pharmacokinet. 2010 Aug;49(8):509-33.
5. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. Drug Saf. 2014 Apr;37(4):201-11
6. NHS National Institute for Excellence (NICE). NICE clinical guideline 184. Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease Investigation and management of dyspepsia, symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease, or both. Issued: September 2014 last modified: November 2014. URL: http://www.nice.org.uk/guidance/cg184/resources/guidance-dyspepsia-and-gastrooesophageal-reflux-disease-pdf. (Ultimo accesso 5 Giugno 2015).
7. Cahir C, Fahey T, Tilson L, et al. Proton pump inhibitors: potential cost reductions by applying prescribing guidelines. BMC Health Services Research 2012, 12:408.
8. Ladd AM, Panagopoulos G, Cohen J, et al. Potential costs of inappropriate use of proton pump inhibitors. Am J Med Sci. 2014 Jun;347(6):446-51.

1. Parente F, Cucino C, Gallus S, et al. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Jun 15;17(12):1503-6.

La prevalenza dei soggetti con Malattia da Reflusso Gastro Esofageo (MRGE), principale condizione clinica acido-correlata, è stata pari a 16,7% degli assistiti dei MMG, dato in costante crescita rispetto al passato. L'analisi per area geografica mostra una maggiore prevalenza di questo disturbo nel Sud e nelle Isole (20,9%) rispetto al Centro (14,7%) e al Nord (14,2%). Inoltre, la MRGE è maggiormente diffusa nelle donne rispetto agli uomini (18,7% vs. 14,6%) e presenta un trend crescente all'aumentare dell'età, con un picco nella fascia di età 65-74 anni (24,9%). Dalla distinzione tra i soggetti con diagnosi di MRGE che ricevevano un trattamento farmacologico (53,3%) e coloro senza trattamento farmacologico (46,7%), si nota che le quote maggiori di pazienti senza trattamento sono localizzate al Nord, nella popolazione maschile e tra i pazienti più giovani. (Tabella 4.2.24).

La registrazione di una EGDS (Esofago-Gastro-Duodeno-Scopia) è avvenuta nel 5,2% dei pazienti con diagnosi di MRGE, e in quote maggiori tra i soggetti in trattamento, rispetto a quelli senza trattamento farmacologico (8,7% vs. 1,2%). I pazienti con MRGE che assumevano un farmaco antiacido/antisecretore/gastroprotettore, rispetto a coloro con la medesima diagnosi ma senza trattamento, sono risultati fumatori in una percentuale inferiore (23,3% vs. 30,1%), ma con un indice BMI maggiore (sovrappeso: 39,6% vs. 37,4%; obesità: 30,2% vs. 27,2%). Occorre precisare che questi dati risentono fortemente della mancata registrazione da parte dei medici di alcuni dei parametri analizzati e, pertanto, sono solo indicativi della normale pratica clinica e non necessariamente rappresentativi della loro reale prevalenza nella popolazione di questi pazienti (Tabella 4.2.25).

L'analisi della prevalenza d'uso dei farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori tra i soggetti affetti da MRGE ha mostrato che il 49,2% di questi pazienti è in trattamento con IPP, seguiti dal 16,7% in trattamento con "altri farmaci", quali il sucralfato e il misoprostolo. Gli antiacidi, invece, sono stati impiegati nel 6,5% dei pazienti con MRGE, mentre gli H2 antagonisti solo nel 1,9% (Tabella 4.2.26).

Analizzando le prescrizioni di tutti i farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori, e le relative indicazioni all'uso riportate dal MMG, si osserva come il 28,2% delle prescrizioni presenta come indicazione la MRGE, seguita da altri disturbi gastrointestinali di diversa natura (22,8%), mentre sono espressamente indicate la gastrite nel 6,6% delle prescrizioni, l'ulcera nel 4,4% e l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* nello 0,4%. Inoltre, il trattamento con farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori in pazienti in terapia potenzialmente gastrolesiva per disturbi cardiovascolari (in particolare con aspirina a basse dosi e warfarin) riguarda il 17,1% delle prescrizioni, mentre quella per il trattamento del dolore (in particolare FANS) copre il 5,6% di tutte le prescrizioni. Infine, la terapia protettiva per i soggetti con disturbi respiratori e in trattamento con farmaci potenzialmente gastrolesivi (in particolare corticosteroidi) riguarda l'1,7% delle prescrizioni di qualsiasi farmaco antiacido/antisecretore/gastroprotettore. Tale distribuzione delle indicazioni si è mostrata simile tra tutte le classi dei farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori analizzate, con percentuali lievemente più elevate per i PPI e gli H2 antagonisti nelle terapie protettive dei soggetti che assumono farmaci gastrolesivi (Tabella 4.2.27).

Un'ultima analisi ha riguardato la prevalenza dell'impiego di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori nei soggetti in terapia cronica (ossia con almeno 4 prescrizioni nell'anno) con farmaci potenzialmente gastrolesivi, come i FANS, l'aspirina a basse dosi, i corticosteroidi e il warfarin. Tale analisi ha mostrato che i farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori sono assunti dal 73,5% degli utilizzatori cronici di corticosteroidi, dal 66,1% degli utilizzatori cronici di aspirina a basse dosi, dal 65,9% di quelli che impiegano FANS in maniera continuativa e dal 55,1% degli utilizzatori di warfarin. L'impiego di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori, in tutte queste popolazioni, è stato più elevato nelle donne, al Sud e nelle Isole, e cresce all'aumentare dell'età dei pazienti (Tabella 4.2.28).

Tabella 4.2.24. Prevalenza di pazienti con MRGE nella popolazione assistibile, quota di pazienti con e senza trattamento con farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori

	MRGE	*In trattamento con antiacidi/antisecretori/gastroprotettori*	*Senza trattamento con antiacidi/antisecretori/gastroprotettori*
ANALISI GEOGRAFICA	**Prevalenza (%)**		
Nord	14,2	52,4	47,6
Centro	14,7	53,3	46,7
Sud e isole	20,9	54,0	46,0
ANALISI PER GENERE			
Maschi	14,6	50,6	49,4
Femmine	18,7	55,2	44,8
ANALISI PER ETA'			
≤45	9,7	30,8	69,2
46-65	19,4	50,4	49,6
66-75	24,9	69,0	31,0
>75	23,8	71,8	28,2
Totale	16,7	53,3	46,7

Tabella 4.2.25. Distribuzione di registrazione di EGDS (Esofago-Gastro-Duodeno-Scopia), registrazione di fumo e BMI tra i pazienti con MRGE sia in trattamento con antiacidi/antisecretori/gastroprotettori, sia senza trattamento

	MRGE	*In trattamento*	*Senza trattamento*
REGISTRAZIONE DI EGDS	**Distribuzione (%)**		
Si	5,2	8,7	1,2
No	94,8	91,3	98,8
FUMO			
Si	25,5	23,1	30,1
No	74,5	76,9	69,9
BMI			
SOTTOPESO	1,4	1,3	1,6
NORMOPESO	30,5	28,9	33,8
SOVRAPPESO	38,8	39,6	37,4
OBESITA'	29,2	30,2	27,2

BMI: Body Mass Index

Tabella 4.2.26. Prevalenza d'uso delle singole classi di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori tra i soggetti affetti da MRGE

ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA	**Prevalenza d'uso(%) tra soggetti con MRGE**
IPP (A02BC)	49,2
Antiacidi (A02A)	6,5
H2 antagonisti (A02BA)	1,9
Altri (A02BB, A02BX)	10,7

Tabella 4.2.27. Distribuzione percentuale delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori

	Farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori	IPP	Antiacidi	Anti H2	Altri
INDICAZIONE RIPORTATA *	**Distribuzione (%)**				
MRGE	28,2	27,1	28,4	22,8	42,6
Gastrite	6,6	6,4	9,9	6,9	7,0
Ulcera peptica gastro-duodenale	4,4	4,5	3,5	10,1	2,9
Eradicazione HP	0,4	0,5	0,2	0,4	0,3
Altri disturbi gastro-intestinali	22,8	21,7	34,8	22,6	29,9
Terapia protettiva in caso di trattamenti assunti per					
Disturbi cardio metabolici	17,1	18,7	3,8	18,5	3,1
Dolore	5,6	6,1	3,2	2,4	1,8
Disturbi respiratori	1,7	1,7	1,5	2,5	1,8
Altro	15,1	15,3	16,0	16,7	11,9

* non sono mutualmente esclusive

Tabella 4.2.28. Prevalenza d'uso di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori in pazienti in terapia cronica con farmaci gastrolesivi

	FANS	ASA a basse dosi	Corticosteroidi	Warfarin
ANALISI GEOGRAFICA	**Prevalenza d'uso (%) di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori**			
Nord	59,4	57,9	72,4	48,2
Centro	63,6	66,4	69,6	53,8
Sud e isole	70,1	76,1	76,6	66,8
ANALISI PER GENERE				
Maschi	61,0	63,0	70,1	51,8
Femmine	68,2	69,4	75,7	58,9
ANALISI PER ETA'				
≤45	48,0	52,9	56,9	30,5
46-65	58,6	57,5	69,7	47,5
66-75	70,8	65,2	77,6	55,7
>75	72,2	70,0	78,0	57,6
Totale	65,9	66,1	73,5	55,1

* almeno 4 prescrizioni nei 12 mesi precedenti

4.3 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ipertensione arteriosa[8]

- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi con comorbidità trattati con farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina (Indicatore H-DB 1.1);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi antagonisti dell'angiotensina II trattati con farmaci a brevetto scaduto (a dicembre 2014) (Indicatore H-DB 1.2);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 1.3);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 1.4);
- Percentuale di pazienti avviati al trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione fissa con calcio-antagonista che non provengono dagli stessi principi attivi in monoterapia o dall'associazione estemporanea degli stessi principi attivi (Indicatore H-DB 1.5);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione estemporanea con calcio-antagonista che non sono passati all'associazione fissa (Indicatore H-DB 1.6).

Metodologia di calcolo

Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci antiipertensivi: diuretici codice ATC C03; betabloccanti codice ATC C07; calcioantagonisti codice ATC C08; sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina codice ATC C09 distinti in ACE-Inibitori (codici ATC C09A, C09B) e antagonisti dell'angiotensina II (codici ATC C09C, C09D); altre sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina (codice ATC C09X).
Gli assistibili sono stati classificati in pazienti con pregresso evento cardio-cerebrovascolare o diabete o pazienti senza pregresso evento cardio-cerebrovascolare o diabete in relazione alla presenza o all'assenza di almeno una delle seguenti diagnosi e/o procedure:

- diabete: almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici (codice ATC A10) oppure ricovero con diagnosi di diabete (codice ICD9 250);
- coronaropatia: almeno un ricovero con diagnosi di infarto miocardico acuto (codice ICD9 410), ischemia cardiaca acuta (codice ICD9 411), angina pectoris (codice ICD9 413), ischemia cardiaca cronica (codice ICD9 414);

[8] Questa sezione è stata curata dalla CliCon s.r.l. che è responsabile, in via esclusiva, dell'attendibilità delle informazioni, delle analisi e degli indicatori contenuti nel presente Rapporto e dichiara, inoltre, di essere titolare dei diritti ad essi relativi ovvero di aver ottenuto le dovute autorizzazioni per la loro utilizzazione nel caso in cui i dati utilizzati ai fini delle analisi ed al calcolo degli indicatori siano di titolarità di terzi.

- malattia cerebrovascolare: almeno un ricovero con diagnosi di emorragia subaracnoidea (codice ICD9 430), emorragia intracerebrale (codici ICD9 431-432), ictus ischemico (codici ICD9 434; 436), attacco ischemico transitorio (codice ICD9 435), altre malattie cerebrovascolari (codici ICD9 433; 437-438);
- malattia vascolare periferica: almeno un ricovero con diagnosi di aterosclerosi (codice ICD9 440), altre malattie vascolari periferiche (codice ICD9 443);
- angioplastica coronarica percutanea (PTCA): almeno un ricovero con diagnosi di angioplastica coronarica percutanea transluminale (codice ICD9 V4582) o almeno un ricovero con una procedura di angioplastica coronarica percutanea transluminale (codice ICD9 0066), altra rimozione di ostruzione dell'arteria coronarica (codice ICD9 3609);
- insufficienza renale cronica: almeno un ricovero con diagnosi di insufficienza renale cronica (codice ICD9 585).

Gli assistibili sono stati classificati in pazienti con comorbidità o pazienti senza comorbidità in relazione alla presenza o all'assenza di almeno una delle seguenti diagnosi:

- diabete: almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici (codice ATC A10) oppure ricovero con diagnosi di diabete (codice ICD9 250);
- coronaropatia: almeno un ricovero con diagnosi di infarto miocardico acuto (codice ICD9 410), ischemia cardiaca acuta (codici ICD9 411), angina pectoris (codice ICD9 413), ischemia cardiaca cronica (codice ICD9 414);
- scompenso cardiaco (codice ICD9: 428);
- malattia cerebrovascolare: almeno un ricovero con diagnosi di emorragia subaracnoidea (codice ICD9 430), emorragia intracerebrale (codici ICD9 431-432), ictus ischemico (codice ICD9 434; 436), attacco ischemico transitorio (codice ICD9 435), altre malattie cerebrovascolari (codici ICD9 433; 437-438);
- malattie delle arterie: almeno un ricovero con diagnosi di aterosclerosi (ICD9: 440); aneurisma dell'aorta (ICD9: 441); altri aneurismi (ICD9: 442);
- insufficienza renale cronica: almeno un ricovero con diagnosi di insufficienza renale cronica (codice ICD9 585).

Gli assistibili in trattamento con farmaci antiipertensivi sono stati classificati in nuovi trattati o precedentemente trattati in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione per farmaci per l'ipertensione nei 12 mesi precedenti alla data indice (data della prima prescrizione per farmaci per l'ipertensione nell'anno di inclusione).
Gli assistibili in trattamento con farmaci antiipertensivi sono stati classificati in occasionali e aderenti al trattamento in relazione ad una copertura terapeutica inferiore al 20% oppure uguale o superiore all'80% del periodo di osservazione (12 mesi successivi alla data indice).
La copertura terapeutica è stata calcolata considerando tutte le unità posologiche prescritte di farmaci antiipertensivi nei 12 mesi successivi alla data indice (periodo di osservazione). Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole ricette, e sulla base della quantità di farmaco prescritto, individua la sequenza dei periodi di copertura. La presenza di più classi di farmaci inerenti la patologia in studio nella stessa

prescrizione viene considerata una terapia di associazione. La totalità del periodo coperto è stata rapportata alla durata del periodo di osservazione e moltiplicata per 100.
Gli assistibili in trattamento con farmaci antiipertensivi sono stati classificati in terapia con un'associazione estemporanea di due o più farmaci, nel caso di utilizzo combinato di due o più farmaci, con una modalità di assunzione congiunta o separata dei monocomponenti, facenti parte della medesima terapia.
Per ogni farmaco è stato individuato il periodo di esposizione definito come l'intervallo temporale tra la prima e l'ultima prescrizione in un determinato periodo di tempo. E' stata definita come associazione estemporanea di due o più farmaci la sovrapposizione temporale dei periodi di esposizione dei singoli farmaci.

Coorte di assistibili in analisi

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore ai 18 anni in trattamento con farmaci antiipertensivi nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 4.607.442 (Tabella 4.3.1). La prevalenza del trattamento con farmaci antiipertensivi è risultata pari al 27,7% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (26,8% al Nord, 28,1% al Centro e 30,1% al Sud). La prevalenza del trattamento con farmaci antiipertensivi è risultata crescente in funzione dell'età (3,1% nella fascia di età ≤45 anni, 27,8% nella fascia di età 46-65 anni, 62,0% nella fascia di età 66-75 anni e 80,0% nella fascia di età >75 anni) e negli anni di riferimento considerati (+2,9% nel 2014 rispetto al 2013 e +2,4% nel 2013 rispetto al 2012).

Tabella 4.3.1. Distribuzione dei pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi per caratteristiche demografiche

	2014			2013			2012		
	N	% assistibili*	Var. %	N	% assistibili*	Var. %	N	% assistibili*	Var. %
TOTALE	**4.607.442**	**27,7**	**2,9**	**4.479.294**	**27,4**	**2,4**	**4.374.662**	**26,9**	**/**
Area geografica									
Nord	2.683.269	26,8	1,9	2.632.972	26,8	1,8	2.585.625	26,4	/
Centro	989.154	28,1	4,0	950.977	27,5	1,8	933.709	27,1	/
Sud	935.019	30,1	4,4	895.345	29,3	4,7	855.328	28,1	/
Genere									
Maschio	2.116.609	26,2	3,3	2.048.006	25,8	2,9	1.990.642	25,2	/
Femmina	2.490.833	29,1	2,4	2.431.288	28,9	2,0	2.384.020	28,5	/
Classi di età									
≤45	220.241	3,1	-3,0	227.011	3,3	-1,5	230.550	3,3	/
46-65	1.538.727	27,8	-0,4	1.545.613	28,4	0,2	1.542.216	28,5	/
66-75	1.289.965	62,0	1,7	1.268.331	62,1	2,5	1.237.872	60,9	/
>75	1.558.509	80,0	8,4	1.438.339	75,2	5,4	1.364.024	71,7	/
Età media	68.7 ± 13.2			68.2 ± 13.1			68.0 ± 13.1		

N=trattati con farmaci antiipertensivi di età ≥ 18 anni.

*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2014.

Risultato degli indicatori e considerazioni

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi con comorbidità trattati con farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina (indicatore H-DB 1.1)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni con comorbidità in trattamento con farmaci antiipertensivi nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 819.324.
La percentuale di pazienti con comorbidità trattati con farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina nell'anno 2014 è risultata dell' 82,5%, percentuale leggermente inferiore rispetto l'anno precedente (-1,3% nel 2014 rispetto al 2013). La percentuale è risultata leggermente superiore al Sud (85,1%) rispetto al Nord (81,9%) ed al Centro (81,3%) e tra i soggetti di genere maschile (83,7% rispetto all' 81,3% del genere femminile). La percentuale di pazienti con comorbidità trattati con farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina è risultata del 75,2% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, dell' 84,3% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, dell' 85,3% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e del 79,7% nella fascia di età superiore a 75 anni ed è risultata inferiore nei pazienti nuovi trattati rispetto ai pazienti già in trattamento (59,9% e 83,9% rispettivamente).

Tabella 4.3.2. Numero di pazienti con comorbidità* trattati con farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina [numeratore], sul totale dei pazienti con comorbidità trattati con antiipertensivi [denominatore].

	2014 N = 819.324		2013 N = 781.397		2012 N = 755.102	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**82,5**	**-1,3**	**83,6**	**-0,6**	**84,1**	**/**
Area geografica						
Nord	81,9	-1,2	82,9	-0,5	83,3	/
Centro	81,3	-1,6	82,6	-1,0	83,5	/
Sud	85,1	-1,1	86,1	-0,7	86,7	/
Genere						
Maschio	83,7	-1,2	84,7	-0,6	85,2	/
Femmina	81,3	-1,3	82,4	-0,7	83,0	/
Classi di età						
≤45	75,2	-1,2	76,1	-1,5	77,3	/
46-65	84,3	-0,7	84,9	-0,5	85,3	/
66-75	85,3	-0,7	85,9	-0,4	86,2	/
>75	79,7	-1,8	81,2	-0,8	81,8	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	59,9	-3,9	62,3	-2,1	63,7	/
Già in trattamento	83,9	-1,2	84,9	-0,6	85,5	/

La presenza di terapia farmacologica con farmaci antiipertensivi o con farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La presenza di comorbidità è stata valutata nell'anno precedente la data indice.

N: si riferisce al numero di soggetti con comorbidità trattati con antiipertensivi di età ≥ 18 anni.

*Presenza di comorbidità (almeno una condizione delle seguenti): diabete; malattia antiipertensiva; coronaropatia; scompenso cardiaco; malattia cerebrovascolare; aterosclerosi; aneurisma dell'aorta; altri aneurismi; insufficienza renale cronica.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi antagonisti dell'angiotensina II trattati con farmaci a brevetto scaduto (a dicembre 2014) (indicatore H-DB 1.2)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in monoterapia con antagonisti dell'angiotensina II nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 1.702.879.
La percentuale di pazienti trattati con antagonisti dell'angiotensina II a brevetto scaduto nel dicembre 2014 è risultata del 78,5% nell'anno 2014, percentuale in diminuzione rispetto agli anni precedenti (-1,3% nel 2014 rispetto al 2013 e -1,1% nel 2013 rispetto al 2012). Il dato è risultato leggermente superiore al Centro (80,5%) rispetto al Nord (78,9%) ed al Sud (76,0%) e tra i soggetti di genere femminile (79,3%) rispetto a quelli di genere maschile (77,6%). La percentuale di pazienti trattati con antagonisti dell'angiotensina II a brevetto scaduto nel dicembre 2014 è risultata del 69,9% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, del 74,9% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, del 79,4% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e del 82,4% nella fascia di età superiore a 75 anni; ed è risultata inferiore nei pazienti nuovi trattati rispetto ai pazienti già in trattamento (71,5% e 79,5% rispettivamente).

Tabella 4.3.3. Numero di pazienti trattati in monoterapia con antagonisti dell'angiotensina II a brevetto scaduto a dicembre 2014* [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con antagonisti dell'angiotensina II in monoterapia [denominatore].

	2014 N = 1.702.879		2013 N = 1.671.223		2012 N = 1.621.192	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**78,5**	**-1,3**	**79,5**	**-1,1**	**80,4**	**/**
Area geografica						
Nord	78,9	-1,1	79,8	-1,1	80,7	/
Centro	80,5	-1,5	81,7	-1,0	82,5	/
Sud	76,0	-1,5	77,1	-0,8	77,8	/
Genere						
Maschio	77,6	-1,5	78,8	-1,2	79,7	/
Femmina	79,3	-1,1	80,2	-0,9	80,9	/
Classi di età						
≤45	69,9	-2,0	71,4	-0,8	72,0	/
46-65	74,9	-1,9	76,4	-1,5	77,5	/
66-75	79,4	-1,4	80,5	-1,2	81,4	/
>75	82,4	-0,9	83,2	-0,9	83,9	/
Pregresso trattamento con Antagonisti dell'angiotensina II§						
Nuovi trattati	71,5	-3,3	74,0	4,2	71,0	/
Già in trattamento	79,5	-1,0	80,4	-2,0	82,0	/

La presenza di terapia farmacologica con i farmaci antagonisti dell'angiotensina II (a brevetto scaduto e non) è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti trattati in monoterapia con antagonisti dell'angiotensina II di età ≥ 18 anni.

*Antagonisti dell'angiotensina II a brevetto scaduto a dicembre 2014 considerati: losartan= C09CA01, C09DA01; valsartan= C09CA03, C09DA03; irbesartan= C09CA04, C09DA04; candesartan= C09CA06, C09DA06; telmisartan= C09CA07, C09DA07.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati con antagonisti dell'angiotensina II nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni di antagonisti dell'angiotensina II nell'anno precedente la data indice.

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi aderenti al trattamento (indicatore H-DB 1.3)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore ai 18 anni in trattamento con antiipertensivi nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 4.354.334.
La percentuale di soggetti aderenti al trattamento con farmaci antiipertensivi è risultata nell'anno di riferimento 2014 del 55,5%, leggermente in aumento rispetto all'anno precedente (+0,2% nel 2014 rispetto al 2013). L'analisi geografica evidenzia un livello di aderenza leggermente superiore al Nord: la percentuale di soggetti aderenti è risultata al Nord del 56,8%, al Centro del 50,4%, al Sud del 56,2%. L'aderenza risulta superiore nei soggetti di genere maschile (57,4% rispetto al 53,9% del genere femminile), nelle classi di età più avanzate (viene raggiunto il livello più elevato nella fascia di età compresa 66 e 75 anni e nella fascia di età superiore a 75 anni con il 60,1%), nei pazienti già in trattamento (59,7% rispetto al 24,0% dei pazienti nuovi trattati) e nei soggetti con comorbilità (l'aderenza dei soggetti con pregresso evento CV o diabete è risultata del 66,6% rispetto al 53,2% dei soggetti senza pregresso evento CV o diabete). Esclusi i soggetti occasionali al trattamento, la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con antiipertensivi nell'anno di riferimento 2014 è risultata del 58,8%.

Tabella 4.3.4. Numero di pazienti trattati con farmaci antiipertensivi aderenti al trattamento [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con antiipertensivi [denominatore].

	2014 N = 4.354.334		2013 N = 4.253.410		2012 N = 4.163.262	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**55,5**	**0,2**	**55,3**	**1,3**	**54,7**	**/**
Area geografica						
Nord	56,8	1,7	55,8	0,9	55,3	/
Centro	50,4	-7,7	54,6	0,4	54,4	/
Sud	56,2	3,0	54,5	3,4	52,7	/
Genere						
Maschio	57,4	-0,1	57,4	1,1	56,8	/
Femmina	53,9	0,5	53,6	1,3	52,9	/
Classi di età						
≤45	33,1	0,7	32,8	2,4	32,1	/
46-65	50,6	-0,4	50,8	0,8	50,4	/
66-75	60,1	-0,1	60,2	0,8	59,7	/
>75	60,1	0,4	59,8	1,1	59,2	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	24,0	2,1	23,5	0,2	23,4	/
Già in trattamento	59,7	0,0	59,7	1,0	59,1	/
Comorbidità						
Senza pregresso evento CV o diabete	53,2	0,3	53,0	1,3	52,3	/
Con pregresso evento CV o diabete	66,6	-0,5	66,9	0,9	66,3	/
TOTALE senza occasionali°	58,8	0,0	58,8	1,0	58,2	

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione). L'aderenza al trattamento con antiipertensivi è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore all'80%.
N: si riferisce al numero di pazienti trattati con antiipertensivi di età ≥ 18 anni.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.
°Indicatore calcolato escludendo dal denominatore i pazienti occasionali al trattamento.

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi occasionali al trattamento (indicatore H-DB 1.4)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con antiipertensivi nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 4.354.334.
La percentuale di soggetti occasionali al trattamento con antiipertensivi nell'anno di riferimento 2014 è risultata del 5,7%, leggermente in calo rispetto all'anno precedente (-3,1% nel 2014 rispetto al 2013). La percentuale di soggetti occasionali è risultata superiore al Sud (7,3%) rispetto al Nord (5,0%) ed al Centro (6,2%) e leggermente superiore nei soggetti di genere femminile (6,2% rispetto al 5,1% del genere maschile). L'occasionalità è più elevata nelle fasce di età più giovani (20,7% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 6,9% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 3,7% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 3,8% nella fascia di età superiore a 75 anni), nei soggetti nuovi al trattamento (33,1% rispetto al 2,0% nei pazienti già in trattamento) e nei soggetti senza pregresso evento CV o diabete (6,3% rispetto al 2,8% nei soggetti con pregresso evento CV o diabete).

Tabella 4.3.5. Numero di pazienti con farmaci antiipertensivi occasionali [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con antiipertensivi [denominatore].

	2014 N = 4.354.334		2013 N = 4.253.410		2012 N = 4.163.262	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**5,7**	**-3,1**	**5,9**	**-3,1**	**6,1**	**/**
Area geografica						
Nord	5,0	-2,2	5,1	-1,7	5,2	/
Centro	6,2	-2,8	6,4	-3,3	6,6	/
Sud	7,3	-6,0	7,7	-6,5	8,3	/
Genere						
Maschio	5,1	-2,1	5,3	-3,0	5,4	/
Femmina	6,2	-3,6	6,4	-3,3	6,6	/
Classi di età						
≤45	20,7	-1,8	21,1	-2,8	21,7	/
46-65	6,9	-0,9	7,0	-2,1	7,1	/
66-75	3,7	-3,1	3,8	-1,5	3,9	/
>75	3,8	-4,5	4,0	-1,2	4,0	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	33,1	-0,7	33,3	-1,0	33,7	/
Già in trattamento	2,0	-5,1	2,1	-0,9	2,2	/
Comorbidità						
Senza pregresso evento CV o diabete	6,3	-2,9	6,5	-3,3	6,7	/
Con pregresso evento CV o diabete	2,8	-4,8	2,9	-0,3	3,0	/

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
L'occasionalità del trattamento con antiipertensivi è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Occasionali sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti inferiore al 20%.
N: si riferisce al numero di pazienti trattati con antiipertensivi di età ≥ 18 anni.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.
Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione fissa con calcio-antagonista che non provengono dagli stessi principi attivi in monoterapia o dall'associazione estemporanea degli stessi principi attivi (indicatore H-DB 1.5)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione fissa nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 101.572.
La percentuale di pazienti trattati con farmaci antiipertensivi in associazione fissa non provenienti dall'associazione fissa o dall'associazione estemporanea o da una monoterapia dei due componenti è risultata dell'84,4% nell'anno 2014, in calo rispetto l'anno precedente (-1,2% nel 2014 rispetto al 2013). La percentuale è risultata superiore al Sud (87,2%) rispetto il Nord (83,3%) ed il Centro (83,9%) e leggermente superiore nei soggetti di genere femminile (85,0% rispetto all'83,9% del genere maschile). La percentuale risulta leggermente in calo nelle fasce di età più avanzata (89,2% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 85,8% nella fascia tra 46 e 65 anni, 83,0% nella fascia tra 66 e 75 anni e 82,6% nella fascia superiore a 75 anni). Nei pazienti già trattati la non provenienza dall'associazione fissa o dall'associazione estemporanea o dalla monoterapia è risultata dell' 80,6%.

Tabella 4.3.6. Numero di pazienti nuovi al trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione fissa con calcio-antagonista* che non provengono dagli stessi principi attivi in monoterapia o dall'associazione estemporanea degli stessi principi attivi** [numeratore], sul totale dei pazienti nuovi al trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione fissa con calcio-antagonista [denominatore].

	2014 N = 101.572		2013 N = 80.627		2012 N = 107.028	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**84,4**	**-1,2**	**85,5**	**6,2**	**80,5**	**/**
Area geografica						
Nord	83,3	-0,9	84,1	6,1	79,2	/
Centro	83,9	-1,2	84,9	5,4	80,5	/
Sud	87,2	-1,7	88,7	7,1	82,9	/
Genere						
Maschio	83,9	-0,9	84,7	6,2	79,8	/
Femmina	85,0	-1,5	86,2	6,3	81,1	/
Classi di età						
≤45	89,2	-0,8	89,9	6,3	84,6	/
46-65	85,8	-1,3	86,9	6,8	81,4	/
66-75	83,0	-1,1	83,9	6,1	79,1	/
>75	82,6	-1,2	83,6	5,2	79,5	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	/
Già in trattamento	80,6	-1,5	81,9	6,2	77,1	/

La presenza di terapia farmacologica con gli antiipertensivi in associazione fissa è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La terapia di provenienza è stata valutata nei 365 giorni precedenti la data indice.

*Farmaci antiipertensivi in associazione fissa considerati: amlodipina/perindopril: codice ATC C09BB04, lercanidipina/enalapril: codice ATC C09BB02, felodipina/ramipril: codice ATC C09BB05, manidipina/delapril: codice ATC C09BB12, amlodipina-olmesartan: codice ATC C09DB02.

N: si riferisce al numero di pazienti trattati con antiipertensivi in associazione fissa di età ≥ 18 anni.

**Associazione estemporanea o monoterapia dei singoli componenti: una terapia di associazione o monoterapia delle molecole componenti l'associazione fissa.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione estemporanea con calcio-antagonista che non passano all'associazione fissa (indicatore H-DB 1.6)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con una terapia di associazione estemporanea con le molecole di farmaci antiipertensivi in studio nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 97.784.
La percentuale di pazienti in associazione estemporanea, che successivamente non sono passati all'associazione fissa è risultata del 97,2%, percentuale leggermente in calo rispetto l'anno precedente (-0,5% nel 2014 rispetto al 2013). Non si evidenziano differenze significative nelle tre aree geografiche (Nord 97,3%; Centro 96,8%; Sud 97,2%), né tra i soggetti di genere maschile e femminile (96,9% vs 97,6%) e neppure tra i pazienti nuovi al trattamento o già trattati (98,0% e 97,2% rispettivamente). La percentuale è risultata leggermente in aumento in funzione dell'età (95,1% nella fascia inferiore o uguale a 45 anni, 96,4% nella fascia tra 46 e 65 anni, 97,2% nella fascia tra 66 e 75 anni e 97,9% nella fascia superiore a 75 anni).

Tabella 4.3.7. Numero di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione estemporanea con calcio-antagonista* che non passano all'associazione fissa [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione estemporanea con calcio-antagonista [denominatore].

	2014 N = 97.784		2013 N = 89.906		2012 N = 90.114	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**97,2**	**-0,5**	**97,6**	**2,0**	**95,8**	**/**
Area geografica						
Nord	97,3	-0,4	97,7	1,9	95,9	/
Centro	96,8	-0,6	97,4	1,8	95,6	/
Sud	97,2	-0,5	97,7	2,3	95,6	/
Genere						
Maschio	96,9	-0,5	97,4	2,1	95,4	/
Femmina	97,6	-0,4	97,9	1,8	96,2	/
Classi di età						
≤45	95,1	-1,8	96,8	2,5	94,4	/
46-65	96,4	-1,0	97,4	2,2	95,3	/
66-75	97,2	-0,3	97,5	2,0	95,6	/
>75	97,9	-0,1	98,0	1,6	96,4	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	98,0	0,3	97,8	1,5	96,3	/
Già in trattamento	97,2	-0,5	97,6	2,0	95,7	/

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
La presenza di una terapia di associazione di molecole di farmaci antiipertensivi è stata valutata nell'anno di inclusione. La data dell'ultima prescrizione definisce la data indice. L'eventuale passaggio all'associazione fissa è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data indice.
*Associazioni di molecole di farmaci antiipertensivi con calcio-antagonista considerate: amlodipina (codice ATC C08CA01) e perindopril (codici ATC C09AA04, C09BA04); lercanidipina (codice ATC C08CA03) e enalapril (codici ATC C09AA02, C09BA02); felodipina (codice ATC C08CA02) e ramipril (codici ATC C09AA05, C09BA05); manidipina (codice ATC C08CA11) e delapril (codici ATC C09AA12, C09BA12); amlodipina e olmesartan (codici ATC C09CA08, C09DA08).
N: si riferisce al numero di pazienti con una terapia di associazione di molecole di farmaci antiipertensivi di età ≥ 18 anni.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.
Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

Impatto economico degli indicatori

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con farmaci antiipertensivi è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.3.8.).

Tabella 4.3.8. Elasticità della spesa farmaceutica per farmaci antiipertensivi rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per l'ipertensione arteriosa

Indicatori per i farmaci per l'ipertensione arteriosa	Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per l'ipertensione arteriosa rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*	Variazione della spesa complessiva per farmaci per l'ipertensione arteriosa[§] per una variazione dell'1% dell'indicatore°
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi con comorbidità trattati con farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina	+0,12%	€ 2.508.046
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi antagonisti dell'angiotensina II trattati con farmaci a brevetto scaduto (a dicembre 2014)	-0,27%	€ -5.729.883
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi aderenti al trattamento	+0,63%	€ 13.604.595
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi occasionali al trattamento	-0,15%	€ -3.163.788
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione fissa con calcio-antagonista che non provengono dagli stessi principi attivi in monoterapia o dall'associazione estemporanea degli stessi principi attivi	-0,02%	€ -469.983
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione estemporanea con calcio-antagonista che non sono passati all'associazione fissa	+0,02%	€ 357.621

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

*La variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci antiipertensivi è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

[§]Farmaci per l'ipertensione arteriosa: diuretici codice ATC C03; betabloccanti codice ATC C07; calcioantagonisti codice ATC C08; sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina codice ATC C09 distinti in ACE-Inibitori (codici ATC C09A, C09B) e antagonisti dell'angiotensina II (codici ATC C09C, C09D); altre sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina (codice ATC C09X).

°I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Un uso preferenziale di antagonisti dell'angiotensina II a brevetto scaduto e delle associazioni con calcio-antagonista nei pazienti indicati e, cioè, quelli che provengono dagli stessi principi attivi in associazione estemporanea determinerebbe un risparmio sulla spesa farmaceutica per farmaci antiipertensivi. Tale risparmio, unitamente a quello ottenibile dalla riduzione degli occasionali attraverso una miglior selezione del paziente da mettere in trattamento, consentirebbe, tra l'altro, un re-investimento in una maggiore aderenza al trattamento.

4.4 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ipercolesterolemia

Indicatori per i farmaci per l'ipercolesterolemia

- Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine (Indicatore H-DB 2.1);
- Percentuale di pazienti in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete (Indicatore H-DB 2.2);
- Percentuale di pazienti senza pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine a bassa potenza (Indicatore H-DB 2.3);
- Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine ad alta potenza (Indicatore H-DB 2.4);
- Percentuale di pazienti in trattamento con statine aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 2.5);
- Percentuale di pazienti in trattamento con statine occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 2.6).

Metodologia di calcolo

Per l'analisi sono stati considerati gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine: ATC C10AA) e le statine in associazione (ATC C10BA). Tali farmaci sono stati classificati in statine ad alta potenza: atorvastatina (codice ATC C10AA05), rosuvastatina (codice ATC C10AA07), simvastatina ed ezetimibe (codice ATC C10BA02) e statine a bassa potenza: simvastatina (codice ATC C10AA01), lovastatina (codice ATC C10AA02), pravastatina (codice ATC C10AA03), fluvastatina (codice ATC C10AA04).

Gli assistibili sono stati classificati in pazienti con pregresso evento cardio-cerebrovascolare o diabete o pazienti senza pregresso evento cardio-cerebrovascolare o diabete in relazione alla presenza o all'assenza di almeno una delle precedenti diagnosi e/o procedure:

- diabete: almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici oppure ricovero con diagnosi di diabete (codice ICD9 250);
- coronaropatia: almeno un ricovero con diagnosi di infarto miocardico acuto (codice ICD9 410), ischemia cardiaca acuta (codice ICD9 411), angina pectoris (codice ICD9 413), ischemia cardiaca cronica (codice ICD9 414);
- malattia cerebrovascolare: almeno un ricovero con diagnosi di emorragia subaracnoidea (codice ICD9 430), emorragia intracerebrale (codici ICD9 431-432), ictus ischemico (codici ICD9 434; 436), attacco ischemico transitorio (codice ICD9 435), altre malattie cerebrovascolari (codici ICD9 433; 437-438);
- malattia vascolare periferica: almeno un ricovero con diagnosi di aterosclerosi (codice ICD9 440), altre malattie vascolari periferiche (codice ICD9 443);
- angioplastica coronarica percutanea (PTCA): almeno un ricovero con diagnosi di angioplastica coronarica percutanea transluminale (codice ICD9 V4582) o almeno un

ricovero con una procedura di angioplastica coronarica percutanea transluminale (codice ICD9 0066), altra rimozione di ostruzione dell'arteria coronarica (codice ICD9 3609);
- insufficienza renale cronica: almeno un ricovero con diagnosi di insufficienza renale cronica (codice ICD9 585).

Gli assistibili in trattamento con statine sono stati classificati in nuovi trattati o precedentemente trattati in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione di statine nei 12 mesi precedenti alla data indice (data della prima prescrizione di statine nell'anno di inclusione).
Gli assistibili in trattamento con statine sono stati classificati in occasionali e aderenti al trattamento in relazione ad una copertura terapeutica inferiore al 20% oppure uguale o superiore all'80% del periodo di osservazione (12 mesi successivi alla data indice).
La copertura terapeutica è stata calcolata considerando tutte le compresse di statine prescritte nei 12 mesi successivi alla data indice (periodo di osservazione). Per ogni paziente, l'algoritmo ha previsto la lettura cronologica delle singole ricette, e sulla base della quantità di farmaco prescritto, ha individuato la sequenza dei periodi di copertura. L'eventuale presenza di più classi di farmaco inerenti la patologia in studio nella stessa prescrizione è stata considerata una terapia di associazione. La totalità del periodo coperto è stata rapportata alla durata del periodo di osservazione e moltiplicata per 100.

Coorte di assistibili in analisi

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con statine nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 1.860.754 (Tabella 4.4.1). La prevalenza del trattamento con statine è risultata pari all'11,2% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (10,5% al Nord, 11,8% al Centro e 12,5% al Sud). La prevalenza del trattamento con statine è risultata in aumento in funzione dell'età dei pazienti (0,7% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 10,3% nella fascia di età 46-65 anni, 30,3% nella fascia di età 66-75 anni e 31,5% nella fascia di età superiore a 75 anni) e negli anni di riferimento considerati (+2,6% nel 2014 rispetto al 2013 e +4,6% nel 2013 rispetto al 2012).

Tabella 4.4.1. Distribuzione dei pazienti in trattamento con statine per caratteristiche demografiche

	2014			2013			2012		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
TOTALE	**1.860.754**	**11,2**	**2,6**	**1.814.434**	**11,1**	**4,6**	**1.734.768**	**10,7**	**/**
Area geografica									
Nord	1.056.149	10,5	2,3	1.032.337	10,5	4,8	985.150	10,1	/
Centro	416.393	11,8	2,1	408.010	11,8	3,4	394.740	11,5	/
Sud	388.212	12,5	3,8	374.087	12,3	5,4	354.878	11,7	/
Genere									
Maschio	912.400	11,3	2,7	888.073	11,2	4,7	847.814	10,7	/
Femmina	948.354	11,1	2,4	926.361	11,0	4,4	886.954	10,6	/
Classi di età§									
≤45	47.110	0,7	-4,5	49.311	0,7	-3,0	50.822	0,7	/
46-65	569.461	10,3	-1,5	577.981	10,6	0,6	574.395	10,6	/
66-75	630.050	30,3	1,9	618.343	30,3	4,7	590.362	29,1	/
>75	614.133	31,5	8,0	568.799	29,7	9,6	519.189	27,3	/
Età media	69.7 ± 11.3			69.3 ± 11.2			68.9 ± 11.2		

N=trattati con statine di età ≥ 18 anni.

*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2014.

Risultato degli indicatori e considerazioni

Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine (Indicatore H-DB 2.1)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni con pregresso evento CV o diabete nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 1.019.866.
La percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete trattati con statine è risultata del 54,9%, leggermente in calo rispetto l'anno precedente (-0,3% nel 2014 rispetto al 2013). La percentuale di soggetti trattati è risultata simile nelle diverse aree geografiche: Nord (55,2%), Centro (54,9%) e Sud (54,1%) e superiore nei soggetti di genere maschile (57,0% vs 52,4% del genere femminile). L'età sembra influenzare in maniera rilevante l'uso della terapia con statine: la fascia di età compresa tra 66 e 75 anni è risultata essere associata alla percentuale più elevata di soggetti trattati (63,4%).

Tabella 4.4.2. Numero di pazienti con pregresso evento CV o diabete trattati con statine [numeratore], sul totale dei pazienti con pregresso evento CV o diabete [denominatore].

	2014 N = 1.019.866		**2013 N = 989.932**		**2012 N = 961.924**	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**54,9**	**-0,3**	**55,0**	**1,9**	**54,0**	**/**
Area geografica						
Nord	55,2	0,0	55,2	2,5	53,9	/
Centro	54,9	0,1	54,8	1,4	54,1	/
Sud	54,1	-1,4	54,9	0,8	54,4	/
Genere						
Maschio	57,0	-0,2	57,2	1,9	56,1	/
Femmina	52,4	-0,4	52,6	1,7	51,7	/
Classi di età						
≤45	22,6	-5,1	23,8	0,2	23,8	/
46-65	55,6	-1,4	56,3	0,7	55,9	/
66-75	63,4	-0,1	63,5	1,8	62,3	/
>75	50,9	0,8	50,5	3,2	48,9	/
Follow-up fino al 31-12-2014°	54,9		58,6		60,7	

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
La presenza di pregresso evento CV o diabete è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della dimissione ospedaliera per diabete o evento CV (l'ultima disponibile nel caso di più eventi) oppure la data dell'ultima prescrizione di farmaci antidiabetici in assenza di degenza ospedaliera rappresenta la data indice. La presenza di terapia farmacologica con statine è stata valutata nei 365 giorni successivi la data indice.
N: si riferisce al numero di pazienti con pregresso evento CV o diabete di età ≥ 18 anni.
°La presenza di terapia con statine è valutata fino al 31 dicembre dell'anno 2014.

Percentuale di pazienti in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete (Indicatore H-DB 2.2)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con statine nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 1.860.754.
La percentuale di pazienti trattati con statine nell'anno 2014 senza pregresso evento CV o diabete è risultata del 77,1%, leggermente in calo rispetto l'anno precedente (-0,4% nel 2014 rispetto al 2013). Quando la valutazione della presenza di pregresso evento CV o di diabete avviene a partire dal 1 gennaio 2009 la percentuale di pazienti trattati diventa del 72,5%. La percentuale di pazienti trattati con statine è risultata leggermente superiore al Centro (78,4%) rispetto al Nord (77,5%) e al Sud (74,7%) e nei soggetti di genere femminile (79,6% rispetto al genere maschile 74,6%). In relazione all'età si evidenziano differenze significative: la fascia di età inferiore o uguale a 45 anni è risultata essere associata alla percentuale più elevata di soggetti trattati senza pregresso evento CV o diabete (87,0%). Analogamente, i pazienti nuovi alla terapia con statine sono risultati essere associati ad una percentuale più elevata di soggetti trattati (83,3% rispetto al 75,6% nei pazienti già in trattamento).

Tabella 4.4.3. Numero di pazienti trattati con statine senza pregresso evento CV o diabete [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con statine [denominatore].

	2014 N = 1.860.754		2013 N = 1.814.434		2012 N = 1.734.768	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**77,1**	**-0,4**	**77,4**	**-0,5**	**77,8**	**/**
Area geografica						
Nord	77,5	-0,5	77,9	-0,3	78,1	/
Centro	78,4	0,0	78,4	-0,6	78,8	/
Sud	74,7	-0,4	75,0	-0,9	75,7	/
Genere						
Maschio	74,6	-0,5	75,0	-0,6	75,4	/
Femmina	79,6	-0,2	79,7	-0,3	80,0	/
Classi di età						
≤45	87,0	0,0	87,0	-0,2	87,1	/
46-65	78,8	-0,1	78,8	-0,1	78,9	/
66-75	75,2	-0,4	75,5	-0,6	76,0	/
>75	76,8	-0,5	77,2	-0,6	77,7	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	83,3	-1,4	84,5	-0,3	84,7	/
Già in trattamento	75,6	-0,4	75,9	-0,3	76,1	/
Pregresso dal 01-01-2009°	72,5		73,7		75,0	

La presenza di terapia farmacologica con statine è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La presenza di pregresso evento CV o diabete è stata ricercata nell'anno precedente la data indice.
N: si riferisce al numero di pazienti trattati con statine di età ≥ 18 anni.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.
Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.
°La presenza di pregresso evento CV o diabete è stata valutata a partire dal 1 gennaio 2009.

Percentuale di pazienti senza pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine a bassa potenza (Indicatore H-DB 2.3)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con statine nell'anno di riferimento 2014 senza pregresso evento CV o diabete è risultato pari a 1.435.254.
La percentuale di pazienti trattati con statine a bassa potenza nell'anno 2014 senza pregresso evento CV o diabete è risultata del 39,6%, in calo rispetto agli anni precedenti (-4,4% nel 2014 rispetto al 2013 e -5,8% nel 2013 rispetto al 2012). La percentuale di pazienti trattati è risultata leggermente superiore al Centro (43,4%), rispetto al Nord (39,1%) ed al Sud (36,8%), nei soggetti di genere femminile (43,5% rispetto al 35,3% del genere maschile), nei soggetti più anziani (33,6% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 35,6%, nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 39,7% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 43,8% nella fascia di età superiore a 75 anni) e nei soggetti nuovi alla terapia con statine rispetto i pazienti già in trattamento (40,8% rispetto 39,3%).

Tabella 4.4.4. Numero di pazienti senza pregresso evento CV o diabete trattati con statine a bassa potenza* [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con statine senza pregresso evento CV o diabete [denominatore].

	2014 N = 1.435.254		2013 N = 1.404.442		2012 N = 1.349.172	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**39,6**	**-4,4**	**41,4**	**-5,8**	**44,0**	**/**
Area geografica						
Nord	39,1	-5,1	41,2	-6,2	43,9	/
Centro	43,4	-4,7	45,6	-5,9	48,5	/
Sud	36,8	-1,4	37,3	-3,9	38,8	/
Genere						
Maschio	35,3	-5,4	37,4	-7,0	40,2	/
Femmina	43,5	-3,6	45,1	-4,8	47,4	/
Classi di età						
≤45	33,6	-4,0	35,0	-8,6	38,2	/
46-65	35,6	-5,0	37,5	-7,2	40,4	/
66-75	39,7	-4,8	41,8	-5,7	44,3	/
>75	43,8	-4,2	45,7	-5,1	48,2	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	40,8	-1,9	41,6	-15,0	48,9	/
Già in trattamento	39,3	-5,1	41,4	-2,9	42,6	/

La presenza di terapia farmacologica con statine è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La presenza di pregresso evento CV o diabete è stato ricercato nell'anno precedente la data indice.
N: si riferisce al numero di soggetti trattati con statine senza pregresso evento CV o diabete di età ≥ 18 anni.
*Statine a bassa potenza: simvastatina (C10AA01), lovastatina (C10AA02), pravastatina (C10AA03), fluvastatina (C10AA04).
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine ad alta potenza (Indicatore H-DB 2.4)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con statine nell'anno di riferimento 2014 con pregresso evento CV o diabete è risultato pari a 425.500.
La percentuale di pazienti trattati con statine ad alta potenza nell'anno 2014 con pregresso evento CV o diabete è risultata del 64,4%, leggermente in aumento rispetto agli anni precedenti (+2,5% nel 2014 rispetto al 2013 e +3,5% nel 2013 rispetto al 2012). Rispetto al Nord ed al Centro, al Sud la percentuale di soggetti trattati con statine ad alta potenza è risultata superiore (68,1%). La percentuale è risultata superiore nei soggetti di genere maschile (67,0% rispetto al 61,3% del genere femminile) e nelle fasce di età più giovani (68,7% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 68,0% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 64,7% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 60,8% nella fascia di età superiore a 75 anni). L'analisi non ha evidenziato differenze tra soggetti nuovi trattati e già in trattamento.

Tabella 4.4.5. Numero di pazienti con pregresso evento CV o diabete trattati con statine ad alta potenza* [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con statine con pregresso evento CV o diabete [denominatore].

	2014 N = 425.500		2013 N = 409.992		2012 N = 385.596	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**64,4**	**2,5**	**62,8**	**3,5**	**60,7**	**/**
Area geografica						
Nord	64,2	3,0	62,3	3,6	60,1	/
Centro	61,0	3,1	59,1	4,2	56,7	/
Sud	68,1	1,0	67,4	2,5	65,8	/
Genere						
Maschio	67,0	2,6	65,3	3,6	63,0	/
Femmina	61,3	2,4	59,9	3,4	57,9	/
Classi di età						
≤45	68,7	2,4	67,1	2,4	65,5	/
46-65	68,0	2,2	66,6	3,2	64,5	/
66-75	64,7	2,7	63,0	4,0	60,6	/
>75	60,8	3,4	58,8	4,1	56,5	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	64,4	0,7	63,9	12,1	57,0	/
Già in trattamento	64,4	2,8	62,6	2,3	61,2	/

La presenza di terapia farmacologica con statine è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La presenza di pregresso evento CV o diabete è stata ricercata nell'anno precedente la data indice.
N: si riferisce al numero di soggetti trattati con statine con pregresso evento CV o diabete di età ≥ 18 anni.
*Statine ad alta potenza: atorvastatina (C10AA05), rosuvastatina (C10AA07), simvastatina ed ezetimibe (C10BA02).
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

Percentuale di pazienti in trattamento con statine aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 2.5)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con statine nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 1.768.218.
La percentuale di soggetti aderenti al trattamento con statine è risultata del 43,1%, stabile rispetto all'anno precedente. La percentuale di soggetti aderenti è risultata superiore al Nord (47,6%) rispetto al Centro (35,2%) al Sud (38,3%) e nei soggetti di genere maschile (46,4% rispetto al 40,0% del genere femminile). L'aderenza più elevata è stata osservata nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni (46,1%) rispetto al 26,2% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, al 40,8% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni e al 43,7% nella fascia di età superiore a 75 anni, e nei pazienti già in trattamento (47,2% rispetto al 24,1% dei pazienti nuovi trattati). L'aderenza al trattamento con statine varia in relazione alle caratteristiche cliniche dei soggetti trattati (48,5% nei soggetti con pregresso evento CV o diabete e 41,6% nei soggetti senza pregresso evento CV o diabete). Esclusi i soggetti occasionali al trattamento, la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con statine è risultata del 47,1%.

Tabella 4.4.6. Numero di pazienti trattati aderenti al trattamento con statine [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con statine [denominatore].

	2014 N = 1.768.218		2013 N = 1.690.168		2012 N = 1.597.006	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**43,1**	**0,0**	**43,1**	**3,9**	**41,5**	**/**
Area geografica						
Nord	47,6	0,9	47,2	4,0	45,4	/
Centro	35,2	-8,1	38,4	2,9	37,3	/
Sud	38,3	5,0	36,5	5,0	34,8	/
Genere						
Maschio	46,4	-0,5	46,6	3,3	45,1	/
Femmina	40,0	0,5	39,8	4,5	38,1	/
Classi di età						
≤45	26,2	-0,6	26,3	2,9	25,6	/
46-65	40,8	-1,0	41,2	2,9	40,0	/
66-75	46,1	0,0	46,1	4,4	44,2	/
>75	43,7	0,4	43,5	3,8	41,9	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	24,1	-3,7	25,0	0,7	24,8	/
Già in trattamento	47,2	-0,5	47,5	3,8	45,7	/
Comorbidità						
Senza pregresso evento CV o diabete	41,6	0,0	41,5	4,1	39,9	/
Con pregresso evento CV o diabete	48,5	-0,4	48,7	3,0	47,3	/
TOTALE senza occasionali°	47,1	-0,2	47,2	3,3	45,7	/

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
L'aderenza al trattamento con statine è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore all'80%.
N: si riferisce al numero di pazienti trattati con statine di età ≥ 18 anni.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.
°Indicatore calcolato escludendo dal denominatore i pazienti occasionali al trattamento.

Percentuale di pazienti in trattamento con statine occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 2.6)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con statine nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 1.768.218.
La percentuale di soggetti occasionali al trattamento con statine è risultata del 8,5%, in calo rispetto agli anni precedenti (-1,8% nel 2014 rispetto al 2013 e -5,9% nel 2013 rispetto al 2012). La percentuale di soggetti occasionali è risultata superiore al Centro (10,0%) e al Sud (12,8%) rispetto al Nord (6,3%) e leggermente superiore nei soggetti di genere femminile (9,1% rispetto al 7,8% del genere maschile). L'occasionalità è più elevata nelle fasce di età più giovani (22,3% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 9,9% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 6,8% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 7,6% nella fascia di età superiore a 75 anni), nei soggetti nuovi al trattamento (30,1% rispetto al 3,8% dei pazienti già in trattamento) e nei soggetti senza pregresso evento CV o diabete (9,3% rispetto al 5,6% dei soggetti con pregresso evento CV o diabete).

Tabella 4.4.7. Numero di pazienti trattati con statine occasionali [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con statine [denominatore].

	2014 N = 1.768.218		2013 N = 1.690.168		2012 N = 1.597.006	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**8,5**	**-1,8**	**8,6**	**-5,9**	**9,2**	**/**
Area geografica						
Nord	6,3	0,6	6,3	-6,8	6,7	/
Centro	10,0	-0,3	10,1	-4,8	10,6	/
Sud	12,8	-6,1	13,7	-5,9	14,5	/
Genere						
Maschio	7,8	-1,6	7,9	-5,2	8,4	/
Femmina	9,1	-2,0	9,3	-6,5	9,9	/
Classi di età						
≤45	22,3	-1,4	22,6	-2,0	23,1	/
46-65	9,9	0,9	9,8	-4,7	10,3	/
66-75	6,8	-1,7	6,9	-6,1	7,3	/
>75	7,6	-3,3	7,9	-6,0	8,4	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	30,1	4,2	28,9	-0,8	29,2	/
Già in trattamento	3,8	1,3	3,7	-8,2	4,1	/
Comorbidità						
Senza pregresso evento CV o diabete	9,3	-1,6	9,4	-5,7	10,0	/
Con pregresso evento CV o diabete	5,6	-2,2	5,8	-5,9	6,1	/

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
L'occasionalità del trattamento con statine è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Occasionali sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti inferiore al 20%.
N: si riferisce al numero di pazienti trattati con statine di età ≥ 18 anni.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.
Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

Impatto economico degli indicatori

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con statine è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.4.8.).

Tabella 4.4.8. Elasticità della spesa farmaceutica per statine rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per l'ipercolesterolemia

Indicatori per i farmaci per l'ipercolesterolemia	Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per l'ipercolesterolemia rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*	Variazione della spesa complessiva per farmaci per l'ipercolesterolemia[§] per una variazione dell'1% dell'indicatore°
Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine	+0,53%	€ 4.271.862
Percentuale di pazienti in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete	-0,97%	€ -7.837.936
Percentuale di pazienti senza pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine a bassa potenza	-0,56%	€ -4.557.664
Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine ad alta potenza	+0,18%	€ 1.436.022
Percentuale di pazienti in trattamento con statine aderenti al trattamento	+0,56%	€ 4.501.201
Percentuale di pazienti in trattamento con statine occasionali al trattamento	-0,15%	€ -1.173.028

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

*La variazione percentuale della spesa complessiva per statine è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

[§]Farmaci per l'ipercolesterolemia: gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine: ATC C10AA) e le statine in associazione (ATC C10BA). Tali farmaci sono stati classificati in statine ad alta potenza: atorvastatina (codice ATC C10AA05), rosuvastatina (codice ATC C10AA07), simvastatina ed ezetimibe (codice ATC C10BA02) e statine a bassa potenza: simvastatina (codice ATC C10AA01), lovastatina (codice ATC C10AA02), pravastatina (codice ATC C10AA03), fluvastatina (codice ATC C10AA04).

°I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Un uso preferenziale di statine a bassa potenza nei pazienti senza pregresso evento CV o diabete determinerebbe un risparmio sulla spesa farmaceutica per statine mentre un uso preferenziale di statine ad alta potenza nei pazienti con pregresso evento CV o diabete determinerebbe un incremento sulla spesa farmaceutica per statine, con un saldo tuttavia negativo sulla spesa farmaceutica per statine in quanto i pazienti trattabili efficacemente con statine a bassa potenza (a costo inferiore) sono molti di più di quelli trattabili efficacemente con statine ad alta potenza. Tale risparmio, unitamente a quello ottenibile dalla riduzione degli occasionali attraverso una miglior selezione del paziente da mettere in trattamento, consentirebbe, tra l'altro, un re-investimento in una maggiore aderenza al trattamento, in una maggiore elezione al trattamento nei pazienti con pregresso evento CV o diabete e in un maggior uso di principi attivi ad alta efficacia (e costo superiore) nei pazienti a maggior rischio CV (pazienti con pregresso evento CV).

4.5 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito del diabete mellito

- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 3.1);
- Percentuale di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori[9] (Indicatore H-DB 3.2);
- Percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori (Indicatore H-DB 3.3).

Metodologia di calcolo

Per l'analisi sono stati considerati gli ipoglicemizzanti: codice ATC A10B, tra i quali i metformina (codice ATC: A10BA02); sulfonamidi, derivati dell'urea (codice ATC: A10BB); associazioni di antidiabetici orali (codice ATC: A10BD); inibitori dell'alfa-glucosidasi (codice ATC: A10BF); tiazolidinedioni (codice ATC A10BG); inibitori della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV inibitori codice ATC: A10BH); altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline (codice ATC: A10BX).

Gli assistibili sono stati classificati in pazienti con pregresso evento cardio-cerebrovascolare o pazienti senza pregresso evento cardio-cerebrovascolare in relazione alla presenza o all'assenza di almeno una delle seguenti diagnosi e/o procedure:

- malattia antiipertensiva: almeno un ricovero con diagnosi di ipertensione (codice ICD9 401-405);
- coronaropatia: almeno un ricovero con diagnosi di infarto miocardico acuto (codice ICD9 410), ischemia cardiaca acuta (codice ICD9 411), angina pectoris (codice ICD9 413), ischemia cardiaca cronica (codice ICD9 414);
- insufficienza cardiaca: almeno un ricovero con diagnosi di scompenso cardiaco (codice ICD9 428);
- malattia cerebrovascolare: almeno un ricovero con diagnosi di emorragia subaracnoidea (codice ICD9 430), emorragia intracerebrale (codici ICD9 431-432), ictus ischemico (codici ICD9 434; 436), attacco ischemico transitorio (codice ICD9 435), altre malattie cerebrovascolari (codici ICD9 433; 437-438);
- malattia vascolare periferica: almeno un ricovero con diagnosi di aterosclerosi (codice ICD9 440), altre malattie vascolari periferiche (codice ICD9 443);
- angioplastica coronarica percutanea (PTCA): almeno un ricovero con diagnosi di angioplastica coronarica percutanea transluminale (codice ICD9 V4582) o almeno un ricovero con una procedura di angioplastica coronarica percutanea transluminale

[9] Precisazioni allegate alla determina AIFA 961/2014 del 4 novembre 2014.

(codice ICD9 0066), altra rimozione di ostruzione dell'arteria coronarica (codice ICD9 3609);
- insufficienza renale cronica: almeno un ricovero con diagnosi di insufficienza renale cronica (codice ICD9 585).

Gli assistibili in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti sono stati classificati in nuovi trattati o precedentemente trattati in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione per farmaci ipoglicemizzanti nei 12 mesi precedenti alla data indice (data della prima prescrizione per farmaci per il diabete nell'anno di inclusione).
Gli assistibili in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti sono stati classificati in occasionali e aderenti al trattamento in relazione ad una copertura terapeutica inferiore al 20% oppure uguale o superiore all'80% del periodo di osservazione (12 mesi successivi alla data indice).
La copertura terapeutica è stata calcolata considerando tutte le unità posologiche prescritte per i farmaci ipoglicemizzanti nei 12 mesi successivi alla data indice (periodo di osservazione). Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole ricette, e sulla base della quantità di farmaco prescritto, individua la sequenza dei periodi di copertura. La presenza di più classi di farmaco inerenti la patologia in studio nella stessa prescrizione viene considerata una terapia di associazione. La totalità del periodo coperto è stata rapportata alla durata del periodo di osservazione e moltiplicata per 100.

Ai fini della valutazione della presenza o assenza dei criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori, sono stati considerati:
- il valore dell'ultima misurazione di emoglobina glicata (HbA1c) nei 2 mesi precedenti la data indice;
- la presenza di elementi di fragilità in relazione alla presenza di almeno una delle seguenti condizioni: età > 75 anni; insufficienza renale cronica di grado severo (filtrato glomerulare [GFR] <30 ml/min), individuata attraverso la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di insufficienza renale cronica (codice ICD9 585) oppure di un livello di GFR inferiore a 30 ml/min calcolato mediante la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) abbreviata; complicanze o e/o patologie concomitanti che riducano l'aspettativa di vita, individuata attraverso la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di malattia antiipertensiva, coronaropatia, insufficienza cardiaca, malattia cerebrovascolare, malattia vascolare periferica;
- lo stato di istituzione oppure di prosecuzione della terapia con DPP-IV inibitori in relazione, rispettivamente, alla assenza o alla presenza di almeno una prescrizione di DPP-IV inibitori nell'anno precedente la data indice.

Sulla base di quanto sopra:
- i pazienti sono stati classificati "con" i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori se, in stato di istituzione della terapia, presentavano un valore di emoglobina glicata uguale o superiore 7.5% e inferiore a 8,5% o a 9,0% in presenza di elementi di fragilità oppure se, in stato di prosecuzione della terapia, presentavano un valore di emoglobina glicata inferiore a 8,5% o a 9,0% in presenza di elementi di fragilità;

- i pazienti sono stati classificati "senza" i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori se, in stato di istituzione della terapia, presentavano un valore di emoglobina glicata inferiore a 7.5% o uguale o superiore a 8,5% e inferiore a 9,0% in assenza di elementi di fragilità o uguale o superiore 9,0% oppure se, in stato di prosecuzione della terapia, presentavano un valore di emoglobina glicata uguale o superiore a 8,5% e inferiore a 9,0% in assenza di elementi di fragilità o uguale o superiore a 9,0%.

Coorte di assistibili in analisi

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci per il diabete nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 858.924 (Tabella 4.5.1). La prevalenza del trattamento con farmaci per il diabete è risultata pari al 5,2% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (4,6% al Nord, 5,4% al Centro e 6,8% al Sud). La prevalenza del trattamento con farmaci antidiabetici è risultata in aumento in funzione dell'età (0,4% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 4,8% nella fascia di età 46-65 anni, 13,4% nella fascia di età 66-75 anni e 14,7% nella fascia di età superiore a 75 anni) e negli anni di riferimento considerati (+3,0% nel 2014 rispetto al 2013 e +3,4% nel 2013 rispetto al 2012).

Tabella 4.5.1. Distribuzione dei pazienti in trattamento antidiabetico per caratteristiche demografiche

	2014			2013			2012		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
TOTALE	**858.924**	**5,2**	**3,0**	**834.069**	**5,1**	**3,4**	**806.787**	**5,0**	**/**
Area geografica									
Nord	457.308	4,6	2,1	447.784	4,6	3,3	433.391	4,4	/
Centro	191.170	5,4	3,7	184.335	5,3	2,2	180.406	5,2	/
Sud	210.446	6,8	4,2	201.950	6,6	4,6	192.990	6,4	/
Genere									
Maschio	451.849	5,6	3,4	437.146	5,5	3,8	421.297	5,3	/
Femmina	407.075	4,8	2,6	396.923	4,7	3,0	385.490	4,6	/
Classi di età									
≤45	30.647	0,4	-2,1	31.303	0,5	0,6	31.121	0,4	/
46-65	263.256	4,8	-1,6	267.473	4,9	0,0	267.435	4,9	/
66-75	278.087	13,4	2,0	272.591	13,4	3,7	262.881	12,9	/
>75	286.934	14,7	9,2	262.702	13,7	7,1	245.350	12,9	/
Età media	69.4 ± 12.1			68.9 ± 12.1			68.6 ± 12.0		

N=trattati con farmaci ipoglicemizzanti, escluse le insuline di età ≥ 18 anni.
*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2014.

Risultato degli indicatori e considerazioni

Percentuale di pazienti in trattamento antidiabetico aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 3.1)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con i farmaci ipoglicemizzanti in studio nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 807.185.
La percentuale di pazienti aderenti è risultata del 62,2%, in leggero calo rispetto l'anno precedente (-0,4% nel 2014 rispetto al 2013). La percentuale di pazienti aderenti è risultata inferiore al Sud (56,9%) rispetto al Nord (65,6%) ed al Centro (59,2%) e superiore nel genere maschile rispetto a quello femminile (63,7% e 60,5% rispettivamente). L'aderenza è risultata superiore nei pazienti già in trattamento (67,7% rispetto al 29,8% dei pazienti nuovi al trattamento) e nei pazienti senza pregresso evento CV rispetto ai pazienti con pregresso evento CV (62,3% e 58,9% rispettivamente). L'aderenza migliora all'aumentare dell'età (44,7% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 64,1% nella fascia tra 46 e 65 anni, del 66,1% nella fascia tra 66 e 75 anni e del 58,2% nella fascia superiore a 75 anni). Esclusi i soggetti occasionali al trattamento, la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con farmaci ipoglicemizzanti nell'anno 2014 è risultata del 67,0%.

Tabella 4.5.2. Numero di pazienti in trattamento antidiabetico aderenti al trattamento [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento antidiabetico [denominatore].

	2014 N = 807.185		2013 N = 780.577		2012 N = 761.936	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**62,2**	**-0,4**	**62,5**	**1,1**	**61,8**	**/**
Area geografica						
Nord	65,6	0,4	65,4	2,1	64,0	/
Centro	59,2	-4,6	62,1	0,4	61,8	/
Sud	56,9	1,1	56,3	-0,4	56,5	/
Genere						
Maschio	63,7	-0,1	63,8	1,1	63,1	/
Femmina	60,5	-0,8	61,0	1,1	60,4	/
Classi di età						
≤45	44,7	1,5	44,0	5,4	41,7	/
46-65	64,1	-0,1	64,1	1,7	63,1	/
66-75	66,1	-0,3	66,3	1,2	65,6	/
>75	58,2	-0,9	58,8	-0,2	58,8	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	29,8	5,1	28,3	4,2	27,2	/
Già in trattamento	67,7	-1,0	68,4	0,1	68,4	/
Comorbidità						
Senza pregresso evento CV	62,3	-0,4	62,6	1,2	61,9	/
Con pregresso evento CV	58,9	-0,6	59,3	-0,7	59,7	/
TOTALE senza occasionali°	67,0	-0,4	67,3	0,4	67,0	

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
L'aderenza al trattamento con ipoglicemizzanti è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore all'80%.
N: si riferisce al numero di pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti di età ≥ 18 anni.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.
°Indicatore calcolato escludendo dal denominatore i pazienti occasionali al trattamento.

Percentuale di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori (Indicatore H-DB 3.2)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con DPP-IV inibitori, nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 521.
La percentuale di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori è risultata del 18,4%, in calo rispetto l'anno precedente (-48,7% nel 2014 rispetto al 2013). Non si sono riscontrate differenze nel genere maschile rispetto al genere femminile (18,5% e 18,4% rispettivamente). La percentuale è risultata superiore nei pazienti più giovani (25,0% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 20,2% nella fascia tra 46 e 65 anni, del 15,9% nella fascia tra 66 e 75 anni e del 19,2% nella fascia superiore a 75 anni). La percentuale di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori nell'anno 2014 è risultata del 5,0% e del 54,2%, rispettivamente, nei pazienti in prosecuzione di terapia e nei pazienti di nuova istituzione con DPP-IV inibitori.

Tabella 4.5.3. Numero di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori[§] [numeratore^], sul totale dei pazienti trattati con DPP-IV inibitori [denominatore].

	2014 N = 521		2013 N = 509		2012 N = 412	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**18,4**	**-48,7**	**36,0**	**-12,9**	**41,3**	**/**
Genere						
Maschio	18,5	-42,1	31,9	-23,6	41,8	/
Femmina	18,4	-54,3	40,2	-1,2	40,6	/
Classi di età						
≤45	25,0	-57,5	58,8	17,6	50,0	/
46-65	20,2	-36,0	31,6	-26,4	42,9	/
66-75	15,9	-61,6	41,4	-4,9	43,6	/
>75	19,2	-38,8	31,4	-3,5	32,5	/
Pregresso trattamento con DPP-IV inibitori°						
Istituzione della terapia	54,2	-6,7	58,1	9,7	53,0	/
Prosecuzione della terapia	5,0	-61,9	13,1	-42,8	23,0	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato di laboratorio disponibile. E' stata considerata l'ultima misura di HbA1c nei 2 mesi precedenti la data indice.
N: si riferisce al numero di pazienti trattati con DPP-IV inibitori di età ≥ 18 anni.
[§]I pazienti sono stati classificati "senza" i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori se, in stato di istituzione della terapia, presentavano un valore di emoglobina glicata inferiore a 7.5% o uguale o superiore a 8,5% e inferiore a 9,0% in assenza di elementi di fragilità o uguale o superiore 9,0% oppure se, in stato di prosecuzione della terapia, presentavano un valore di emoglobina glicata uguale o superiore a 8,5% e inferiore a 9,0% in assenza di elementi di fragilità o uguale o superiore a 9,0%.
^Dei pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori risulta:
-nell'anno 2012 il 34,1% con un valore di HbA1c inferiore a 7,5% e il 65,9% con HbA1c uguale o superiore a 8,5% e inferiore a 9,0% senza elementi di fragilità o uguale o superiore 9,0%;
-nell'anno 2013 il 36,6% con un valore di HbA1c inferiore a 7,5% e il 63,4% con HbA1c uguale o superiore a 8,5% e inferiore a 9,0% senza elementi di fragilità o uguale o superiore 9,0%;
-nell'anno 2014 il 53,1% con un valore di HbA1c inferiore a 7,5% e il 46,9% con HbA1c uguale o superiore a 8,5% e inferiore a 9,0% senza elementi di fragilità o uguale o superiore 9,0%;
°Istituzione della terapia: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di DPP-IV inibitori nell'anno di inclusione, non trattati con DPP-IV inibitori nell'anno precedente la data indice.
Prosecuzione della terapia: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di DPP-IV inibitori nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni di DPP-IV inibitori nell'anno precedente la data indice.

Percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori (Indicatore H-DB 3.3)

Il numero di pazienti diabetici di età uguale o maggiore di 18 anni con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori, nell'anno di riferimento 2014, è risultato pari a 1.074.
La percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori è risultata del 60,4%, in calo rispetto l'anno precedente (-5,9% nel 2014 rispetto al 2013). Non si sono riscontrate differenze nel genere maschile rispetto il genere femminile (60,9% e 60,0% rispettivamente). La percentuale è risultata superiore nei pazienti con età più giovane e con età più avanzata (70,0% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 58,1% nella fascia tra 46 e 65 anni, del 56,3% nella fascia tra 66 e 75 anni e del 66,2% nella fascia superiore a 75 anni). La percentuale in funzione della terapia di provenienza è risultata del 92,9% nel caso di provenienza da una monoterapia con metformina; dell'86,9% nel caso di provenienza da terapia combinata con metformina e sulfonamidi; del 83,9% nel caso di provenienza da terapia combinata con metformina e tiazolidinedioni; del 80,0% nel caso di provenienza da terapia combinata con metformina, sulfonamidi e tiazolidinedioni; del 95,8% nel caso di provenienza da una monoterapia con sulfonamidi; del 19,3% nel caso di provenienza da altra terapia di combinazione, anche con DPP-IV inibitori, e del 97,2% in assenza di pregressa terapia ipoglicemizzante in studio. Dopo aver escluso dai pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori i pazienti in prosecuzione di terapia con DPP-IV inibitori, la percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori nell'anno 2014 è risultata del 90,1%.

Tabella 4.5.4. Numero di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori[§] non in trattamento con DPP-IV inibitori [numeratore^], sul totale dei pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori [denominatore].

	2014 N = 1.074		2013 N = 911		2012 N = 808	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**60,4**	**-5,9**	**64,2**	**-8,3**	**70,0**	**/**
Genere						
Maschio	60,9	-0,8	61,4	-10,5	68,6	/
Femmina	60,0	-10,6	67,1	-6,3	71,6	/
Classi di età						
≤45	70,0	-15,6	82,9	-4,8	87,1	/
46-65	58,1	3,5	56,1	-8,3	61,3	/
66-75	56,3	-10,2	62,7	-11,9	71,2	/
>75	66,2	-7,5	71,6	-6,7	76,7	/
Terapia di provenienza						
Metformina in monoterapia	92,9	10,4	84,1	-3,2	86,9	/
Metformina e sulfonamidi	86,9	3,6	83,8	3,1	81,3	/
Metformina e tiazolidinedioni	83,9	1,5	82,6	55,5	53,1	/
Metformina, sulfonamidi e tiazolidinedioni	80,0	29,0	62,0	46,8	42,2	/
Sulfonamidi in monoterapia	95,8	18,7	80,8	-6,3	86,2	/
Altra terapia di combinazione	19,3	16,7	16,5	-42,9	29,0	/
Assenza di terapia ipoglicemizzante	97,2	1,4	95,8	-0,2	96,0	/
Esclusi i pazienti in prosecuzione di terapia con DPP-IV inibitori°	90,1	7,5	83,8	2,0	82,1	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato di laboratorio disponibile. E' stata considerata l'ultima misura di HbA1c nei 2 mesi precedenti la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti diabetici con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori di età ≥ 18 anni.

[§]I pazienti sono stati classificati "con" i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori se, in stato di istituzione della terapia, presentavano un valore di emoglobina glicata uguale o superiore 7.5% e inferiore a 8,5% o a 9,0% in presenza di elementi di fragilità oppure se, in stato di prosecuzione della terapia, presentavano un valore di emoglobina glicata inferiore a 8,5% o a 9,0% in presenza di elementi di fragilità.

^Dei pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori, risulta:

-nell'anno 2012 il 32,6% proveniente da una monoterapia con metformina; il 26,1% da una terapia con metformina e sulfonamidi; il 3,0% da una terapia con metformina e tiazolidinedioni; il 3,4% da una terapia con metformina, sulfonamidi e tiazolidinedioni, il 4,4% da una monoterapia con sulfonamidi; il 9,4% da altra terapia di combinazione; il 21,0% con assenza di pregressa terapia ipoglicemizzante;

-nell'anno 2013 il 28,9% proveniente da una monoterapia con metformina; il 23,9% da una terapia con metformina e sulfonamidi; il 3,2% da una terapia con metformina e tiazolidinedioni; il 5,3% da una terapia con metformina, sulfonamidi e tiazolidinedioni, il 3,6% da una monoterapia con sulfonamidi; il 7,9% da altra terapia di combinazione; il 27,2% con assenza di pregressa terapia ipoglicemizzante;

-nell'anno 2014 il 26,0% proveniente da una monoterapia con metformina; il 21,4% da una terapia con metformina e sulfonamidi; il 4,0% da una terapia con metformina e tiazolidinedioni; il 4,9% da una terapia con metformina, sulfonamidi e tiazolidinedioni, il 3,5% da una monoterapia con sulfonamidi; il 13,7% da altra terapia di combinazione; il 26,3% con assenza di pregressa terapia ipoglicemizzante.

°Indicatore calcolato escludendo i pazienti in prosecuzione di terapia con DPP-IV inibitori, cioè coloro con almeno una prescrizione di DPP-IV inibitori nell'anno precedente la data indice.

Impatto economico degli indicatori

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con farmaci antidiabetici è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.5.5.).

Tabella 4.5.5. Elasticità della spesa farmaceutica per farmaci antidiabetici rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per il diabete mellito

Indicatori per i farmaci per il diabete mellito	Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per il diabete mellito rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*	Variazione della spesa complessiva per farmaci per il diabete mellito[§] per una variazione dell'1% dell'indicatore°
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici aderenti al trattamento	+0,99%	€ 3.824.321
Percentuale di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori	-0.36%	€ -1,387,364
Percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori	+0.77%	€ 2,981,397

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

*La variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci antidiabetici è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

[§]Farmaci per il diabete mellito: gli ipoglicemizzanti (codice ATC A10B).

°I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

La riduzione dell'uso di DPP-IV inibitori nei pazienti senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori determinerebbe un risparmio sulla spesa farmaceutica per farmaci per il diabete mellito e consentirebbe un re-investimento in una maggiore elezione al trattamento antidiabetico dei pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori e in una maggiore aderenza al trattamento.

4.6 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito delle sindromi ostruttive delle vie respiratorie

- Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con ICS (Indicatore H-DB 4.1);
- Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con LABA e/o LAMA (Indicatore H-DB 4.2);
- Percentuale di pazienti in trattamento con ICS senza esacerbazioni (Indicatore H-DB 4.3);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 4.4);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 4.5).

Metodologia di calcolo

Per l'analisi sono stati considerati i farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie: codice ATC R03, tra i quali i Corticosteroidi Inalatori (ICS: glicocorticoidi codice ATC R03BA; andrenergici ed altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie codice ATC R03AK); i beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA: salmeterolo codice ATC R03AC12; formoterolo codice ATC R03AC13; clenbuterolo codice ATC R03AC14; indacaterolo codice ATC R03AC18; salmeterolo in associazione codice ATC R03AK06; formoterolo in associazione codice ATC R03AK07; bambuterolo codice ATC R03CC12); gli antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA: codice ATC R03BB).
Dall'analisi sono stati esclusi i pazienti con Asma identificati sulla base della eventuale presenza dei farmaci antileucotrieni (codice ATC R03DC) oppure dalla presenza di un ricovero con diagnosi di dimissione per asma (codice ICD-9 493) non in associazione con diagnosi di BPCO.

Gli assistibili sono stati classificati in pazienti con esacerbazioni in relazione alla presenza o all'assenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- ossigenoterapia: almeno un ricovero con diagnosi per dipendenza da respiratore (codice ICD-9: V461); fisioterapia respiratoria (codice ICD-9: V570); insufficienza respiratoria (codici ICD-9: 518.81; 518.83; 518.84) oppure almeno un ricovero con un intervento per esercizi respiratori (codice ICD-9: 9318); respirazione a pressione positiva continua (CPAP) (codice ICD-9: 9390); respirazione a pressione positiva intermittente (codice ICD9: 9391) oppure almeno una prescrizione di ossigeno (codice ATC V03AN01).
- terapia con antibiotici e/o corticosteroidi: almeno due prescrizioni di antibiotici (codice ATC: J01) e/o corticosteroidi orali (codice ATC: H02).
- BPCO: almeno un ricovero con diagnosi per bronchite, non specificata se acuta o cronica (codice ICD-9: 490); bronchite cronica (codice ICD-9: 491); enfisema (codice ICD-9: 492); bronchiectasia (codice ICD-9: 494); alveolite allergica estrinseca (codice

ICD-9: 495); ostruzioni croniche delle vie respiratorie non classificate altrove (codice ICD-9: 496).
- riduzione chirurgica del volume polmonare: (codice ICD-9: 3222);
- trapianto del polmone: almeno un ricovero con un intervento per trapianto del polmone SAI (codice ICD-9: 3350); trapianto unilaterale del polmone (codice ICD-9: 3351); trapianto bilaterale del polmone (codice ICD-9: 3352).

Gli assistibili in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie sono stati classificati in nuovi trattati o precedentemente trattati in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione per farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nei 12 mesi precedenti alla data indice (data della prima prescrizione per farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nell'anno di inclusione).
Gli assistibili in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie sono stati classificati in occasionali e aderenti al trattamento in relazione ad una copertura terapeutica inferiore al 20% oppure uguale o superiore all'80% del periodo di osservazione (12 mesi successivi alla data indice).
La copertura terapeutica è stata calcolata considerando tutte le unità posologiche prescritte per i farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nei 12 mesi successivi alla data indice, data della prima prescrizione per farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nell'anno di inclusione (periodo di osservazione). Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole ricette, e sulla base della quantità di farmaco prescritto, individua la sequenza dei periodi di copertura. La presenza di più classi di farmaco inerenti la patologia in studio nella stessa prescrizione viene considerata una terapia di associazione. La totalità del periodo coperto è stata rapportata alla durata del periodo di osservazione e moltiplicata per 100.

Coorte di assistibili in analisi

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 40 anni in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 1.348.189 (Tabella 4.6.1). La prevalenza del trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie è risultata pari al 11,7% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (10,3% al Nord, 12,7% al Centro e 15,1% al Sud). La prevalenza del trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie è risultata in aumento in funzione dell'età (8,2% nella fascia di età inferiore o uguale a 45, 9,2% nella fascia di età 46-65 anni, 15,1% nella fascia di età 66-75 anni e 18,7% nella fascia di età superiore a 75 anni).

Tabella 4.6.1. Distribuzione dei pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per caratteristiche demografiche

	2014			2013			2012		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
TOTALE	**1.348.189**	**11,7**	**-0,2**	**1.351.077**	**12,0**	**5,6**	**1.279.294**	**11,4**	**/**
Area geografica									
Nord	715.309	10,3	-2,6	734.363	10,8	4,9	699.833	10,4	/
Centro	309.656	12,7	1,2	305.986	12,8	4,7	292.155	12,3	/
Sud	323.224	15,1	4,0	310.728	14,7	8,2	287.306	13,7	/
Genere									
Maschio	599.781	10,7	0,0	599.948	10,9	5,6	568.306	10,4	/
Femmina	748.408	12,7	-0,4	751.129	12,9	5,6	710.988	12,3	/
Classi di età									
≤45	158.055	8,2	-3,3	163.435	8,6	6,2	153.948	8,2	/
46-65	511.686	9,2	-2,6	525.601	9,7	5,9	496.293	9,2	/
66-75	313.612	15,1	0,0	313.721	15,4	4,8	299.316	14,7	/
>75	364.836	18,7	4,7	348.320	18,2	5,6	329.737	17,3	/
Età media	64.9 ± 14.4			64.4 ± 14.3			64.5 ± 14.2		

N=trattati con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie di età ≥ 40 anni, ad esclusione dei pazienti che presentavano un pregresso ricovero per asma e/o trattamento con antileucotrieni.

*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 40 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2014.

Risultato degli indicatori e considerazioni

Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con ICS (Indicatore H-DB 4.1)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 40 anni con una dimissione ospedaliera per BPCO nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 44.082.
La percentuale di pazienti in trattamento con ICS nel periodo successivo alla dimissione ospedaliera è risultata del 57,9%, percentuale di poco superiore rispetto all'anno precedente (+0,9% nel 2014 rispetto al 2013). Se la presenza di terapia con ICS viene valutata fino al 31 dicembre 2014 le percentuali osservate sono del 61,4% nel 2014, del 66,4% nel 2013 e del 69,4% nell'anno 2012. La percentuale di soggetti trattati è risultata leggermente inferiore al Sud (53,4%) rispetto al Nord (63,0%) ed al Centro (54,0%) e tra i soggetti di genere femminile (57,3% vs 58,3% del genere maschile). La presenza di trattamento varia in funzione dell'età (43,1% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 53,1% nella fascia tra 46 e 65 anni, 62,1% nella fascia tra 66 e 75 anni e 57,5% nella fascia di età superiore a 75 anni) ed è superiore nei pazienti già in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie rispetto ai nuovi trattati (75,0% e 29,0% rispettivamente).

Tabella 4.6.2. Numero di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con ICS [numeratore], sul totale dei pazienti con ricovero per BPCO [denominatore].

	2014 N = 44.082		2013 N = 45.550		2012 N = 45.710	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**57,9**	**0,9**	**57,4**	**0,8**	**56,9**	**/**
Area geografica						
Nord	63,0	1,3	62,1	0,7	61,7	/
Centro	54,0	-2,8	55,5	1,4	54,8	/
Sud	53,4	2,8	51,9	0,2	51,8	/
Genere						
Maschio	58,3	0,2	58,2	0,6	57,8	/
Femmina	57,3	2,1	56,1	1,0	55,6	/
Classi di età						
≤45	43,1	8,0	40,0	-14,1	46,5	/
46-65	53,1	2,7	51,7	0,6	51,4	/
66-75	62,1	1,6	61,1	0,7	60,6	/
>75	57,5	0,1	57,4	0,8	57,0	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	29,0	1,4	28,6	0,7	28,4	/
Già in trattamento	75,0	0,2	74,9	-0,8	75,5	/
Follow-up fino al 31-12-2014°	61,4		66,4		69,4	/

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
La presenza di ricovero per BPCO è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della dimissione ospedaliera (l'ultima disponibile nel caso di più eventi) rappresenta la data indice. La presenza di terapia farmacologica con ICS è stata valutata nei 365 giorni successivi la data indice.
N: si riferisce al numero di pazienti con esacerbazioni di età ≥ 40 anni, ad esclusione dei pazienti che presentavano un pregresso ricovero per asma e/o trattamento con antileucotrieni.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione di farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, non trattati nell'anno precedente la data indice.
Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione di farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.
°La presenza di terapia farmacologica con ICS è valutata fino al 31 dicembre dell'anno 2014.

Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con LABA e/o LAMA (Indicatore H-DB 4.2)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore ai 40 anni con una dimissione ospedaliera per BPCO nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 44.082.
La percentuale di pazienti in trattamento con LABA e/o LAMA nel periodo successivo alla dimissione ospedaliera è risultata del 57,1%, percentuale superiore rispetto gli anni precedenti (+2,0% nel 2014 rispetto al 2013; +2,4% nel 2013 rispetto al 2012). Se la presenza di terapia con LABA e/o LAMA viene valutata fino al 31 dicembre 2014 le percentuali osservate sono del 59,3% nel 2014, del 61,9% nel 2013 e del 62,9% nell'anno 2012. La percentuale di soggetti trattati è risultata inferiore al Sud (49,9%) rispetto al Nord (64,0%) ed al Centro (52,9%) e nei soggetti di genere femminile (53,7% rispetto al 59,4% dei soggetti di genere maschile). La presenza di trattamento varia in funzione dell'età (31,9% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 51,2% nella fascia tra 46 e 65 anni, 62,4% nella fascia tra 66 e 75 anni e 56,7% nella fascia di età superiore a 75 anni) ed è superiore nei pazienti già in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie rispetto ai nuovi trattati (75,4% e 26,1% rispettivamente).

Tabella 4.6.3. Numero di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con LABA e/o LAMA [numeratore], sul totale dei pazienti con ricovero per BPCO [denominatore].

	2014 N = 44.082		2013 N = 45.550		2012 N = 45.710	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**57,1**	**2,0**	**56,0**	**2,4**	**54,7**	**/**
Area geografica						
Nord	64,0	1,8	62,9	3,0	61,1	/
Centro	52,9	-2,1	54,0	1,8	53,1	/
Sud	49,9	4,6	47,7	1,6	46,9	/
Genere						
Maschio	59,4	1,7	58,4	2,5	57,0	/
Femmina	53,7	2,5	52,4	2,5	51,1	/
Classi di età						
≤45	31,9	8,1	29,5	-9,0	32,5	/
46-65	51,2	4,1	49,2	2,7	47,9	/
66-75	62,4	2,9	60,6	3,2	58,8	/
>75	56,7	1,0	56,1	1,7	55,2	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	26,1	2,2	25,6	3,5	24,7	/
Già in trattamento	75,4	1,2	74,5	0,4	74,2	/
Follow-up fino al 31-12-2014°	59,3		61,9		62,9	/

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).

La presenza di ricovero per BPCO è stata ricercata nell'anno precedente rispetto a quello di inclusione. La data della dimissione ospedaliera (l'ultima disponibile nel caso di più eventi) rappresenta la data indice. La presenza di terapia farmacologica con LABA e/o LAMA è stata valutata nei 365 giorni successivi la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti con esacerbazioni di età ≥ 40 anni, ad esclusione dei pazienti che presentavano un pregresso ricovero per asma e/o trattamento con antileucotrieni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione di farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione di farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

°La presenza di terapia farmacologica con LABA e/o LAMA è valutata fino al 31 dicembre dell'anno 2014.

Percentuale di pazienti in trattamento con ICS senza esacerbazioni (Indicatore H-DB 4.3)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 40 anni in trattamento con ICS nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 1.181.365.
La percentuale di soggetti in trattamento con ICS senza esacerbazioni è risultata del 55,6%, leggermente in aumento rispetto l'anno precedente (+0,4% nel 2014 rispetto al 2013). Se l'assenza di esacerbazioni viene valutata a partire dal 1 gennaio 2009 la percentuale che si osserva risulta del 17,1% nel 2014, del 23,5% nel 2013 e del 35,2% nel 2012. La percentuale è risultata superiore al Nord (64,1%) rispetto al Centro (49,8%) ed al Sud (40,9%), più elevata nelle fasce di età più giovani (67,1% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 61,7% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 50,1% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 45,3% nella fascia di età superiore a 75 anni), nei soggetti nuovi al trattamento (63,4% rispetto al 42,2% dei pazienti già in trattamento) e nel genere maschile (56,7% rispetto a quello femminile 54,8%).

Tabella 4.6.4. Numero di pazienti trattati con ICS senza esacerbazioni [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con ICS [denominatore].

	2014 N = 1.181.365		**2013 N = 1.117.423**		**2012 N = 1.127.579**	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**55,6**	**0,4**	**55,4**	**-1,9**	**56,5**	**/**
Area geografica						
Nord	64,1	0,8	63,6	0,6	63,3	/
Centro	49,8	0,4	49,6	-8,6	54,3	/
Sud	40,9	-0,5	41,1	-2,4	42,1	/
Genere						
Maschio	56,7	0,3	56,5	1,9	55,5	/
Femmina	54,8	0,4	54,6	-5,7	57,9	/
Classi di età						
≤45	67,1	1,0	66,5	0,8	65,9	/
46-65	61,7	1,1	61,1	0,5	60,8	/
66-75	50,1	-0,5	50,3	-3,3	52,0	/
>75	45,3	-1,2	45,8	-4,6	48,0	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	63,4	0,0	63,4	-1,3	64,2	/
Già in trattamento	42,2	-0,3	42,3	-0,9	42,7	/
Pregresso dal 01-01-2009°	17,1		23,5		35,2	/

La presenza di terapia con ICS è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La presenza di esacerbazioni è stata valutata nell'anno precedente rispetto la data indice.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
N: si riferisce al numero di pazienti in trattamento con ICS di età ≥ 40 anni, ad esclusione dei pazienti che presentavano un pregresso ricovero per asma e/o trattamento con antileucotrieni.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.
Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.
°La presenza di terapia con ICS è stata valutata a partire dal 1 gennaio 2009.

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 4.4)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 40 anni in trattamento con i farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie in studio nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 1.311.215.
La percentuale di pazienti aderenti è risultata del 13,9%, percentuale in calo rispetto l'anno precedente (-1,4% nel 2014 rispetto al 2013). L'aderenza è risultata superiore al Nord (15,1%) rispetto al Centro (13,9%) ed al Sud (11,1%), nei pazienti di genere maschile (17,9% rispetto al 10,7% del genere femminile), nei pazienti già in trattamento (33,2% rispetto al 2,5% dei pazienti nuovi al trattamento) e nei pazienti con esacerbazioni (18,6% rispetto al 10,2% dei pazienti senza esacerbazioni); inoltre migliora all'aumentare dell'età (4,1% nell'età inferiore o uguale a 45 anni, 7,6% tra 46 e 65 anni, 17,1% tra 66 e 75 anni, 25,2% nell'età superiore a 75 anni). Esclusi i soggetti occasionali al trattamento, la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nell'anno 2014 è risultata del 37,4%.

Tabella 4.6.5. Numero di pazienti trattati con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie aderenti al trattamento [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie [denominatore].

	2014 N = 1.311.215		2013 N = 1.239.069		2012 N = 1.244.323	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**13,9**	**-1,4**	**14,1**	**3,6**	**13,6**	**/**
Area geografica						
Nord	15,1	-1,4	15,3	2,4	14,9	/
Centro	13,9	-6,0	14,8	4,4	14,1	/
Sud	11,1	5,2	10,5	6,8	9,9	/
Genere						
Maschio	17,9	-1,1	18,1	3,0	17,6	/
Femmina	10,7	-1,7	10,8	4,0	10,4	/
Classi di età						
≤45	4,1	-6,1	4,3	6,4	4,1	/
46-65	7,6	-4,2	7,9	2,7	7,7	/
66-75	17,1	-1,0	17,2	1,0	17,1	/
>75	25,2	0,4	25,1	-1,3	25,4	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	2,5	-1,4	2,5	4,6	2,4	/
Già in trattamento	33,2	1,4	32,7	1,3	32,3	/
Esacerbazioni						
Senza esacerbazioni	10,2	-2,3	10,4	3,3	10,1	/
Con esacerbazioni	18,6	-0,6	18,8	3,6	18,1	/
TOTALE senza occasionali°	37,4	-0,1	37,4	1,8	36,7	/

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
L'aderenza al trattamento per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie è stata valutata nei 365 giorni successivi alla della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore all'80%. La presenza di esacerbazioni è stata ricercata nell'anno precedente la data indice.
N: si riferisce al numero di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie di età ≥ 40 anni, ad esclusione dei pazienti che presentavano un pregresso ricovero per asma e/o trattamento con antileucotrieni.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.
°Indicatore calcolato escludendo dal denominatore i pazienti occasionali al trattamento.

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 4.5)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 40 anni in trattamento farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 1.311.215.
La percentuale di soggetti occasionali al trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie è risultata del 62,8%, percentuale di poco in aumento rispetto l'anno precedente (+0.8% nel 2014 rispetto l'anno 2013). Non si evidenziano differenze significative nelle tre aree geografiche (Nord 62,6%; Centro 62,8%; Sud 63,3%). La percentuale di soggetti occasionali è risultata leggermente superiore nei soggetti di genere femminile (66,5% rispetto al 58,1% del genere maschile), nei soggetti nuovi al trattamento (82,4% rispetto al 29,7% dei pazienti già in trattamento) e nei soggetti senza esacerbazioni (68,9% rispetto al 55,1% dei pazienti con esacerbazioni). L'occasionalità è più elevata nelle fasce di età più giovani (77,0% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 71,6% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 57,9% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 47,1% nella fascia di età superiore a 75 anni).

Tabella 4.6.6. Numero di pazienti trattati con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie occasionali al trattamento [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie [denominatore].

	2014 N = 1.311.215		2013 N = 1.239.069		2012 N = 1.244.323	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**62,8**	**0,8**	**62,3**	**-1,0**	**63,0**	**/**
Area geografica						
Nord	62,6	0,8	62,1	-0,5	62,4	/
Centro	62,8	2,7	61,2	-1,6	62,2	/
Sud	63,3	-0,9	63,9	-1,8	65,1	/
Genere						
Maschio	58,1	0,8	57,7	-1,1	58,3	/
Femmina	66,5	0,8	66,0	-1,0	66,7	/
Classi di età						
≤45	77,0	0,7	76,5	-0,8	77,1	/
46-65	71,6	1,1	70,8	-0,4	71,2	/
66-75	57,9	0,9	57,4	0,0	57,4	/
>75	47,1	-0,2	47,2	1,1	46,7	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	82,4	0,5	82,0	-0,2	82,2	/
Già in trattamento	29,7	-2,9	30,6	-1,0	30,9	/
Esacerbazioni						
Senza esacerbazioni	68,9	0,9	68,2	-0,7	68,7	/
Con esacerbazioni	55,1	0,6	54,8	-1,6	55,6	/

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
L'occasionalità del trattamento per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie è stata valutata nei 365 giorni successivi alla prima prescrizione nel periodo di inclusione (data indice). Occasionali sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti inferiore al 20%. La presenza di esacerbazioni è stata ricercata nell'anno precedente la data indice.
N: si riferisce al numero di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie di età ≥ 40 anni, ad esclusione dei pazienti che presentavano un pregresso ricovero per asma e/o trattamento con antileucotrieni.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

Impatto economico degli indicatori

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.6.7.).

Tabella 4.6.7. Elasticità della spesa farmaceutica per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie

Indicatori per i farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie	Variazione percentuale della spesa complessiva per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*	Variazione della spesa complessiva per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie[§] per una variazione dell'1% dell'indicatore°
Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con ICS	+0,11%	€ 1.118.279
Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con LABA e/o LAMA	+0,13%	€ 1.294.464
Percentuale di pazienti in trattamento con ICS senza esacerbazioni	-0,04%	€ -353.515
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie aderenti al trattamento	+3,45%	€ 34.855.775
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie occasionali al trattamento	-0,15%	€ -1.560.467

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

*La variazione percentuale della spesa complessiva per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

[§]Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie: codice ATC R03, tra i quali i Corticosteroidi Inalatori (ICS: glicocorticoidi codice ATC R03BA; andrenergici ed altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie codice ATC R03AK); i beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA: salmeterolo codice ATC R03AC12; formoterolo codice ATC R03AC13; clenbuterolo codice ATC R03AC14; indacaterolo codice ATC R03AC18; salmeterolo in associazione codice ATC R03AK06; formoterolo in associazione codice ATC R03AK07; bambuterolo codice ATC R03CC12); gli antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA: codice ATC R03BB).

°I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

La riduzione dell'uso di ICS nei pazienti senza esacerbazioni determinerebbe un risparmio sulla spesa farmaceutica per farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie. Tale risparmio, unitamente, a quello ottenibile dalla riduzione degli occasionali attraverso una miglior selezione del paziente da mettere in trattamento, consentirebbe, tra l'altro, un re-investimento in una maggiore aderenza al trattamento e in una maggiore elezione dei pazienti con riacutizzazione al trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie.

4.7 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'osteoporosi

- Percentuale di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi in trattamento con farmaci per l'osteoporosi (Indicatore H-DB 5.1);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi senza pregressa frattura vertebrale o di femore, senza pregressa terapia con corticosteroidi e senza accesso ambulatoriale per accertamenti previsti per l'osteoporosi (Indicatore H-DB 5.2);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi che associano calcio o vitamina D (Indicatore H-DB 5.3);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 5.4);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 5.5).

Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci per l'osteoporosi: bifosfonati (codice ATC: M05BA escluso il farmaco nerixia nella formulazione da 100 mg ed il farmaco zometa nella formulazione da 1 fiala da 4 mg; ATC: M05BB); stronzio ranelato (codice ATC: M05BX03); ormoni paratiroidei ed analoghi (codice ATC: H05AA); preparati a base di calcitonina (codice ATC: H05BA); raloxifene (codice ATC: G03XC01).
Inoltre è stata valutata l'eventuale terapia di associazione dei farmaci per l'osteoporosi sopra elencati con i seguenti farmaci: calcio (codice ATC A12AA; associazione con vitamina D codice ATC: A12AX); Vitamina D (codice ATC: A11CC).

Gli assistibili sono stati classificati in pazienti con frattura vertebrale o al femore o in terapia con corticosteroidi o pazienti senza frattura vertebrale o al femore o terapia con corticosteroidi in relazione alla presenza o all'assenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- frattura vertebrale o al femore: almeno un ricovero con diagnosi di frattura vertebrale (codici ICD-9: 805; 806); frattura al femore (codici ICD-9: 820; 821);
- terapia con corticosteroidi: trattamento di almeno 3 mesi con corticosteroidi (codice ATC: H02);
- almeno un accesso ambulatoriale per densitometria ossea (codici 88.99.2, 88.99.3, 88.99.5), RX rachide (codici 87.23, 87.24, 87.29), RM rachide (codici 88.93, 88.93.1), TC rachide (codici 88.38.1, 88.38.2).

Gli assistibili in trattamento con farmaci per l'osteoporosi sono stati classificati in nuovi trattati o già trattati in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione per farmaci per l'osteoporosi nei 12 mesi precedenti la data indice (data della prima prescrizione per farmaci per l'osteoporosi nell'anno di inclusione).
Gli assistibili in trattamento con farmaci per l'osteoporosi sono stati classificati in occasionali e aderenti al trattamento in relazione ad una copertura terapeutica inferiore al

20% oppure uguale o superiore all'80% del periodo di osservazione (12 mesi successivi alla data indice).
La copertura terapeutica è stato calcolata considerando tutte le unità posologiche prescritte per i farmaci per l'osteoporosi nei 12 mesi successivi alla data indice (periodo di osservazione). Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole ricette, e sulla base della quantità di farmaco prescritto e di un aggiuntivo periodo di tolleranza, individua la sequenza dei periodi di copertura. La presenza di più classi di farmaco inerenti la patologia in studio nella stessa prescrizione viene considerata una terapia di associazione. La totalità del periodo coperto è stata rapportata alla durata del periodo di osservazione e moltiplicata per 100.
Gli assistibili in trattamento con farmaci per l'osteoporosi sono stati classificati inoltre in terapia di associazione estemporanea con Calcio o Vitamina D nel caso di utilizzo combinato di farmaci per l'osteoporosi e di calcio o vitamina D, con una modalità di assunzione congiunta o separata dei monocomponenti.
Per ogni farmaco è stato individuato il periodo di esposizione definito come l'intervallo temporale tra la prima e l'ultima prescrizione in un determinato periodo di tempo. L'associazione estemporanea di due o più farmaci è stata identificata come sovrapposizione temporale dei periodi di esposizione dei singoli farmaci.

Coorte di assistibili in analisi

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci per l'osteoporosi nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 315.310 (Tabella 4.7.1). La prevalenza del trattamento con farmaci per l'osteoporosi è risultata pari al 1,9% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (1,7% al Nord, 2,0% al Centro e 2,5% al Sud). La prevalenza del trattamento con farmaci per l'osteoporosi è risultata in aumento in funzione dell'età (1,2% nella fascia di età 46-65 anni, 5,0% nella fascia di età 66-75 anni e 7,3% nella fascia di età superiore a 75 anni) e in calo rispetto l'anno precedente (-7,8% nel 2014 rispetto al 2013).

Tabella 4.7.1. Distribuzione dei pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi per caratteristiche demografiche.

	2014			2013			2012		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
TOTALE	**315.310**	**1,9**	**-7,8**	**341.844**	**2,1**	**-2,9**	**352.131**	**2,2**	**/**
Area geografica									
Nord	167.566	1,7	-8,7	183.495	1,9	-3,5	190.220	1,9	/
Centro	69.941	2,0	-6,3	74.649	2,2	-3,2	77.086	2,2	/
Sud	77.803	2,5	-7,0	83.700	2,7	-1,3	84.825	2,8	/
Genere									
Maschio	22.213	0,3	-5,6	23.519	0,3	-2,6	24.150	0,3	/
Femmina	293.097	3,4	-7,9	318.325	3,8	-2,9	327.981	3,9	/
Classi di età									
≤45	2.386	0,0	-14,4	2.787	0,0	-7,0	2.997	0,0	/
46-65	67.938	1,2	-11,3	76.576	1,4	-5,6	81.082	1,5	/
66-75	103.103	5,0	-9,2	113.525	5,6	-3,6	117.799	5,8	/
>75	141.883	7,3	-4,7	148.956	7,8	-0,9	150.253	7,9	/
Età media	73.2 ± 10.2			72.9 ± 10.2			72.7 ± 10.2		

N=trattati con farmaci per l'osteoporosi di età ≥ 18 anni.
*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2014.

Risultato degli indicatori e considerazioni

Percentuale di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi in trattamento con farmaci per l'osteoporosi (indicatore H-DB 5.1)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni con frattura vertebrale o di femore oppure in terapia con corticosteroidi nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 63.625.
La percentuale di soggetti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi trattati con farmaci per l'osteoporosi nell'anno successivo alla frattura o alla terapia con corticosteroidi è risultata del 22,2%, in calo rispetto l'anno precedente (-10,7% nel 2014 rispetto al 2013). Se la presenza di terapia con farmaci per l'osteoporosi viene valutata fino al 31 dicembre 2014 le percentuali osservate sono del 22,9% nel 2014, del 27,8% nel 2013 e del 32,5% nell'anno 2012. L'analisi geografica evidenzia una percentuale di soggetti trattati con farmaci per l'osteoporosi al Nord del 22,8%, al Centro del 20,4%, al Sud del 22,2%. La presenza di terapia per l'osteoporosi è legata al genere (la percentuale è risultata dell'10,9% nel genere maschile e del 27,7% nel genere femminile) e all'età (viene raggiunta la percentuale più elevata nella fascia di età compresa 66 e 75 anni con il 26,3%).

Tabella 4.7.2. Numero di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi trattati con farmaci per l'osteoporosi [numeratore], sul totale dei pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi [denominatore].

	2014 N=63.625		2013 N=59.204		2012 N=55.014	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**22,2**	**-10,7**	**24,9**	**-11,4**	**28,1**	**/**
Area geografica						
Nord	22,8	-9,9	25,4	-10,6	28,4	/
Centro	20,4	-12,2	23,3	-11,3	26,2	/
Sud	22,2	-11,6	25,1	-14,9	29,5	/
Genere						
Maschio	10,9	-7,7	11,8	-11,9	13,4	/
Femmina	27,7	-11,1	31,2	-11,2	35,1	/
Classi di età						
≤45	10,9	-7,7	11,8	-11,9	13,4	/
46-65	20,6	-7,8	22,3	-10,5	24,9	/
66-75	26,3	-9,2	29,0	-10,1	32,2	/
>75	20,8	-12,6	23,8	-12,6	27,3	/
Follow up fino al 31-12-2014°	22,9		27,8		32,5	/

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
La presenza di frattura vertebrale o di femore oppure della terapia con corticosteroidi è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della dimissione ospedaliera da frattura oppure la data dell'ultima prescrizione di farmaci corticosteroidi (l'ultima data disponibile nel caso di presenza di ricovero e trattamento) rappresenta la data indice. La presenza di terapia farmacologica con farmaci per l'osteoporosi è valutata nei 365 giorni successivi la data indice.
N: si riferisce al numero di soggetti con frattura vertebrale o di femore oppure in terapia con corticosteroidi di età ≥ 18 anni.
°La presenza di terapia farmacologica con farmaci per l'osteoporosi è valutata fino al 31 dicembre dell'anno 2014.

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi senza pregressa frattura vertebrale o di femore, senza pregressa terapia con corticosteroidi e senza accesso ambulatoriale per accertamenti previsti per l'osteoporosi (indicatore H-DB 5.2)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci per l'osteoporosi nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 130.082.
La percentuale di pazienti senza frattura vertebrale o di femore, senza pregressa terapia con corticosteroidi e senza accesso ambulatoriale per accertamenti previsti per l'osteoporosi è risultata del 79,3% nell'anno 2014, in calo rispetto l'anno precedente (-2,4% nel 2014 rispetto al 2013). Se l'assenza di frattura vertebrale o di femore, l'assenza di terapia con corticosteroidi e l'assenza di accessi ambulatoriali per accertamenti previsti per l'osteoporosi viene valutata a partire dal 1 gennaio 2009 la percentuale che si osserva nel 2014 risulta del 70,6%. Nelle tre aree geografiche la percentuale è risultata: al Nord del 67,4%, al Centro del 68,0% ed al Sud dell' 86,4%; nei soggetti di genere maschile del 78,4% e nei soggetti di genere femminile del 79,4%; inoltre tra i pazienti nuovi al trattamento è risultata del 76,2% e nei pazienti già in trattamento dell' 81,1%. La terapia per l'osteoporosi in assenza di frattura vertebrale o di femore o della terapia con corticosteroidi o di accessi ambulatoriali per accertamenti previsti per l'osteoporosi è più elevata nelle fasce di età più giovani (100,0% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 83,0% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 76,1% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 79,4% nella fascia di età superiore a 75 anni).

Tabella 4.7.3. Numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi senza pregressa frattura vertebrale o di femore, senza pregressa terapia con corticosteroidi e senza accesso ambulatoriale per accertamenti previsti per l'osteoporosi [numeratore], sul totale dei pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi [denominatore].

	2014 N=130.082		2013 N=134.024		2012 N=135.181	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**79,3**	**-2,4**	**81,3**	**0,3**	**81,0**	**/**
Area geografica						
Nord	67,4	-2,3	69,0	1,2	68,2	/
Centro	68,0	-11,1	76,5	5,1	72,8	/
Sud	86,4	-1,7	87,8	-0,4	88,2	/
Genere						
Maschio	78,4	-8,4	85,7	-0,3	85,9	/
Femmina	79,4	-1,7	80,7	0,4	80,4	/
Classi di età						
≤45	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	/
46-65	83,0	-2,0	84,7	-0,1	84,7	/
66-75	76,1	-1,8	77,4	0,7	76,9	/
>75	79,4	-0,5	79,8	0,7	79,3	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	76,2	0,4	75,9	-1,8	77,3	/
Già in trattamento	81,1	-2,8	83,4	1,1	82,5	/
Pregressa dal 01-01-2009°	70,6		76,6		81,6	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato della specialistica ambulatoriale disponibile.

La presenza di terapia farmacologica per l'osteoporosi è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. L'assenza di frattura vertebrale o di femore, della terapia con corticosteroidi e di accessi ambulatoriali per accertamenti previsti per l'osteoporosi è valutata nei 365 giorni precedenti la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

°L'assenza di frattura vertebrale o di femore, della terapia con corticosteroidi e di accessi ambulatoriali per accertamenti previsti per l'osteoporosi è stata valutata a partire dal 1 gennaio 2009.

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi che associano calcio o vitamina D (indicatore H-DB 5.3)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci per l'osteoporosi nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 315.310.
La percentuale di soggetti con calcio o vitamina D in associazione con le altre classi di trattamento per l'osteoporosi nell'anno 2014 è risultata del 58,3%, in aumento rispetto gli anni precedenti (+3,9% nel 2014 rispetto il 2013 e +3,9% nel 2013 rispetto al 2012). La percentuale è risultata superiore al Nord (62,9%) e al Centro (54,6%) rispetto al Sud (51,4%), nei soggetti di genere femminile (58,5% rispetto al 55,0% del genere maschile), nelle fasce di età centrali (53,8% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 59,9% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 60,6% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 55,9% nella fascia di età superiore a 75 anni) e nei pazienti già in trattamento (58,9% rispetto al 56,2% dei pazienti nuovi al trattamento).

Tabella 4.7.4. Numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi con calcio o vitamina D in associazione con le altre classi di trattamento per l'osteoporosi [numeratore], sul totale dei pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi [denominatore].

	2014 N=315.310		2013 N=341.844		2012 N=352.131	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**58,3**	**3,9**	**56,1**	**3,9**	**54,0**	**/**
Area geografica						
Nord	62,9	3,7	60,7	3,8	58,5	/
Centro	54,6	3,5	52,8	3,6	51,0	/
Sud	51,4	5,2	48,9	4,9	46,6	/
Genere						
Maschio	55,0	7,0	51,4	3,9	49,4	/
Femmina	58,5	3,7	56,4	3,9	54,3	/
Classi di età						
≤45	53,8	7,7	49,9	0,3	49,8	/
46-65	59,9	3,3	58,0	4,1	55,7	/
66-75	60,6	4,0	58,2	4,1	55,9	/
>75	55,9	4,3	53,6	3,8	51,6	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	56,2	5,6	53,2	4,7	50,9	/
Già in trattamento	58,9	3,3	57,1	3,6	55,1	/

La presenza di terapia farmacologica per l'osteoporosi e l'eventuale associazione con calcio o vitamina D è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice.
N: si riferisce al numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi di età ≥ 18 anni.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.
Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi aderenti al trattamento (indicatore H-DB 5.4)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci per l'osteoporosi nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 330.289.
La percentuale di soggetti aderenti al trattamento con farmaci per l'osteoporosi nell'anno 2014 è risultata del 46,8%, in calo rispetto l'anno precedente (-3,4% nel 2014 rispetto al 2013). L'analisi geografica evidenzia una percentuale di soggetti aderenti superiore al Nord (50,9%), rispetto al Centro (41,3) e al Sud del 42,1%. L'aderenza è risultata superiore nel genere femminile (47,3% rispetto al 40,9% del genere maschile), nelle classi di età più avanzata (viene raggiunta la percentuale più elevata nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni con il 48,1%) e nei pazienti già in trattamento (53,2% rispetto al 28,5% dei pazienti nuovi trattati). Esclusi i soggetti occasionali al trattamento, la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con farmaci per l'osteoporosi nell'anno 2014 è risultata del 55,1%.

Tabella 4.7.5. Numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi aderenti al trattamento [numeratore], sul totale dei pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi [denominatore].

	2014 N=330.289		**2013 N=340.373**		**2012 N=353.791**	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**46,8**	**-3,4**	**48,5**	**-0,5**	**48,7**	**/**
Area geografica						
Nord	50,9	-2,4	52,1	-0,5	52,4	/
Centro	41,3	-10,2	46,0	0,3	45,8	/
Sud	42,1	-0,2	42,2	-0,9	42,6	/
Genere						
Maschio	40,9	-1,2	41,4	0,3	41,3	/
Femmina	47,3	-3,5	49,0	-0,6	49,3	/
Classi di età						
≤45	29,0	-2,5	29,7	0,7	29,5	/
46-65	43,7	-4,4	45,7	-0,7	46,0	/
66-75	48,1	-3,4	49,8	-1,1	50,3	/
>75	47,8	-3,0	49,3	-0,3	49,4	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	28,5	2,0	27,9	-0,9	28,1	/
Già in trattamento	53,2	-4,3	55,6	-2,0	56,8	/
TOTALE senza occasionali°	55,1	-3,3	56,9	-0,7	57,3	/

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
L'aderenza al trattamento per l'osteoporosi è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore all'80%.
N: si riferisce al numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi di età ≥ 18 anni.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.
°Indicatore calcolato escludendo dal denominatore i pazienti occasionali al trattamento.

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi occasionali al trattamento (indicatore H-DB 5.5)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci per l'osteoporosi nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 330.289.
La percentuale di soggetti occasionali al trattamento nell'anno 2014 è risultata del 15,0%, leggermente in aumento rispetto all'anno precedente (+0,7% nel 2014 rispetto al 2013). La percentuale di soggetti occasionali è risultata superiore al Centro (16,0%) e al Sud (18,3%) rispetto al Nord (13,1%) e nei soggetti di genere maschile (24,8% rispetto al 14,3% del genere femminile). L'occasionalità è più elevata nelle fasce di età più giovani (34,6% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 17,4% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 13,8% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 14,3% nella fascia di età superiore a 75 anni) e nei soggetti nuovi al trattamento (36,5% rispetto al 7,5% dei pazienti già in trattamento).

Tabella 4.7.6. Numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi occasionali al trattamento [numeratore], sul totale dei pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi [denominatore].

	2014 N=330.289		2013 N=340.373		2012 N=353.791	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**15,0**	**0,7**	**14,9**	**-1,1**	**15,0**	**/**
Area geografica						
Nord	13,1	0,8	13,0	-2,1	13,3	/
Centro	16,0	3,2	15,5	-2,3	15,9	/
Sud e Isole	18,3	-1,3	18,6	0,9	18,4	/
Genere						
Maschio	24,8	0,0	24,8	-2,7	25,5	/
Femmina	14,3	0,8	14,2	-0,7	14,3	/
Classi di età						
≤45	34,6	8,2	32,0	-11,1	36,0	/
46-65	17,4	3,1	16,9	1,0	16,7	/
66-75	13,8	1,2	13,7	0,4	13,6	/
>75	14,3	-1,1	14,5	-2,1	14,8	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	36,5	1,5	35,9	0,2	35,9	/
Già in trattamento	7,5	2,3	7,3	6,3	6,9	/

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
L'occasionalità del trattamento per l'osteoporosi è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Occasionali sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti inferiore al 20%.
N: si riferisce al numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi di età ≥ 18 anni.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

Impatto economico degli indicatori

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con farmaci per l'osteoporosi è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.7.7.).

Tabella 4.7.7. Elasticità della spesa farmaceutica per l'osteoporosi rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per l'osteoporosi

Indicatori per i farmaci per l'osteoporosi	Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per l'osteoporosi rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*	Variazione della spesa complessiva per farmaci per l'osteoporosi§ per una variazione dell'1% dell'indicatore°
Percentuale di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi in trattamento con farmaci per l'osteoporosi	+0,17%	€ 660.920
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi senza pregressa frattura vertebrale o di femore, senza pregressa terapia con corticosteroidi e senza accesso ambulatoriale per accertamenti previsti per l'osteoporosi	-1,10%	€ -4.276.541
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi che associano calcio o vitamina D	+0,26%	€ 1.010.819
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi aderenti al trattamento	+0,42%	€ 1.632.861
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi occasionali al trattamento	-0,20%	€ -777.553

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

*La variazione percentuale della spesa complessiva per l'osteoporosi è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

§Farmaci per l'osteoporosi: bifosfonati (codice ATC: M05BA escluso il farmaco nerixia nella formulazione da 100 mg ed il farmaco zometa nella formulazione da 1 fiala da 4 mg; ATC: M05BB); stronzio ranelato (codice ATC: M05BX03); ormoni paratiroidei ed analoghi (codice ATC: H05AA); preparati a base di calcitonina (codice ATC: H05BA); raloxifene (codice ATC: G03XC01).

°I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Il risparmio ottenibile dalla riduzione degli occasionali e dei pazienti in trattamento senza fattori di rischio (pregressa frattura del femore o vertebrale o uso di corticosteroidi) attraverso una miglior selezione del paziente da mettere in trattamento, consentirebbe, tra l'altro, un re-investimento in una maggiore aderenza al trattamento, in un maggior uso di calcio e vitamina D nei pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi e in un maggior uso di principi attivi ad alta efficacia (e costo superiore) nei pazienti a maggior rischio di frattura (pazienti con pregressa frattura).

4.8 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della depressione

- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi della classe SNRI (inibitori della ricaptazione della serotonina-epinefrina) dopo secondo fallimento della classe SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) (Indicatore H-DB 6.1);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 6.2);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 6.3).

Metodologia di calcolo

Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci antidepressivi: antidepressivi codice ATC: N06A escluso trazodone codice ATC N06AX05 e mirtazapina codice ATC N06AX11 che vengono utilizzati come ipnotici a bassi dosaggi; ad alti dosaggi hanno invece proprietà antidepressive, ma in pratica clinica vengono raramente utilizzati; gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): i farmaci appartenenti alla classe ATC N06AB e la venlafaxina ad un dosaggio < 150 mg codice ATC: N06AX16; gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI): venlafaxina ad un dosaggio ≥ 150 mg codice ATC: N06AX16 e duloxetina codice ATC: N06AX21.
Inoltre, è stata valutata l'eventuale compresenza dei farmaci antidepressivi sopra elencati con i seguenti farmaci: antipsicotici (codice ATC: N05A) e/o stabilizzatori dell'umore (codice ATC: N03A) per individuare i soggetti con altre patologie psichiatriche.
Gli assistibili in trattamento con farmaci antidepressivi sono stati classificati in nuovi trattati o precedentemente trattati in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione per farmaci antidepressivi nei 12 mesi precedenti la data indice (data della prima prescrizione per farmaci antidepressivi nell'anno di inclusione).
Gli assistibili in trattamento con farmaci antidepressivi sono stati classificati in occasionali e aderenti al trattamento in relazione ad una copertura terapeutica inferiore al 20% o uguale o superiore all'80% del periodo di osservazione (12 mesi successivi alla data indice).
La copertura terapeutica è stata calcolata considerando tutte le unità posologiche prescritte per i farmaci antidepressivi nei 12 mesi successivi alla data indice (periodo di osservazione). Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole ricette, e sulla base della quantità di farmaco prescritto, individua la sequenza dei periodi di copertura. La presenza di più classi di farmaco inerenti la patologia in studio nella stessa prescrizione viene considerata una terapia di associazione. La totalità del periodo coperto è stata rapportata alla durata del periodo di osservazione e moltiplicata per 100.
Gli assistibili in trattamento con farmaci antidepressivi sono stati classificati inoltre in terapia con un'associazione estemporanea di due o più farmaci nel caso di utilizzo combinato di due o più farmaci, con una modalità di assunzione congiunta o separata dei monocomponenti, facenti parte della medesima terapia.

Per ogni farmaco viene individuato il periodo di esposizione definito come l'intervallo temporale tra la prima e l'ultima prescrizione in un determinato periodo di tempo. E, stata definita come associazione estemporanea di due o più farmaci la sovrapposizione temporale dei periodi di esposizione dei singoli farmaci. L'assenza di sovrapposizione temporale dei periodi di esposizione, individua un cambio di terapia.

Coorte di assistibili in analisi

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci antidepressivi nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 1.052.009 (Tabella 4.8.1). La prevalenza del trattamento con farmaci antidepressivi è risultata pari al 6,3% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (6,3% al Nord ed al Centro e 6,4% al Sud). La prevalenza del trattamento con farmaci antidepressivi è risultata superiore nel genere femminile (8,6% rispetto al 4,0% del genere maschile) e in aumento in funzione dell'età (2,7% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 6,6% nella fascia di età 46-65 anni, 10,1% nella fascia di età 66-75 anni e 14,4% nella fascia di età superiore a 75 anni). La prevalenza del trattamento è risultata in aumento rispetto l'anno precedente (+1,4% nel 2014 rispetto al 2013).

Tabella 4.8.1. Distribuzione dei pazienti in trattamento antidepressivo per caratteristiche demografiche.

	2014			2013			2012		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
TOTALE	**1.052.009**	**6,3**	**1,4**	**1.037.043**	**6,3**	**1,5**	**1.021.219**	**6,3**	**/**
Area geografica									
Nord	631.262	6,3	-0,1	632.206	6,4	1,4	623.266	6,4	/
Centro	222.039	6,3	4,0	213.411	6,2	-0,1	213.654	6,2	/
Sud	198.708	6,4	3,8	191.426	6,3	3,9	184.299	6,1	/
Genere									
Maschio	319.504	4,0	2,0	313.112	3,9	2,2	306.323	3,9	/
Femmina	732.505	8,6	1,2	723.931	8,6	1,3	714.896	8,5	/
Classi di età									
≤45	194.313	2,7	-2,7	199.710	2,9	-3,0	205.864	3,0	/
46-65	366.937	6,6	0,7	364.439	6,7	0,8	361.696	6,7	/
66-75	209.477	10,1	1,2	207.000	10,1	2,6	201.691	9,9	/
>75	281.282	14,4	5,8	265.894	13,9	5,5	251.968	13,2	/
Età media	62.2 ± 17.1			61.8 ± 17.1			61.3 ± 17.1		

N=trattati con farmaci antidepressivi di età ≥ 18 anni.
*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2014.

Risultato degli indicatori e considerazioni

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi della classe SNRI dopo secondo fallimento della classe SSRI (Indicatore H-DB 6.1)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci antidepressivi della classe SSRI, con almeno 3 cambi di terapia, di cui il secondo verso una diversa molecola di SSRI nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 6.762.
La percentuale di pazienti che al terzo cambio di terapia passano ad un farmaco della classe SNRI è risultata del 18,9%, percentuale inferiore rispetto all'anno precedente (-4,5% nel 2014 rispetto al 2013). La percentuale è risultata leggermente superiore al Nord (21,0%) rispetto al Centro (13,9%) ed al Sud (19,0%) e nei pazienti già in trattamento (20,1% rispetto al 17,4% dei pazienti nuovi al trattamento). Non si evidenziano differenze nel genere maschile rispetto il genere femminile. Non si evidenza una relazione tra l'età ed il cambio di terapia a SNRI (17,3% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 20,1% tra 46 e 65 anni, 20,2% tra 66 e 75 anni, 17,4% nella fascia di età superiore a 75 anni).

Tabella 4.8.2. Numero di pazienti trattati con farmaci antidepressivi della classe SNRI dopo secondo fallimento della classe SSRI* [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi dopo secondo fallimento della classe SSRI [denominatore].

	2014 N = 6.762		2013 N = 7.025		2012 N = 8.034	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**18,9**	**-4,5**	**19,8**	**-1,4**	**20,1**	**/**
Area geografica						
Nord	21,0	-5,7	22,3	0,5	22,2	/
Centro	13,9	-13,4	16,1	-2,6	16,5	/
Sud	19,0	7,9	17,6	-5,3	18,6	/
Genere						
Maschio	18,9	-1,4	19,2	-12,6	22,0	/
Femmina	18,9	-5,8	20,1	3,8	19,4	/
Classi di età						
≤45	17,3	-5,6	18,3	-4,8	19,2	/
46-65	20,1	-7,0	21,6	-0,3	21,7	/
66-75	20,2	-4,8	21,2	1,2	21,0	/
>75	17,4	0,6	17,3	-2,2	17,7	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	17,4	-10,6	19,5	2,7	19,0	/
Già in trattamento	20,1	-0,2	20,1	-4,5	21,1	/

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
La presenza di terapia farmacologica con antidepressivi è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice.
N: si riferisce al numero di pazienti di età ≥ 18 anni in trattamento con farmaci antidepressivi della classe SSRI con almeno 3 cambi di terapia, di cui il secondo verso una diversa molecola di SSRI.
*Pazienti che al terzo cambio di terapia passano ad un farmaco della classe SNRI.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.
Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 6.2)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci antidepressivi in studio nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 1.037.043.
La percentuale di pazienti aderenti è risultata del 38,4%, percentuale di poco superiore rispetto gli anni precedenti (+0,7% nel 2014 rispetto al 2013; +1,7% nel 2013 rispetto al 2012). Il livello di aderenza è risultato inferiore al Sud (35,3%) rispetto al Nord 39,8% ed al Centro 36,9% e tra i soggetti di genere maschile (37,6% rispetto al 38,7% dei soggetti di genere femminile). L'aderenza migliora all'aumentare dell'età (32,9% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 37,5% tra 46 e 65 anni, 40,8% tra 66 e 75 anni; 41,9% nella fascia di età superiore a 75 anni) ed è superiore nei pazienti già in trattamento rispetto ai nuovi trattati (48,9% vs 16,6%). Esclusi i soggetti occasionali al trattamento, la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con farmaci antidepressivi nell'anno di riferimento 2014 è risultata del 50,6%. Se si definiscono, invece, aderenti al trattamento i pazienti con una proporzione di giorni coperti ≥ 50%, il livello di aderenza diventa del 55,6%. Se si escludono i pazienti con anche altre patologie psichiatriche il livello di aderenza risulta del 35,9%.

Tabella 4.8.2. Numero di pazienti trattati con farmaci antidepressivi aderenti al trattamento antidepressivo [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi [denominatore].

	2014 N = 1.037.043		2013 N = 1.021.219		2012 N = 1.016.078	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**38,4**	**0,7**	**38,1**	**1,7**	**37,5**	**/**
Area geografica						
Nord	39,8	0,8	39,5	1,7	38,9	/
Centro	36,9	-3,7	38,3	0,0	38,3	/
Sud	35,3	6,3	33,2	4,2	31,9	/
Genere						
Maschio	37,6	0,6	37,4	1,6	36,8	/
Femmina	38,7	0,8	38,4	1,7	37,8	/
Classi di età						
≤45	32,9	0,1	32,9	0,4	32,8	/
46-65	37,5	0,6	37,2	1,6	36,7	/
66-75	40,8	1,1	40,4	1,8	39,6	/
>75	41,9	0,1	41,9	1,4	41,3	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	16,6	0,8	16,5	-2,2	16,9	/
Già in trattamento	48,9	0,0	48,9	0,6	48,6	/
Cut off 50%*	55,6	0,2	55,5	1,5	54,7	/
TOTALE senza occasionali°	50,6	0,2	50,5	0,8	50,1	/
TOTALE senza i pazienti con altre patologie psichiatriche^	35,9	-0,3	36,1	1,8	35,4	/

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione). L'aderenza al trattamento antidepressivo è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore all'80%.
N: si riferisce al numero di pazienti in trattamento con antidepressivi di età ≥ 18 anni.
§Nuovi trattati: Pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: Pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.
*Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore al 50%.
°Indicatore calcolato escludendo dal denominatore i pazienti occasionali al trattamento.
^Pazienti che nell'anno precedente rispetto la data indice hanno avuto almeno una prescrizione di antipsicotici (codice ATC N05A) e/o stabilizzatori dell'umore (codice ATC N03A).

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 6.3)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci antidepressivi nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 1.037.043.
La percentuale di soggetti occasionali al trattamento con farmaci antidepressivi è risultata del 24,0%, leggermente in calo rispetto gli anni precedenti (-1,6% nel 2014 rispetto al 2013; -2,5% nel 2013 rispetto al 2012). La percentuale di soggetti occasionali è risultata superiore al Sud (28,5%) rispetto al Nord (22,8%) ed al Centro (23,5%) e nei soggetti di genere maschile (25,8% rispetto al 23,3% del genere femminile). L'occasionalità è più elevata nelle fasce di età più giovani (30,0% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 24,5% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 22,0% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 20,5% nella fascia di età superiore a 75 anni), nei soggetti nuovi al trattamento (51,9% rispetto al 10,6% dei pazienti già in trattamento). Se si escludono i pazienti con le altre patologie psichiatriche il livello di occasionalità risulta del 25,2%.

Tabella 4.8.3. Numero di pazienti trattati con farmaci antidepressivi occasionali al trattamento antidepressivo [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi [denominatore].

	2014 N = 1.037.043		**2013 N = 1.021.219**		**2012 N = 1.016.078**	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**24,0**	**-1,6**	**24,4**	**-2,5**	**25,1**	**/**
Area geografica						
Nord	22,8	-0,9	23,1	-2,4	23,6	/
Centro	23,5	-1,4	23,9	-0,7	24,0	/
Sud	28,5	-4,0	29,7	-4,6	31,1	/
Genere						
Maschio	25,8	-1,0	26,0	-1,7	26,5	/
Femmina	23,3	-1,9	23,8	-2,9	24,5	/
Classi di età						
≤45	30,0	-0,1	30,1	0,0	30,1	/
46-65	24,5	-1,3	24,8	-2,3	25,4	/
66-75	22,0	-1,6	22,3	-4,0	23,2	/
>75	20,5	-2,0	20,9	-2,6	21,5	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	51,9	-0,1	51,9	0,5	51,7	/
Già in trattamento	10,6	-1,1	10,7	-0,2	10,7	/
TOTALE senza i pazienti con altre patologie psichiatriche^	25,2	-1,4	25,6	-2,9	26,3	/

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
L'occasionalità del trattamento antidepressivo è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Occasionali sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti inferiore al 20%.
N: si riferisce al numero di pazienti in trattamento con antidepressivi di età ≥ 18 anni.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.
^Pazienti che nell'anno precedente rispetto la data indice hanno avuto almeno una prescrizione di antipsicotici (codice ATC N05A) e/o stabilizzatori dell'umore (codice ATC N03A).

Impatto economico degli indicatori

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con farmaci antidepressivi è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.8.4.).

Tabella 4.8.4. Elasticità della spesa farmaceutica per la depressione rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per la depressione

Indicatori per i farmaci per la depressione	Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per la depressione rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*	Variazione della spesa complessiva per farmaci per la depressione[§] per una variazione dell'1% dell'indicatore°
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi della classe SNRI dopo secondo fallimento della classe SSRI	+0,01%	€ 30.087
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi aderenti al trattamento	+1,08%	€ 4.999.403
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi occasionali al trattamento	-0,15%	€ -685.531

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

*La variazione percentuale della spesa complessiva per la depressione è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

[§]Farmaci per la depressione: antidepressivi codice ATC: N06A escluso trazodone codice ATC N06AX05 e mirtazapina codice ATC N06AX11 che vengono utilizzati come ipnotici a bassi dosaggi; ad alti dosaggi hanno invece proprietà antidepressive, ma in pratica clinica vengono raramente utilizzati; gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): i farmaci appartenenti alla classe ATC N06AB e la venlafaxina ad un dosaggio < 150 mg codice ATC: N06AX16; gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI): venlafaxina ad un dosaggio ≥ 150 mg codice ATC: N06AX16 e duloxetina codice ATC: N06AX21.

°I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Il risparmio ottenibile dalla riduzione degli occasionali attraverso una miglior selezione del paziente da mettere in trattamento e quello ottenibile da un miglior sequenziamento delle terapie disponibili, consentirebbe, tra l'altro, un re-investimento in una maggiore aderenza al trattamento e in un maggior uso di principi attivi ad alta efficacia (e costo superiore) nei pazienti più complessi.

4.9 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ulcera e dell'esofagite

- Percentuale di pazienti in trattamento con inibitori della pompa protonica senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48 (Indicatore H-DB 7.1);

Metodologia di calcolo

Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci inibitori della pompa protonica (codice ATC: A02BC). Tali farmaci sono stati classificati in farmaci rimborsati in Nota 1: esomeprazolo (ATC A02BC05), lansoprazolo (ATC A02BC03), omeprazolo (ATC A02BC01) e pantoprazolo (ATC A02BC02) e farmaci rimborsati in Nota 48: esomeprazolo (ATC A02BC05), lansoprazolo (ATC A02BC03), omeprazolo (ATC A02BC01), pantoprazolo (ATC A02BC02), rabeprazolo (ATC A02BC04).

In relazione ai criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1, è stata considerata la presenza di almeno una delle seguenti condizioni nei 12 mesi precedenti la data della prima prescrizione per farmaci inibitori della pompa protonica nell'anno di inclusione (data indice):

- trattamento cronico con farmaci antiinfiammatori/antireumatici, non steroidei: almeno 3 prescrizioni di farmaci antiinfiammatori/antireumatici, non steroidei (codice ATC: M01A);
- terapia con acido acetilsalicilico a basse dosi: almeno 3 prescrizioni di acido acetilsalicilico (codice ATC: B01AC06);

ed almeno una delle seguenti condizioni di rischio:

- emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante: almeno un ricovero con diagnosi di varici esofagee con sanguinamento (codice ICD-9: 456.0); emorragia del retto e dell'ano (codice ICD-9: 569.3); ematemesi (codice ICD-9: 578.0); emorragia del tratto gastrointestinale, non specificata (codice ICD-9: 578.9); ulcera gastrica e duodenale (codici ICD-9: 531-534) nei 12 mesi precedenti la data indice;
- terapia concomitante con anticoagulanti: almeno una prescrizione di aggreganti eparinici, esclusa l'eparina (codice ATC: B01A) e/o corticosteroidi sistemici (codice ATC: H02) nei 2 mesi precedenti o successivi la data indice;
- età avanzata: pazienti con età >65 anni.

In relazione ai criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 48, è stata considerata la presenza della seguente condizione:

- durata del trattamento di 4 settimane consecutive.

Gli assistibili in trattamento con farmaci inibitori della pompa protonica sono stati classificati in nuovi trattati o precedentemente trattati in relazione all'assenza o alla

presenza di almeno una prescrizione per farmaci inibitori della pompa protonica nei 12 mesi precedenti la data indice.
La copertura terapeutica è stata calcolata considerando tutte le unità posologiche prescritte per i farmaci inibitori della pompa protonica nei 12 mesi successivi alla data indice (periodo di osservazione). Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole ricette, e sulla base della quantità di farmaco prescritto, individua la sequenza dei periodi di copertura.

Gli assistibili in trattamento con farmaci inibitori della pompa protonica sono stati classificati inoltre in pazienti senza pregresso ricovero o con pregresso ricovero in relazione all'assenza o alla presenza di almeno un ricovero (per qualsiasi causa) nei 12 mesi precedenti la data indice.

Coorte di assistibili in analisi

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci inibitori della pompa protonica nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 3.441.780 (Tabella 4.9.1). La prevalenza del trattamento con farmaci inibitori della pompa protonica è risultata pari al 20,7% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (17,7% al Nord, 22,1% al Centro e 28,6% al Sud). La prevalenza del trattamento con farmaci inibitori della pompa protonica è risultata superiore nel genere femminile (23,0% rispetto al 18,2% del genere maschile) e in aumento in funzione dell'età (7,1% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 19,6% nella fascia di età 46-65 anni, 39,5% nella fascia di età 66-75 anni e 53,1% nella fascia di età superiore a 75 anni).

Tabella 4.9.1. Distribuzione dei pazienti in trattamento con farmaci inibitori della pompa protonica per caratteristiche demografiche.

	2014			2013			2012		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
TOTALE	**3.441.780**	**20,7**	**1,9**	**3.377.781**	**20,7**	**4,5**	**3.232.507**	**19,9**	**/**
Area geografica									
Nord	1.773.287	17,7	-0,1	1.774.261	18,0	4,2	1.702.432	17,4	/
Centro	777.970	22,1	5,3	738.846	21,4	3,0	717.167	20,8	/
Sud	890.523	28,6	3,0	864.674	28,3	6,4	812.908	26,8	/
Genere									
Maschio	1.471.871	18,2	2,2	1.439.979	18,1	4,7	1.375.661	17,4	/
Femmina	1.969.909	23,0	1,7	1.937.802	23,0	4,4	1.856.846	22,2	/
Classi di età									
≤45	501.098	7,1	-3,6	520.069	7,5	0,0	520.204	7,5	/
46-65	1.086.926	19,6	-0,5	1.092.673	20,1	2,8	1.062.732	19,6	/
66-75	820.532	39,5	2,5	800.405	39,2	5,4	759.448	37,4	/
>75	1.033.224	53,1	7,1	964.634	50,4	8,4	890.123	46,8	/
Età media	64.7 ± 16.6			64.1 ± 16.7			63.7 ± 16.7		

N=trattati con farmaci inibitori della pompa protonica di età ≥ 18 anni.
*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2014.

Risultato degli indicatori e considerazioni

Percentuale di pazienti in trattamento con inibitori della pompa protonica senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48 (Indicatore H-DB 7.1)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci inibitori della pompa protonica nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 3.377.781.
La percentuale di pazienti in trattamento con inibitori della pompa protonica senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48 è risultata del 43,2%, in calo rispetto all'anno precedente (-7,2% nel 2014 rispetto al 2013). La percentuale è risultata superiore al Nord (48,1%) rispetto al Centro (37,1%) ed al Sud (38,4%), nelle classi di età più giovani (69,2% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 54,3% tra 46 e 65 anni, 32,3% tra 66 e 75 anni, 25,7% nella fascia di età superiore a 75 anni), nei pazienti nuovi al trattamento (66,7% rispetto al 29,5% dei pazienti già in trattamento) e nei pazienti senza pregresso ricovero (45,3% rispetto al 33,6% dei pazienti con pregresso ricovero). Non si osservano differenze tra il genere maschile e quello femminile (43,3% vs 43,2%). La percentuale è risultata del 23,3% nei pazienti con una durata del trattamento inferiore alle 4 settimane.

Tabella 4.9.2. Numero di pazienti in trattamento con inibitori della pompa protonica senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48 [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci inibitori della pompa protonica [denominatore].

	2014 N = 3.377.781		2013 N = 3.232.507		2012 N = 3.080.925	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**43,2**	**-7,2**	**46,6**	**4,4**	**44,6**	**/**
Area geografica						
Nord	48,1	0,1	48,1	4,8	45,9	/
Centro	37,1	-2,4	38,0	-4,6	39,8	/
Sud	38,4	-24,8	51,0	10,2	46,3	/
Genere						
Maschio	43,3	-7,7	46,9	4,2	45,0	/
Femmina	43,2	-6,8	46,3	4,5	44,3	/
Classi di età						
≤45	69,2	-4,0	72,1	4,0	69,4	/
46-65	54,3	-6,0	57,7	6,8	54,1	/
66-75	32,3	-8,1	35,1	6,1	33,1	/
>75	25,7	-8,3	28,0	5,5	26,6	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	66,7	-0,9	67,3	4,4	64,4	/
Già in trattamento	29,5	-12,0	33,6	11,5	30,1	/
Trattamento inferiore alle 4 settimane	23,3	-15,0	27,4	22,3	22,4	/
Pregresso ricovero						
Senza pregresso ricovero	45,3	-7,1	48,8	3,5	47,1	/
Con pregresso ricovero	33,6	-9,5	37,1	8,7	34,2	/

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
La presenza di terapia farmacologica con inibitori della pompa protonica è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice.
N: si riferisce al numero di pazienti di età ≥ 18 anni in trattamento con farmaci inibitori della pompa protonica.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.
Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

Impatto economico degli indicatori

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento dell'ulcera e dell'esofagite è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.9.3.).

Tabella 4.9.3. Elasticità della spesa farmaceutica per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite

Indicatori per i farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite	Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*	Variazione della spesa complessiva per farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite[§] per una variazione dell'1% dell'indicatore°
Percentuale di pazienti in trattamento con inibitori della pompa protonica senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48	-0,52%	€ -5.022.114

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

*La variazione percentuale della spesa complessiva per la terapia l'ulcera e l'esofagite è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

[§]Farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite: inibitori della pompa protonica (codice ATC: A02BC). Tali farmaci sono stati classificati in farmaci rimborsati in Nota 1: someprazolo (ATC A02BC05), lansoprazolo (ATC A02BC03), omeprazolo (ATC A02BC01) e pantoprazolo (ATC A02BC02) e farmaci rimborsati in Nota 48: esomeprazolo (ATC A02BC05), lansoprazolo (ATC A02BC03), omeprazolo (ATC A02BC01), pantoprazolo (ATC A02BC02), rabeprazolo (ATC A02BC04).

°I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Il risparmio ottenibile dalla riduzione dei pazienti in trattamento con inibitori della pompa protonica senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48 consentirebbe un re-investimento in altri ambiti di assistenza farmaceutica.

4.10 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'anemia

- Percentuale di pazienti avviati ad un nuovo ciclo di terapia in trattamento epoetina alfa biosimilare (Indicatore H-DB 8.1).

Metodologia di calcolo

Per l'analisi sono state considerate le Epoetine alfa non biosimilari (Eprex codice ATC B03XA01); le Epoetine alfa biosimilari (Binocrit; Abseamed; Retacrit; codice ATC B03XA01). Gli assistibili in trattamento con epoetina alfa con un nuovo ciclo di terapia sono stati identificati in relazione all'assenza di prescrizioni di epoetina alfa nei 6 mesi precedenti la data indice (data della prima prescrizione per epoetine alfa nell'anno di inclusione).
Gli assistibili in trattamento con epoetina alfa con un nuovo ciclo di terapia sono stati inoltre classificati in pazienti senza precedenti cicli di terapia o con precedenti cicli di terapia trattati nei 12 mesi precedenti in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione per epoetina alfa nei 12 mesi precedenti la data indice (data della prima prescrizione per epoetine alfa nell'anno di inclusione).

Coorte di assistibili in analisi

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con epoetine alfa nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 14.863 (Tabella 4.10.1). La prevalenza del trattamento con epoetine alfa è risultata pari allo 0,9‰ rispetto alla popolazione totale degli assistibili e crescente in funzione dell'età (0,1‰ nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 0,5‰ nella fascia di età 46-65, 1,7‰ nella fascia di età 66-75 e 4,2‰ nella fascia di età >75 anni).

Tabella 4.10.1. Distribuzione dei pazienti in trattamento con epoetina alfa per caratteristiche demografiche.

	2014			2013			2012		
	N	‰ assistibili *	Var. %	N	‰ assistibili *	Var. %	N	‰ assistibili *	Var. %
TOTALE	**14.863**	**0,9**	**33,4**	**11.141**	**0,7**	**13,9**	**9.782**	**0,6**	**/**
Area geografica									
Nord	8.261	0,8	36,0	6.073	0,6	24,1	4.892	0,5	/
Centro	4.112	1,2	43,6	2.864	0,8	-2,4	2.933	0,9	/
Sud	2.490	0,8	13,0	2.204	0,7	12,6	1.957	0,6	/
Genere									
Maschio	7.635	0,9	35,7	5.628	0,7	16,5	4.830	0,6	/
Femmina	7.228	0,8	31,1	5.513	0,7	11,3	4.952	0,6	/
Classi di età									
≤45	604	0,1	5,6	572	0,1	0,0	572	0,1	/
46-65	2.659	0,5	16,6	2.280	0,4	8,4	2.103	0,4	/
66-75	3.466	1,7	29,4	2.679	1,3	14,1	2.348	1,2	/
>75	8.134	4,2	45,0	5.610	2,9	17,9	4.759	2,5	/
Età media	74.0 ± 13.5			72.6 ± 14.0			72.0 ± 14.1		

*Prevalenza su 1.000 assistibili.
N=trattati con farmaci epoetine alfa di età ≥ 18 anni.
La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2014.

Risultato degli indicatori e considerazioni

Percentuale di pazienti avviati ad un nuovo ciclo di terapia in trattamento epoetina alfa biosimilare (Indicatore H-DB 8.1)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni avviati ad un nuovo ciclo di terapia con le epoetine alfa in studio nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 9.794.
La percentuale di pazienti avviati ad un nuovo ciclo di terapia in trattamento epoetina alfa biosimilare è risultata del 55,9%, in aumento rispetto l'anno precedente (+54,6% nel 2014 rispetto al 2013). Si evidenzia una certa variabilità tra le aree geografiche (Nord 56,5%; Centro 47,6%; Sud 67,5%) ed una percentuale leggermente superiore nel genere femminile rispetto quello maschile (56,5% vs 55,2% del genere maschile). Il risultato varia in relazione all'età (42,3% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 50,6% tra 46 e 65 anni, 58,1% tra 66 e 75 anni; 58,2% nella fascia di età superiore a 75 anni). Nei pazienti in cui il ciclo di terapia in analisi rappresentava il primo, la percentuale di pazienti in trattamento con epoetina alfa biosimilare è risultata del 58,1% mentre nei pazienti in cui il ciclo di terapia in analisi non rappresentava il primo, la percentuale di pazienti in trattamento con epoetina alfa biosimilare è risultata del 33,2%.

Tabella 4.10.2. Numero di pazienti con un nuovo ciclo di terapia con epoetine alfa biosimilari [numeratore], sul totale dei pazienti con un nuovo ciclo di terapia con epoetine alfa [denominatore].

	2014 N = 9.794		2013 N = 7.162		2012 N = 6.238	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**55,9**	**54,6**	**36,2**	**93,7**	**18,7**	**/**
Area geografica						
Nord	56,5	30,1	43,4	121,9	19,6	/
Centro	47,6	58,7	30,0	22,8	24,5	/
Sud	67,5	167,4	25,2	178,6	9,1	/
Genere						
Maschio	55,2	54,0	35,9	95,3	18,4	/
Femmina	56,7	55,2	36,5	92,2	19,0	/
Classi di età						
≤45	42,3	71,2	24,7	114,3	11,5	/
46-65	50,6	55,1	32,6	68,0	19,4	/
66-75	58,1	46,8	39,6	82,8	21,6	/
>75	58,2	54,8	37,6	110,9	17,8	/
Nuovi cicli di terapia rispetto ai 12 mesi precedenti§						
Assenza precedenti cicli di terapia	57,1	54,0	37,1	89,7	19,6	/
Presenza precedenti cicli di terapia	31,7	64,1	19,3	144,4	7,9	/
Nuovi cicli di terapia a partire dal 01-01-2009°						
Assenza precedenti cicli di terapia	58,1	51,7	38,3	88,9	20,3	/
Presenza precedenti cicli di terapia	33,2	71,8	19,3	134,6	8,2	/

La presenza di terapia con epoetine è valutata nell'anno di inclusione.

N: si riferisce al numero di pazienti con un nuovo ciclo di terapia con epoetine alfa di età ≥ 18 anni.

§La presenza di precedenti cicli di terapia con epoetine alfa biosimilari è stata valutata nell'anno precedente la data indice.

°La presenza di precedenti cicli di terapia con epoetine alfa biosimilari è stata valutata a partire dal 1 gennaio 2009.

Impatto economico degli indicatori

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con farmaci per l'anemia è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.10.3.).

Tabella 4.10.3. Elasticità della spesa farmaceutica per l'anemia rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per l'anemia

Indicatori per i farmaci per l'anemia	Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per l'anemia rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*	Variazione della spesa complessiva per farmaci per l'anemia[§] per una variazione dell'1% dell'indicatore°
Percentuale di pazienti avviati ad un nuovo ciclo di terapia in trattamento epoetina alfa biosimilare	-0,09	€ -145.633

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.
*La variazione percentuale della spesa complessiva per l'anemia è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.
[§]Farmaci per l'anemia: le Epoetine alfa non biosimilari (Eprex codice ATC B03XA01); le Epoetine alfa biosimilari (Binocrit; Abseamed; Retacrit; codice ATC B03XA01).
°I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Un uso preferenziale di epoetina alfa biosimilare nei pazienti avviati ad un nuovo ciclo di terapia determinerebbe un risparmio sulla spesa farmaceutica per epoetina alfa. Tale risparmio consentirebbe, tra l'altro, un re-investimento in altri ambiti di assistenza farmaceutica.

4.11 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'artrite reumatoide

- Percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di DMARDs classici per almeno 3 mesi (Indicatore H-DB 9.1);
- Percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici senza l'utilizzo di MTX in combinazione (Indicatore H-DB 9.2).

Metodologia di calcolo

Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci biologici: abatacept codice ATC L04AA24; etanercept codice ATC L04AB01; infliximab codice ATC L04AB02; adalimumab codice ATC L04AB04; certolizumab pegol codice ATC L04AB05; golimumab codice ATC L04AB06; tocilizumab codice ATC L04AC07; rituximab codice ATC L01XC02; anakinra codice ATC L04AC03.
Nell'analisi sono stati inclusi tutti i pazienti con diagnosi di artrite reumatoide (codice ICD-9 714 o codice esenzione 006); vengono esclusi i pazienti con concomitanti diagnosi di: spondilite anchilosante (codice ICD-9 720.0 o codice esenzione 054), artrite psoriasica (codice ICD-9 696.0 o codice esenzione 045.696.0), psoriasi (codice ICD-9 696.1 o codice esenzione 045.696.1), morbo di Crohn (codice ICD-9 555 o codice esenzione 009), colite ulcerosa (codice ICD-9 556 o codice esenzione 009).
Gli assistibili sono stati classificati con pregresso utilizzo di Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in presenza di un pregresso trattamento di durata di almeno 3 mesi con metotrexato (MTX, codice ATC L01BA01) , leflunomide (codice ATC L04AA13), sulfasalazina (codice ATC A07EC01), azatioprina (codice ATC L04AX01), Clorochina (codice ATC P01BA01), idrossiclorochina (codice ATC P01BA02), ciclosporina (codice ATC L04AD01), sali d'oro (sodio aurotiomalato (codice ATC M01CB01), auranofina (codice ATC M01CB03)
Gli assistibili in trattamento con farmaci biologici sono stati classificati in nuovi trattati o precedentemente trattati in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione per farmaci biologici nei 12 mesi precedenti alla data indice (data della prima prescrizione per farmaci biologici nell'anno di inclusione).

Coorte di assistibili in analisi

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 3.983 (Tabella 4.11.1). La prevalenza dei pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici è risultata pari allo 0,3‰ rispetto alla popolazione totale degli assistibili e leggermente crescente in funzione dell'età (0,5‰ nella fascia di età 46-65, 0,6‰ nella fascia di età 66-75 e 0,2‰ nella fascia di età >75 anni).

Tabella 4.11.1. Distribuzione dei pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici per caratteristiche demografiche.

	2014			2013			2012		
	N	‰ assistibili *	Var. %	N	‰ assistibili *	Var. %	N	‰ assistibili *	Var. %
TOTALE	**3.983**	**0,3**	**3,3**	**3.855**	**0,3**	**17,1**	**3.291**	**0,3**	**/**
Area geografica									
Nord	3.031	0,4	7,9	2.810	0,4	14,2	2.460	0,4	/
Centro	849	0,3	17,8	721	0,3	9,1	661	0,3	/
Sud	103	0,0	-68,2	324	0,1	90,6	170	0,1	/
Genere									
Maschio	784	0,1	1,3	774	0,1	18,9	651	0,1	/
Femmina	3.199	0,5	3,8	3.081	0,5	16,7	2.640	0,4	/
Classi di età									
≤45	720	0,1	2,3	704	0,1	14,1	617	0,1	/
46-65	1.978	0,5	-0,7	1.991	0,5	15,6	1.722	0,4	/
66-75	946	0,6	9,6	863	0,6	20,5	716	0,5	/
>75	339	0,2	14,1	297	0,2	25,8	236	0,2	/
Età media	57.9 ± 13.7			57.6 ± 13.5			57.3 ± 13.5		

*Prevalenza su 1.000 assistibili. Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato delle esenzioni disponibile.
N=pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con farmaci biologici di età ≥ 18 anni. La diagnosi di artrite reumatoide è stata valutata sul codice esenzione 006.
La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2014.

Risultato degli indicatori e considerazioni

Percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di DMARDs classici per almeno 3 mesi (Indicatore H-DB 9.1)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 871.
La percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di DMARDs classici per almeno 3 mesi è risultata del 73,2%, in calo rispetto l'anno precedente (-1,0% nel 2014 rispetto al 2013). Si evidenzia una certa variabilità tra le aree geografiche (Nord 72,1%; Centro 77,2%; Sud 85,7%) ed una percentuale superiore nel genere maschile rispetto quello femminile (77,1% e 72,3% rispettivamente). Il risultato varia in relazione all'età (77,7% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 67,8% tra 46 e 65 anni, 79,0% tra 66 e 75 anni; 81,7% nella fascia di età superiore a 75 anni).

Tabella 4.11.2. Numero di pazienti affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di DMARDs classici per almeno 3 mesi [numeratore], sul totale dei pazienti affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici [denominatore].

	2014 N = 871		**2013 N = 920**		**2012 N = 806**	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**73,2**	**-1,0**	**74,0**	**3,5**	**71,5**	**/**
Area geografica						
Nord	72,1	3,6	69,6	4,9	66,3	/
Centro	77,2	1,0	76,4	5,3	72,6	/
Sud	85,7	-6,1	91,3	7,5	84,9	/
Genere						
Maschio	77,1	-0,7	77,7	13,7	68,3	/
Femmina	72,3	-0,9	73,0	0,8	72,4	/
Classi di età						
≤45	77,7	3,7	74,9	-0,2	75,0	/
46-65	67,8	-6,6	72,6	3,5	70,2	/
66-75	79,0	2,0	77,4	11,5	69,4	/
>75	81,7	14,3	71,4	-12,3	81,5	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato delle esenzioni disponibile.
Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.
La presenza di terapia con farmaci biologici è valutata nell'anno di inclusione.
N: si riferisce al numero di pazienti affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici di età ≥ 18 anni. La diagnosi di artrite reumatoide è stata valutata sul codice esenzione 006.

Percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici senza l'utilizzo di MTX in combinazione (Indicatore H-DB 9.2)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 3.855.
La percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici senza l'utilizzo di MTX in combinazione è risultata del 56,5%, in aumento rispetto l'anno precedente (+6,8% nel 2014 rispetto al 2013). L'analisi per area geografica evidenzia una percentuale al Nord pari al 55,9%; Centro 60,1%; Sud 53,7%. La percentuale risulta del 57,5% nel genere maschile e del 56,3% nel genere femminile. Il risultato varia in relazione all'età (65,1% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 54,7% tra 46 e 65 anni, 54,8% tra 66 e 75 anni; 53,2% nella fascia di età superiore a 75 anni). La percentuale è risultata superiore nei pazienti nuovi trattati rispetto ai pazienti già in trattamento (62,9% vs 54,5%).

Tabella 4.11.3. Numero di pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici senza l'utilizzo di MTX in combinazione [numeratore], sul totale dei pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici [denominatore].

	2014 N = 3.855		2013 N = 3.291		2012 N = 2.788	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**56,5**	**6,8**	**52,9**	**-1,4**	**53,7**	**/**
Area geografica						
Nord	55,9	9,6	51,0	-0,8	51,4	/
Centro	60,1	6,7	56,3	-4,1	58,7	/
Sud	53,7	-7,8	58,2	-7,1	62,7	/
Genere						
Maschio	57,5	-0,1	57,6	1,1	56,9	/
Femmina	56,3	8,7	51,8	-2,2	53,0	/
Classi di età						
≤45	65,1	1,0	64,4	-0,7	64,8	/
46-65	54,7	8,3	50,6	-1,7	51,4	/
66-75	54,8	8,0	50,7	-2,1	51,8	/
>75	53,2	12,0	47,5	6,7	44,5	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	62,9	14,9	54,8	-7,4	59,2	/
Già in trattamento	54,5	4,0	52,4	0,9	52,0	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato delle esenzioni disponibile.
Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di riferimento è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).
La presenza di terapia con farmaci biologici è valutata nell'anno di inclusione.
N: si riferisce al numero di pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici di età ≥ 18 anni. La diagnosi di artrite reumatoide è stata valutata sul codice esenzione 006.
§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

4.12 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della psoriasi

- Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci sistemici tradizionali senza pregresso utilizzo di farmaci topici (Indicatore H-DB 10.1);
- Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di metotrexato o ciclosporina per almeno 3 mesi (Indicatore H-DB 10.2).

Metodologia di calcolo

Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci biologici: adalimumab (codice ATC L04AB04), etanercept codice ATC L04AB01; infliximab codice ATC L04AB02; ustekinumab codice ATC L04AC05.
Nell'analisi sono stati inclusi tutti i pazienti con diagnosi di psoriasi (codice ICD-9 696.1 o codice esenzione 045.696.1), vengono esclusi i pazienti con concomitanti diagnosi di: artrite reumatoide (codice ICD-9 714 o codice esenzione 006); spondilite anchilosante (codice ICD-9 720.0 o codice esenzione 054), artrite psoriasica (codice ICD-9 696.0 o codice esenzione 045.696.0), morbo di Crohn (codice ICD-9 555 o codice esenzione 009), colite ulcerosa (codice ICD-9 556 o codice esenzione 009).
Gli assistibili sono stati classificati con pregresso utilizzo di farmaci sistemici tradizionali in presenza di un trattamento con metotrexato (MTX, codice ATC L01BA01), ciclosporina (codice ATC L04AD01), acitretina (codice ATC D05BB02).
Gli assistibili sono stati classificati con pregresso utilizzo di farmaci topici in presenza di un pregresso trattamento con antipsoriasici per uso topico (codice ATC D05A) o corticosteroidi preparati dermatologici (codice ATC D07).

Coorte di assistibili in analisi

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni affetti da psoriasi in trattamento con farmaci biologici nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 1.330 (Tabella 4.12.1). La prevalenza del trattamento con farmaci biologici è risultata pari allo 0,1‰ rispetto alla popolazione totale degli assistibili. In relazione all'età, la prevalenza è risultata pari allo 0,1‰ nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 0,2‰ nella fascia di età 46-65 e 0,1‰ nella fascia di età 66-75).

Tabella 4.12.1. Distribuzione dei pazienti affetti da psoriasi in trattamento con farmaci biologici per caratteristiche demografiche.

	2014			2013			2012		
	N	‰ assistibili *	Var. %	N	‰ assistibili *	Var. %	N	‰ assistibili *	Var. %
TOTALE	**1.330**	**0,1**	**-16,8**	**1.598**	**0,1**	**46,6**	**1.090**	**0,1**	**/**
Area geografica									
Nord	830	0,1	9,8	756	0,1	35,0	560	0,1	/
Centro	429	0,2	23,3	348	0,1	7,1	325	0,1	/
Sud	71	0,0	-85,6	494	0,2	141,0	205	0,1	/
Genere									
Maschio	880	0,2	-15,2	1.038	0,2	45,6	713	0,1	/
Femmina	450	0,1	-19,6	560	0,1	48,5	377	0,1	/
Classi di età									
≤45	387	0,1	-21,3	492	0,1	49,5	329	0,1	/
46-65	673	0,2	-20,3	844	0,2	42,3	593	0,2	/
66-75	203	0,1	6,3	191	0,1	51,6	126	0,1	/
>75	67	0,0	-5,6	71	0,1	69,0	42	0,0	/
Età media	53.6 ± 13.5			52.4 ± 13.5			52.4 ± 13.0		

*Prevalenza su 1.000 assistibili. Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato delle esenzioni disponibile.
N=pazienti affetti da psoriasi trattati con farmaci biologici di età ≥ 18 anni. La diagnosi di psoriasi è stata valutata sul codice esenzione 045.696.1.
La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2014.

Risultato degli indicatori e considerazioni

Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci sistemici tradizionali senza pregresso utilizzo di farmaci topici (Indicatore H-DB 10.1)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore ai 18 anni affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci sistemici tradizionali nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 551.
La percentuale di pazienti avviati al trattamento con farmaci sistemici tradizionali senza pregresso utilizzo di farmaci topici è risultata del 38,7%, in aumento rispetto all'anno precedente (+15,5% nel 2014 rispetto al 2013). Si evidenzia una certa variabilità tra le aree geografiche (Nord 36,3%; Centro 48,7%; Sud 31,1%) ed una percentuale superiore nel genere femminile rispetto a quello maschile (45,5% rispetto al 34,8% del genere maschile). Il risultato varia in relazione all'età (33,8% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 41,3% tra 46 e 65 anni, 39,2% tra 66 e 75 anni; 38,2% nella fascia di età superiore a 75 anni).

Tabella 4.12.2. Numero di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci sistemici tradizionali senza pregresso utilizzo di farmaci topici [numeratore], sul totale dei pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci sistemici tradizionali [denominatore].

	2014 N = 551		2013 N = 487		2012 N = 739	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**38,7**	**15,5**	**33,5**	**-29,9**	**47,8**	**/**
Area geografica						
Nord	36,3	16,1	31,3	-39,2	51,4	/
Centro	48,7	14,4	42,5	16,6	36,5	/
Sud	31,1	-2,5	31,9	-18,8	39,3	/
Genere						
Maschio	34,8	10,9	31,3	-32,1	46,2	/
Femmina	45,5	24,8	36,5	-28,2	50,8	/
Classi di età						
≤45	33,8	-6,6	36,2	-17,4	43,8	/
46-65	41,3	16,4	35,5	-29,5	50,3	/
66-75	39,2	56,7	25,0	-51,6	51,7	/
>75	38,2	19,2	32,1	-17,2	38,8	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato delle esenzioni disponibile.
La presenza di terapia con farmaci sistemici tradizionali è valutata nell'anno di inclusione.
N: si riferisce al numero di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci sistemici tradizionali di età ≥ 18 anni. La diagnosi di psoriasi è stata valutata sul codice esenzione 045.696.1.

Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di metotrexato o ciclosporina per almeno 3 mesi (Indicatore H-DB 10.2)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 379.
La percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di metotrexato o ciclosporina per almeno 3 mesi è risultata del 86,3%, in calo rispetto l'anno precedente (-0,8% nel 2014 rispetto al 2013). Si evidenzia una certa variabilità tra le aree geografiche (Nord 88,7%; Centro 81,3%; Sud 94,4%) ed una percentuale superiore nel genere femminile rispetto quello maschile (87,2% rispetto all' 85,8% del genere maschile). Il risultato varia in relazione all'età (78,3% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 91,7% tra 46 e 65 anni, 87,0% tra 66 e 75 anni; 86,7% nella fascia di età superiore a 75 anni).

Tabella 4.12.3. Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di metotrexato o ciclosporina per almeno 3 mesi [numeratore], sul totale dei pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici [denominatore].

	2014 N = 379		**2013 N = 623**		**2012 N = 426**	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	**86,3**	**-0,8**	**87,0**	**-3,5**	**90,1**	**/**
Area geografica						
Nord	88,7	12,5	78,9	-12,3	89,9	/
Centro	81,3	-7,4	87,8	1,5	86,5	/
Sud	94,4	2,4	92,2	0,0	92,2	/
Genere						
Maschio	85,8	-1,7	87,3	-4,4	91,4	/
Femmina	87,2	0,9	86,4	-2,1	88,3	/
Classi di età						
≤45	78,3	-5,6	82,9	-8,9	91,0	/
46-65	91,7	3,3	88,8	-0,3	89,1	/
66-75	87,0	-3,1	89,8	-3,8	93,3	/
>75	86,7	-5,8	92,0	3,5	88,9	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato delle esenzioni disponibile.
La presenza di terapia con farmaci biologici è valutata nell'anno di inclusione.
N: si riferisce al numero di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici di età ≥ 18 anni.
La diagnosi di psoriasi è stata valutata sul codice esenzione 045.696.1.

Abbreviazioni

CV = cardiovascolare; DMARDs = Disease Modifying Antirheumatic Drugs; ESC = european society of cardiology; ESH = european society of hypertension; GFR = filtrato glomerulare; HMG-CoA = idrossimetilglutanil-CoA reduttasi; LDL = low density lipoprotein; HbA1c = emoglobina glicata; BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; ICS = steroidi inalatori; LABA = beta2agonisti a lunga durata d'azione; LAMA = antagonista muscarinico a lunga durata d'azione; MTX = metotrexato; SNRI = inibitori della ricaptazione della serotonina-epinefrina; SSRI = inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.