



**Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Verona
Anno Accademico 2012-13**

**Corso di Farmacologia
“Modulo di Farmacologia Generale”**

Definizioni e Analisi Mercato Farmaceutico

Prof. Roberto Leone

LA FARMACOLOGIA, SCIENZA CHE STUDIA I FARMACI, COMPRENDE:

FARMACODINAMICA

Studia i meccanismi d'azione dei farmaci e gli effetti biochimici e fisiologici degli stessi.

FARMACOCINETICA

Studia i movimenti del farmaco nell'organismo.

FARMACOTERAPIA

Studia l'impiego dei farmaci nella prevenzione e trattamento delle patologie.

TOSSICOLOGIA

Studia gli effetti nocivi dei farmaci e più in generale di qualsiasi sostanza chimica.

FARMACOLOGIA OGGI

Sconfina in territori di altre discipline

→ BIOTECNOLOGIA →

➤ Uso delle tecnologie del DNA ricombinante per costruzione di proteine a uso terapeutico, la diagnosi, la produzione di animali transgenici

→ FARMACOGENETICA →

➤ Studio dell'influenza genetica nella risposta ai farmaci

→ FARMACOGENOMICA →

➤ Uso di informazioni genetiche per guidare la scelta della terapia farmacologica su basi individuali

→ FARMACOEPIDEMIOLOGIA

➤ Studia gli effetti dei farmaci sulla popolazione

→ FARMACOECONOMIA →

➤ Quantifica in termini economici i costi e i benefici dei farmaci utilizzati in terapia

DEFINIZIONE DI FARMACO dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

“Qualunque sostanza usata allo scopo di modificare o studiare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio di chi la riceve”

DEFINIZIONE DI PLACEBO

“Sostanza farmacologicamente inerte che può provocare un effetto sul paziente, sintomo, malattia”

L'EFFETTO DI UN FARMACO E' LEGATO SIA ALLA SUA ATTIVITA'
SPECIFICA CHE ALL'EFFETTO PLACEBO

Per **EFFICACIA CLINICA** di un farmaco si intende la sua capacità di modificare in senso positivo, la storia naturale di una malattia, cioè di ridurre la mortalità, la durata di una patologia, di eliminare i sintomi o di migliorare la qualità della vita del paziente.

L'efficacia clinica di un farmaco si può determinare solo attraverso le sperimentazioni cliniche condotte secondo precise regole.

Origine dei farmaci

I farmaci possono essere **NATURALI** o di **SINTESI**

I naturali possono essere di origine:

- Minerale → es. bicarbonato
- Vegetale → es. digitale
- Animale → es. insulina
- Biologica → es. penicillina

I sintetici possono essere:

Analoghi di sostanze naturali (es. aspirina)

Molecole chimiche non presenti in natura (es. diazepam)

ESEMPI DI PRINCIPI ATTIVI DI ORIGINE NATURALE

PRINCIPIO ATTIVO	ORIGINE	APPLICAZIONE TERAPEUTICA
atropina	<i>Atropa belladonna</i>	antispastico
calcitonina	salmone	antiipercalcemico
cannabinoli	<i>Cannabis sativa</i>	analgesico
cocaina	foglie di coca	anestetico locale
curaro	piante (<i>Strychnos</i>)	rilassante muscolare
digossina	foglie (<i>Digitalis purpurea</i>)	<i>cardioattivo</i>
eparina	mucosa intestinale (maiale)	antitrombotico
inibitore ACE	veleno serpente	antiipertensivo
insulina	pancreas (maiale)	antidiabetico
morfina	papavero da oppio	analgesico
paclitaxel	corteccia albero (tasso)	antitumorale
penicillina	fungo (<i>Penicillium notatum</i>)	antibiotico
teofillina	foglie di tè	antiasmatico
vincristina	<i>Vinca rosea</i>	antitumorale

Farmaci biologici

- Farmaci ottenuti utilizzando **organismi viventi** (uomo, animale od organismo unicellulare) o da substrati cellulari mediante tecniche di ingegneria genetica, es. tecnologia del DNA ricombinante, (**biotecnologici**)

- ❖ Vaccini
- ❖ Allergeni
- ❖ Sangue e suoi derivati
- ❖ Cellule; Tessuti
- ❖ Geni
- ❖ Oligonucleotidi antisenso
- ❖ Proteine non ricombinanti
- ❖ **Proteine ricombinanti**
- ❖ **Proteine di fusione**
- ❖ **Anticorpi monoclonali**

Biotechnologie

❖ Sono tutte quelle tecnologie che utilizzano **organismi viventi** (batteri, lieviti, piante, animali) o **loro componenti** (cellule, organelli subcellulari, enzimi) per **risolvere problemi** od **ottenere prodotti utili**

- **Green biotechnology:** settore applicato ai **processi agricoli**, con lo scopo di produrre soluzioni ad impatto ambientale minore rispetto ai processi agricoli classici



- **White/gray biotechnology:** si occupa dei processi biotecnologici d'**interesse industriale**



Red Biotechnology

- ❖ Settore delle biotecnologie applicato ai **processi biomedici e farmaceutici**, per la produzione di **prodotti diagnostici e medicinali innovativi**



Microrganismi (batteri, lieviti) o cellule di mammifero impiegati nella biosintesi di farmaci

Lo strumento principale del quale si avvalgono le biotecnologie è costituito dall'ingegneria genetica o **tecnologie del DNA ricombinante (rDNA)**

Farmaci biotecnologici ottenuti con la tecnica del rDNA

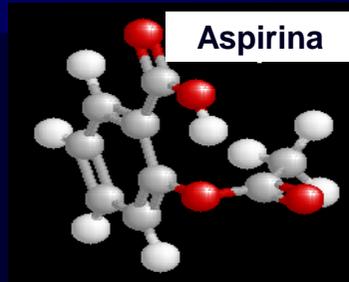
- **Fattori della coagulazione del sangue**
 - **Agenti trombolitici e anticoagulanti**
 - **Ormoni (insulina, glucagone, gonadotropine)**
 - **Fattori ematopoietici (eritropoietina, fattori stimolanti le colonie)**
 - **Interferoni**
 - **Enzimi terapeutici**
 - **Anticorpi monoclonali**
 - **Vaccini**
- ❖ **L'insulina umana** è stata la prima proteina umana ricombinante terapeutica ad essere stata approvata dalla FDA (Genentech ed Eli Lilly, **1982**)

Vantaggi della produzione di proteine terapeutiche ricombinanti

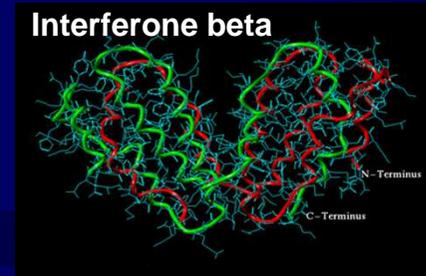
- **Sistemi di espressione molto semplici da manipolare**
- **Rischio di contaminazione virale nullo**
- **Proteine terapeutiche prodotte in grandi quantità e, molte di esse, a costo relativamente basso**
- **Molte di esse sono dotate di maggiore efficacia terapeutica e minori effetti collaterali (immunogenicità)**
(molecole umane, altamente specifiche)

Attualmente, la **tecnologia del rDNA**, accoppiata alla fermentazione microbica, è la **via preferita** di sintesi di **numerosi farmaci**

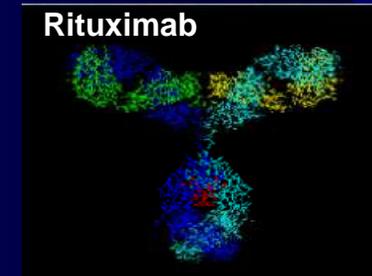
Confronto tra farmaci biotecnologici e classici



Massa molare 180 Da



Massa molare 19.000 Da



Massa molare 145.000 Da

Farmaci classici

Dimensioni medio-piccole (100-1000 Da); Struttura semplice e ben definita;; Identificazione chimica esattamente rilevabile con tecniche strumentali precise (spettrometria di massa, risonanza magnetica nucleare)

Stabilità solitamente prevedibile; in genere stabili alle variazioni di calore

Costi di produzione più contenuti

Farmaci biotecnologici

Dimensioni molto grandi (5-200 kDa); Struttura molto complessa ed eterogenea; Identificazione chimica in base ad informazioni su fonte biologica/processo biologico (metodi di analisi meno sensibili: SDS-PAGE, Western blot, HPLC)

Stabilità difficile da predire; sensibili al calore

Costi di produzione molto più elevati

Confronto tra farmaci biotecnologici e classici

Farmaci classici	Farmaci biotecnologici
<p>Processo di produzione mediante metodi standardizzati con substrati puri, disponibili commercialmente</p> <ul style="list-style-type: none">• Elevata riproducibilità• Assenza di contaminanti biologici	<p>Processo di produzione mediante metodi biologici con batteri, lieviti e cellule eucariotiche non sempre disponibili commercialmente e quindi "<i>unicì</i>")</p> <ul style="list-style-type: none">• Bassa riproducibilità (da lotto a lotto; da laboratorio a laboratorio)• Anche piccole variazioni nel processo produttivo possono influenzare il profilo di efficacia e sicurezza
<p>Purificazione con procedure standardizzate; contenuto in contaminanti/impurezze/intermedi di reazione esattamente rilevabili (spettrometria di massa, risonanza magnetica nucleare)</p>	<p>Impurezze (proteine derivanti dalla cellula ospite, contaminanti microbiologici, DNA da cellule ospiti e da contaminanti; prodotti di degradazione e/o aggregazione durante il processo) più difficilmente rilevabili</p>
<p>Più facile avere formulazioni orali</p>	<p>Più difficoltoso avere formulazioni orali</p>

L'impatto delle biotecnologie nella ricerca e sviluppo di farmaci

- ❖ A partire dagli **anni '80**, l'utilizzo delle biotecnologie ha iniziato una rivoluzione nel **mondo del farmaco**
 - Portando ad un cambiamento radicale nelle **strategie** di ricerca e sviluppo di farmaci
 - Aprendo la strada all'utilizzo terapeutico di macromolecole **più specifiche**, in quanto solitamente **dirette ai meccanismi molecolari** alla base di una malattia
 - Portando alla produzione di centinaia di **test diagnostici** per (ad es.)
 - Determinare che le forniture di sangue non siano infettate dal virus dell'AIDS
 - Rilevare precocemente condizioni patologiche



L'impatto delle biotecnologie nella ricerca e sviluppo di farmaci

- ❖ Le biotecnologie hanno creato **più di 200 nuove terapie e vaccini**, comprendenti prodotti per trattare tumori, diabete, HIV/AIDS e malattie immuno-mediate
- ❖ Attualmente **circa 200 farmaci biotecnologici** sono sul mercato (20% del totale) e sono stati assunti da **milioni di pazienti**
- ❖ Attualmente ci sono **oltre 400 farmaci biotecnologici e vaccini in sperimentazione clinica**, diretti a più di 200 malattie (vari tipi di neoplasie, morbo di Alzheimer, malattie cardiovascolari, diabete, sclerosi multipla, AIDS, artrite reumatoide)

Farmaci biotecnologici in studio nel mondo

Distribuzione percentuale dei farmaci biotecnologici in studio nel mondo (totale ~400) per patologia.

Patologia d'interesse	Farmaci (%)
Tumori	40
Malattie infettive	8,9
Malattie neurologiche	6,4
Malattie cardiovascolari	5,9
Malattie respiratorie	5
AIDS	4,3
Malattie immuno-mediate	4,3

Farmaci biotecnologici diretti contro i tumori	Farmaci (%)
Melanoma	14
Cancro polmonare	8,6
Tumore del seno	8,2
Tumori dell'intestino	7,8
Tumore della prostata	6,8

- ❖ Sono allo studio anche 81 vaccini antitumorali, più 46 MAb e 24 forme di terapia genica

Fonte: Forum per la ricerca biomedica -Farmindustria

Esempi di farmaci biologici in sviluppo per la psoriasi

Tabella - Principali farmaci in studio

Categoria farmaco	Nome farmaco	Via di somministrazione	Fase e status studio clinico	Indicazione	Industria farmaceutica
Inibitore TNF alfa	Certolizumab pegol (Cimzia)	Sottocutanea	II 2 studi completati	Psoriasi	UCB
	CNTO 148 (Golimumab)	Sottocutanea	III Studio in corso	Artrite psoriasica	Centocor
	CF101	Orale	II Reclutamento in corso	Psoriasi	Can-Fite BioPharma
	tgAAC94	Intra-articolare	I/II Reclutamento da iniziare	Artrite psoriasica	Targeted Genetics Corporation
	ART621	Sottocutanea	I/II Reclutamento in corso	Psoriasi	Arana Therapeutics
Inibitore fosfodiesterasi 4	CC 10004 (Apremilast)	Orale	II 2 studi Reclutamento in corso	Psoriasi	Celgene
Antinfiammatorio	BMS-582949	Orale	II Reclutamento in corso	Psoriasi	Bristol-Myers Squibb
Inibitore tirosin-chinasi	CEP-701 (Lestaurtinib)	Orale	II Studio completato	Psoriasi	Cephalon
Antimetabolita	BG 12 (Panaclar)	Orale	Pre registrazione	Psoriasi	Fumapharm / Biogen-Idec
Inibitore IL-12/23	CNTO 1275 (Ustekinumab)	Intravenosa, sottocutanea	III 3 studi Reclutamento completato 2 studi Reclutamento in corso	Psoriasi	Centocor / Medarex
	ABT 874	Sottocutanea	III 3 studi Reclutamento in corso	Psoriasi	Abbott, Wieth
Anticorpo monoclonale anti IL-15	AMG 714	Sottocutanea	II Reclutamento completato	Psoriasi	Amgen
Inibitore calcineurina	ISA 247 (Voclosporin)	Orale	III Reclutamento completato	Psoriasi	Isotechnika
Modulatore acido retinoico	R115866 (Rambazole)	Orale, topica	II Studio completato	Psoriasi	Barrier
Inibitore PNP (purina nucleotide fosforilasi)	R3421/BCX-4208	Orale	II Reclutamento in corso	Psoriasi	Hoffmann-La Roche
Inibitore linfociti T (psicofarmaco)	Fluphenazine Decanoate	Sottocutanea	II Studio terminato	Psoriasi	Tufts-New England Medical Center
Antinfiammatorio	Curcuminoid C3 Complex	Orale	II Studio completato	Psoriasi	University of Pennsylvania

Esempi di farmaci biologici in sviluppo per la psoriasi

Farmaco vegetale	LLL-3348 (Desoris)	Orale	II/III Reclutamento da iniziare	Psoriasi	Lupin Research Park (India)
Antinfiammatorio	ILV-094	Sottocutanea, intravenosa	I Reclutamento da iniziare	Psoriasi	Wyeth
Anticorpo monoclonale anti CD20	Rituximab (Rituxan)	Intravenosa	II Reclutamento in corso	Artrite psoriasica	Swedish Medical Center Genentech
Modulatore co-stimolazione linfociti T	Abatacept/BMS188667 (Orencia)	Intravenosa	I Reclutamento in corso	Artrite psoriasica	Bristol-Meyer Squibb
Farmaco nutraceutico	XP-828L (Dermilex)	Orale	I Studio completato	Psoriasi moderata	Advitech
Farmaco immunomodulatore	MM-093	Intramuscolare	II Studio completato	Psoriasi	Merrimack Pharmaceuticals
Inibitore di JAK3	R348	Orale	I Reclutamento in corso	Psoriasi	Rigel Pharmaceuticals
Inibitore di JAK3	CP-690,550	Orale	II Reclutamento da iniziare	Psoriasi	Pfizer
Trattamento alternativo	Reiki		I Reclutamento da iniziare	Psoriasi	South Devon Healthcare NHS Foundation Trust (UK)
Analogo sintetico vitamina D ₂	Doxercalciferol (Hectorol)	Orale	II Reclutamento da iniziare	Psoriasi	Genzyme
Inibitore IL-17	AIN457	Intravenosa	II Reclutamento in corso	Psoriasi	Novartis
Antinfiammatorio	Chaperonin10 (Xtoll/Cpn10)	Intravenosa	I/II Studio completato	Psoriasi	Cbio Ltd
Inibitore di PKC	AEB071	Orale	I/II Studio completato	Psoriasi	Novartis
Regime dietetico	Dieta		IV Reclutamento in corso	Psoriasi	
Inibitore catepsina S	RWJ-445380	Orale	II Studio completato	Psoriasi	Alza Corporation, DE, USA
Farmaco vegetale	Sphira	Orale	II Reclutamento completato	Psoriasi	Nicholas Piramal Research Center (India)
Anticorpo anti-CD40	PG-102	Intravenosa	I Reclutamento da iniziare	Artrite psoriasica	PanGenetics
Anticorpo monoclonale	AbGn-168	Intravenosa	I Reclutamento in corso	Psoriasi	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
Antinfiammatorio	Leo 22811	Orale	I Reclutamento in corso	Psoriasi	Leo Pharma
Immunomodulatore	ACT-128800	Orale	II Reclutamento in corso	Psoriasi	Actelion
Anticorpo anti IL-17	AMG 827	Sottocutanea, intravenosa	I Reclutamento in corso	Psoriasi	Amgen

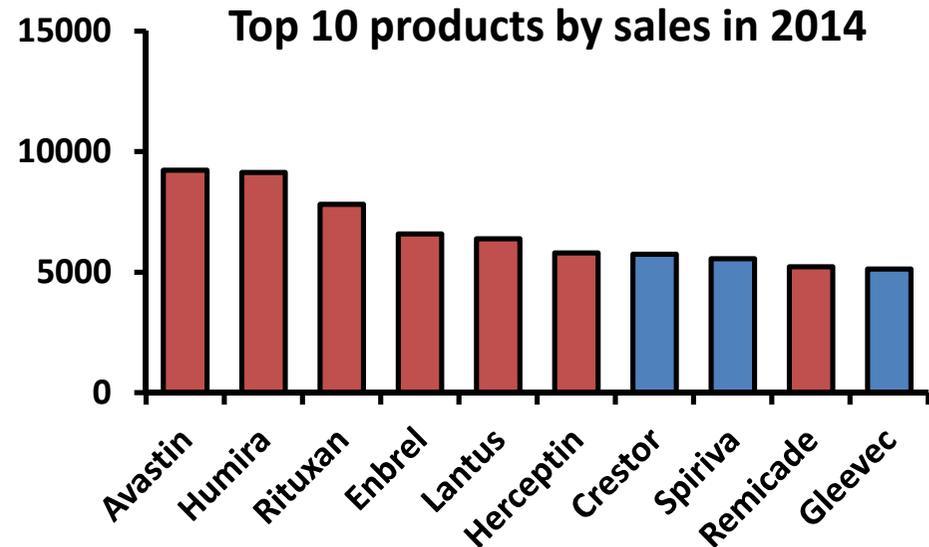
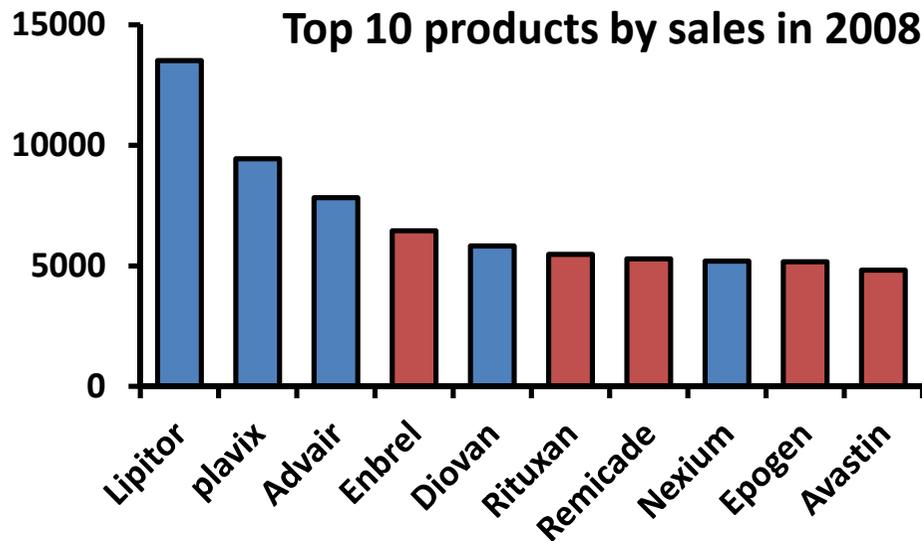
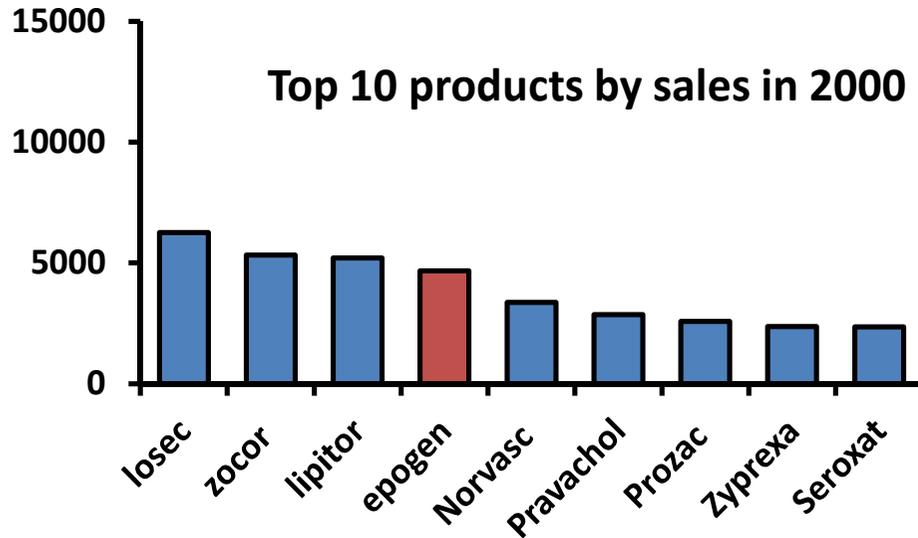
Global Biotechnology Market 2006-2008 (\$ billions) Ernst & Young

Biotechnology	Protein	Market size** \$ billion		
		2006	2007	2008
Cancer, Arthritis Infection	Monoclonal Antibodies	20	27	33
Infections	Vaccines	15	19	25
Anemia	Erythropoietin	12	11.8	9.5
Autoimmune Inflammatory	TNF Blockers	10.6	13.5	18
Diabetes	Insulin	9	11	12.5
MS+ Hepatitis C	Interferon	6.7	7.6	8
Growth, fertility	Hormones	6.5	7.4	8

Global Biotechnology Market 2006-2008 (\$ billions) Ernst & Young

Generic Name	Brands ®	Companies	Indications	Sales \$ billion		
				2006	2007	2008
Etanercept	Enbrel	Amgen, Wyeth Takeda	RA, JRA, Ps, PsA, AS	4.4 (7.4)	5.2	7.66
Infliximab	Remicade	J&J, Schering Plough, Mitsubishi Tanabe	RA, UC, CD, Ps, PsA, AS	4.2	5.04	6.2 (6.5)
Rituximab	Rituxan	Roche	NHL, RA	4.7	5.01	5.48(5.6)
Bevacizumab	Avastin	Roche	Colon cancer	2.4	3.93	4.82 (4.7)
Trastuzumab	Herceptin	Roche	Breast Cancer	3.14	4.4	4.72 (4.8)
Adalimumab	Humira	Abbott	RA, Ps, JIA, PsA, AS, CD	2.04	3.06	4.5 (4.4)
Enoxaparin	Lovenox	Sanofi Aventis	Anticoagulant DVT	3.06	3.65	3.99 (4.0)
Insulin	Lantus	Sanofi Aventis	Diabetes	1.9	2.4	3.58 (3.0)
Darbepoetin	Aranesp	Amgen	Anemia	4.1	4.2	3.1 (3.6)
Glitamar	Copaxone	Teva, Sanofi Aventis	MS	3.6	3.6	3.1
Human Papilloma Virus Quadrivalent	Gardasil	Merck	Cervical cancer		1.4	2.8
Pneumococcal Vaccine	Prevnar	Wyeth	Pneumococcal Disease	1.9	2.4	2.7 (3.0)

Biotech set to dominate drug industry growth



 Farmaci di sintesi
 Farmaci biotec

Regolamentazione farmaci biotecnologici

**Ente regolatore in Europa:
European Medicines Agency (EMA)**

Per i **prodotti biotecnologici** è obbligatoria la **procedura centralizzata** per l'autorizzazione all'immissione in commercio (**AIC**)

Ciascun medicinale nella cui composizione vi sia un componente proteico ottenuto mediante le tecniche da rDNA rientra nell'ambito del punto 1 dell'Annex al Reg. n. 726/2004 CE e deve essere autorizzato mediante procedura centralizzata

<http://www.ema.europa.eu>

Le proteine ricombinanti

**Proteine umane ricombinanti che hanno
sostituito quelle isolate da animali o uomo**

- **Insuline**
- **Gonadotropine**
- **Somatotropina**
- **Glucagone**
- **Fattori della coagulazione del sangue**
- **Agenti anticoagulanti**

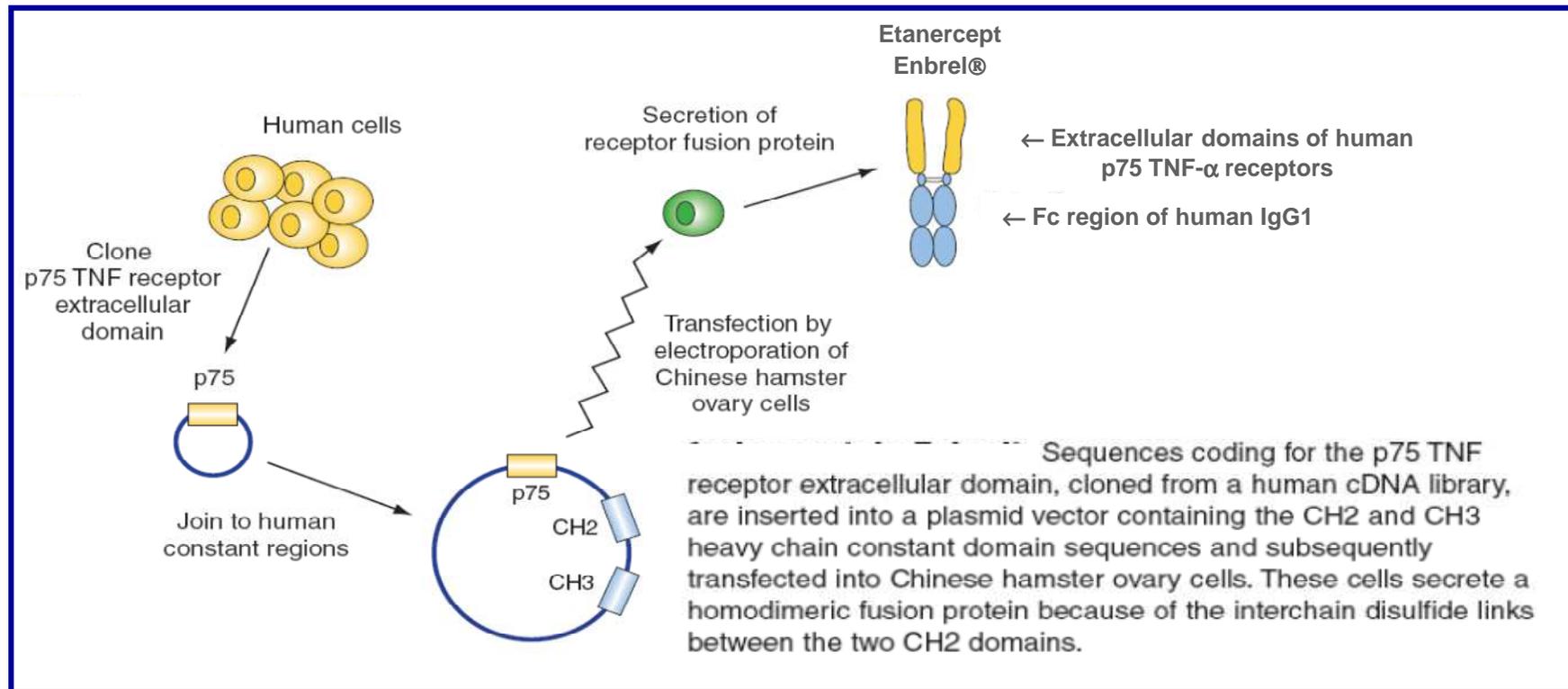
Le proteine ricombinanti

Proteine umane ricombinanti con la ricombinazione come unica fonte

- **Fattori ematopoietici**
 - **Eritropoietine (EPO)**
 - **Fattore stimolante le colonie di granulociti**
- **Citochine: interferoni**
- **Enzimi**

La tecnologia delle proteine di fusione

- Rappresentano la combinazione di due diverse componenti: sequenze che codificano per una **proteina recettoriale** e la **porzione Fc di una IgG1 umana**
 - Il **recettore fornisce la specificità**, mentre la **struttura dell'Ig impartisce stabilità** ed altre caratteristiche utili da un punto di vista farmacologico



Le proteine recettoriali di fusione

Proteina di fusione	Specialità medicinale	Bersaglio	Principali usi clinici
Abatacept	Orencia™, Bristol-Myers Squibb	Anti-CTLA-4 ¹	AR in associazione con MTX in pazienti adulti non responsivi; Artrite idiopatica giovanile poliarticolare
Anakinra²	Kineret®, Amgen	Anti-IL-1	In associazione con MTX nell'AR (pazienti che non rispondono al solo MTX)
Etanercept	Enbrel®, Wyeth Lederle	Anti-TNF- α	AR, artrite psoriasica, spondilite anchilosante

TNF- α , Tumor Necrosis Factor- α ; AR, artrite reumatoide; MTX, metotrexato

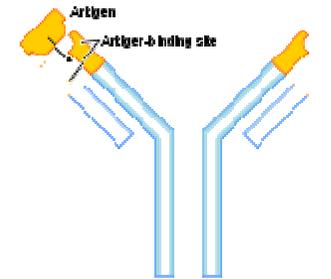
¹CTLA-4, proteina transmembrana che non è espressa sulle cellule T a riposo, ma solo dopo loro attivazione.

²Analogo all'antagonista umano endogeno del recettore per la IL-1 (IL-1Ra).

Gli anticorpi monoclonali (MAb)

- Gli **MAb** costituiscono un insieme di anticorpi (immunoglobuline) **identici fra di essi**, in quanto sono prodotti da linee cellulari provenienti da un solo tipo di cellula B immunitaria (quindi un **clone cellulare**)

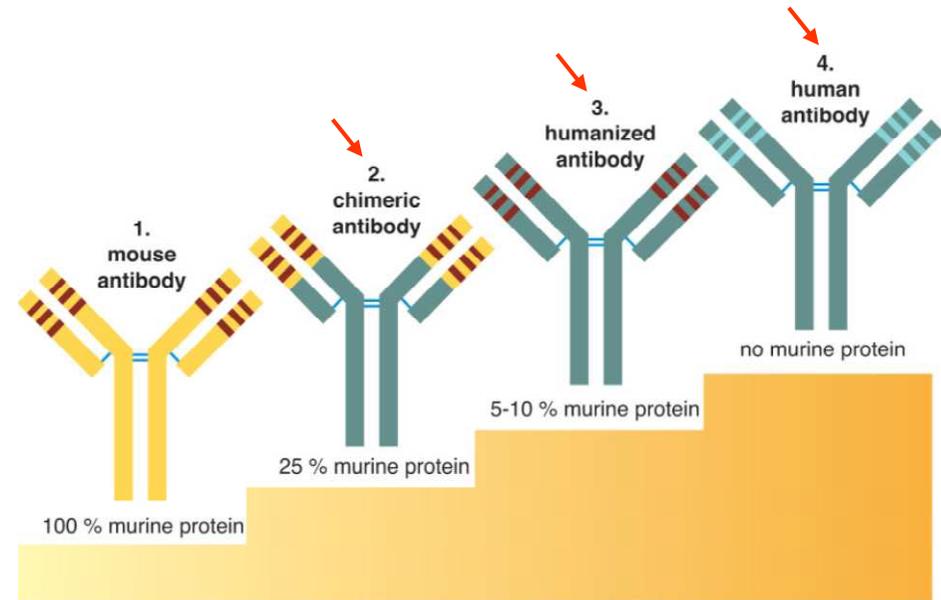
- * **Identica regione legante l'antigene**



- Gli MAb rappresentano il segmento del mercato dei farmaci biotecnologici **a più veloce crescita**
 - * circa \$30 miliardi nel 2010
- Attualmente, più di 20 MAb terapeutici sono disponibili sul mercato ed almeno 500 terapie basate su MAb sono in sviluppo

I vari tipi di MAb e la loro nomenclatura

- ❖ **ximab** = MAb chimerico
(es. inflix**x**imab, ritux**x**imab, abcix**x**imab, cetux**x**imab)
- ❖ **zumab** = MAb umanizzato
(es. certoliz**z**umab, efaliz**z**umab, trastuz**z**umab, gemtuz**z**umab, omaliz**z**umab, dacliz**z**umab, bevacizumab)
- ❖ **umab** = MAb umano
(es. adalim**u**mab, belim**u**mab, canakim**u**mab, denos**u**mab, ipilim**u**mab)



MAb per il trattamento di patologie infiammatorie/immuno-mediate

Nome del MAb	Specialità medicinale	Antigene/ Bersaglio	Principali usi clinici
Adalimumab	Humira®, Abbott	TNF- α	AR, artrite psoriasica, morbo di Crohn
Efalizumab	Raptiva®, Serono	CD11a ¹	Psoriasi moderata-grave
Infliximab	Remicade®, Schering Plough	TNF- α	AR, artrite psoriasica, psoriasi, morbo di Crohn, colite ulcerativa, spondilite anchilosante
Natalizumab²	Tysabri®, Biogen Dompè	Integrina α 4 β 1 (VLA-4)	Sclerosi multipla, morbo di Crohn
Omalizumab	Xolair®, Novartis	IgE circolanti	Asma allergica (pazienti adolescenti e adulti)

AR, artrite reumatoide

¹CD11a, subunità dell'antigene-1 funzione-associato dei linfociti T (LFA-1), sui linfociti T.

²Impedisce l'adesione e la migrazione linfocitaria dal letto vascolare alla sede di infiammazione.

MAB per il trattamento di patologie neoplastiche

Nome del MAb	Specialità medicinale	Antigene/Bersaglio	Principali usi clinici
Alemtuzumab	Mabcampath®, Bayer	CD52 sui leucociti	Leucemia mieloide cronica
Bevacizumab	Avastin®, Roche	VEGF (azione anti-angiogenica)	Carcinoma metastatico del colon/retto, carcinoma renale, cancro polmonare non a piccole cellule, maculopatia degenerativa essudativa, glaucoma neovascolare
Cetuximab	Erbix®, Merck	Recettore HER1 dell'EGF	Carcinoma metastatico del colon/retto, tumori di testa e collo, tumore mammella, tumore polmonare non a piccole cellule
Ibritumomab tiuxetano (MAb anti-CD20 legato al radionuclide Y90)	Zevalin®, Bayer	CD20 (espressa sulla maggior parte delle cellule B nei linfomi non-Hodgkin)	Radio-immunoterapia di linfoma non-Hodgkin follicolare a cellule B CD20-positivo (pazienti adulti ricaduti o refrattari a rituximab)
Rituximab	Mabthera®, Roche	CD20 sulle cellule B	Linfomi non-Hodgkin a cellule B CD20-positivo, leucemia linfocitica cronica, vasculiti, AR, anemia emolitica autoimmune, porpora trombotica idiopatica
Trastuzumab	Herceptin®, Roche	Recettore HER2 dell'EGF	Carcinoma mammario metastatico

AR, artrite reumatoide; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare; EGF, fattore di crescita epidermico

MAb per il trattamento di patologie varie

Nome del MAb	Specialità medicinale	Antigene/Bersaglio	Principali usi clinici
Abciximab	ReoPro®, Eli Lilly	Recettore della integrina (GPIIb/IIIa)	Come antiaggregante piastrinico, per prevenire la coagulazione nell'angioplastica coronarica
Eculizumab	Soliris®, Alexion Pharma	C5 (proteina del complemento)	Emoglobinuria parossistica notturna
Palivizumab	Synagis®, Abbott	Proteina F del virus respiratorio sinciziale (RSV)	Prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS) in bambini ad alto rischio di malattia VRS
Ranibizumab	Lucentis®, Novartis	VEGF	Degenerazione maculare neovascolare essudativa correlata all'età
Tecnezio-99MTC-Sulesomab (MAb legato al radionuclide tecnezio)	Leukoscan®, Immunomedics GmbH	NCA90 sui granulociti	Determinazione della presenza di infezioni (osteomielite) nelle ossa lunghe

VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare

Specialità medicinale

E' il nome di fantasia con il quale le industrie farmaceutiche mettono in commercio un farmaco. Una specialità medicinale è costituita dal farmaco o principio attivo e da eccipienti (sostanze solide o semisolidi quali vaselina, amido, ecc.) o veicoli (sostanze liquide, quali acqua, olio, alcool, ecc.)

Esempio: il VALIUM® (specialità medicinale) in capsule contiene DIAZEPAM (principio attivo) + amido, talco, lattosio (eccipienti)

Una specialità medicinale può essere presente sul mercato sotto forma di diverse confezioni che differiscono tra loro o per la forma farmaceutica (compresse, supposte, sciroppo, iniezioni, ecc.) e/o per il dosaggio

Esempio: il TENORMIN® (atenololo, beta-bloccante, antiaritmico)

- Compresse da 100 mg
- Fiale per somm. endovenosa 2 mg/ml

Uno stesso farmaco (principio attivo) può essere contenuto in più specialità medicinali, che possono essere identiche tra di loro o differire per dosaggio e/o formulazione

Esempi

AMOXICILLINA + ACIDO CLAVULANICO:

Abba, Abioclav, Acadimox, Aklav, Anival, Augmentin, Aveggio, Clavomed, Clavulin, Euticlavir, Homer, Klavux, Kruxade, Mondex, Neoduplamox, Puriclav, Xinamod

NITROGLICERINA:

Adesitrin, Deponit, Dermatrans, Epinitril, Keritrina, Minitran, Natrispray, Nitraket, Nitrocor, Nitroderm, Nitro-Dur, Nitrosylon, Top-Nitro, Triniplas, Trinitrina, Venitrin

Farmaci antiinfiammatori (principi attivi)

Indometacina

Diclofenac

Ketorolac

Aceclofenac

Piroxicam

Tenoxicam

Lornoxicam

Meloxicam

Celecoxib

Etoricoxib

Parecoxib

Ibuprofene

Naproxene

Ketoprofene

Flurbiprofen

Dexibuprofene

Dexketoprofene

Acido tiaprofenico

Nimesulide

Nabumetone

Acido niflumico

Acido mefenamico

Farmaci antiinfiammatori (principi attivi)

Indometacina

Diclofenac

Ketorolac

Aceclofenac

Piroxicam

Tenoxicam

Lornoxicam

Meloxicam

Celecoxib

Etoricoxib

Parecoxib

Ibuprofene

Naproxene

Ketoprofene

Flurbiprofen

Dexibuprofene

Dexketoprofene

Acido tiaprofenico

Nimesulide

Nabumetone

Acido niflumico

Acido mefenamico

Diclofenac (nero: specialità uso sistemico; blu: uso topico)

Algosenac

Dealgic

Deflamat

Diclofan

Dicloremium

Eminocs

Fenadol

Fender

Flogofenac retard

Novapirina

Voltadvance

Voltaren

Voltifast

Dicloabak

Dicloocular

Dicloral

Dicloftil

Dicloremium

Diclotears

Dolaut

Dolhexal

Doroxan

Dropflam

Flector

Itami

Itamidol

Leviogel

Momenlocaldol

Pennsaid

Traulen

Voltadol

Voltaigal

Voltaren Emugel

Voltaren Ofta

Diclofenac (nero: specialità uso sistemico; blu: uso topico)

Algosenac

Dealgic

Deflamat

Diclofan

Dicloremium

Eminocs

Fenadol

Fender

Flogofenac retard

Novapirina

Voltadvance

Voltaren

Voltifast

Dicloabak

Dicloocular

Dicloral

Dicloftil

Dicloremium

Diclotears

Dolaut

Dolhexal

Doroxan

Dropflam

Flector

Itami

Itamidol

Leviogel

Momenlocaldol

Pennsaid

Traulen

Voltadol

Voltaigal

Voltaren Emugel

Voltaren Ofta

CONFEZIONI DI VOLTAREN SISTEMICO

-50 mg 30 cpr gastroresistenti

-50 mg 10 cpr solubili

-75 mg 30 cpr ril. prol.

-100 mg 21 cpr ril. prol.

-100 mg 10 supposte

- Fiale iniezioni im 75 mg/3ml

Voltaren® 50 mg
compresse gastroresistenti

M01AB05

diclofenac sodico

 **NOVARTIS**

30 compresse
gastroresistenti

Voltaren® 100 mg
compresse a rilascio
prolungato

M01AB05

diclofenac sodico

 **NOVARTIS**

21 compresse
a rilascio prolungato

Voltaren®
75 mg/3 ml

soluzione iniettabile
per uso intramuscolare

M01AB05 **diclofenac
sodico**

 **NOVARTIS**

Per iniezione
intragluteale

Fiale ad apertura predeterminata,
le istruzioni sono riportate
sul foglio illustrativo.

5 fiale



Farmaci con lo **stesso** principio attivo, alla **stessa** dose e con la **stessa** forma farmaceutica sono da considerarsi sostanzialmente uguali



Confezioni identiche di Nimesulide
unica differenza nome e talora eccipienti



Aulin	30 bustine 100 mg
Domes	30 bustine 100 mg
Efridol	30 bustine 100 mg
Isodol	30 bustine 100 mg
Ledoren	30 bustine 100 mg
Mesulid	30 bustine 100 mg

Le specialità medicinali possono essere **MONOCOMPOSTE**, cioè contenere un solo principio attivo o **POLICOMPOSTE**, cioè contenere più di un principio attivo. Queste ultime sono anche dette di **ASSOCIAZIONE**

Esempi di specialità policomposte:

BACTRIM (specialità medicinale) contiene due principi attivi con attività antibatterica: sulfametoxazolo + trimetoprim

RIFATER (specialità medicinale) contiene tre principi attivi con attività antitubercolare: isoniazide + pirazinamide + rifampicina

BLOPRESID (specialità medicinale) contiene due principi attivi con attività antiipertensiva: candesartan cilexetil + idroclorotiazide

Specialità monocomposta →



Specialità policomposta →



Con il termine di farmaci generici si intendono i principi attivi commercializzati con la loro denominazione comune internazionale (DCI) o con la denominazione scientifica seguita dal nome del produttore.

Esempi:

AMOXICILLINA ABC (DCI + nome produttore)

NIMESULIDE DOROM (DCI + nome del produttore).

Definizione OMS:

Generico è un medicinale intercambiabile con il prodotto originatore* che viene messo in commercio dopo che sono scaduti il brevetto e il certificato complementare di protezione del farmaco originale.

****per essere intercambiabile deve essere bioequivalente***

Legge n. 425 del 8 agosto 1996

Art. 1 comma 3

Il medicinale generico è un medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da certificato protettivo complementare, identificato dalla denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'AIC, che sia **bioequivalente** rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche.

Bioequivalenza

Due medicinali si definiscono bioequivalenti se contengono lo stesso principio attivo e, se dopo la somministrazione della stessa dose in identiche condizioni, i loro profili di concentrazione/tempo (biodisponibilità) sono così simili da non comportare differenze significative in termini di efficacia e sicurezza.

Gli studi di bioequivalenza si basano sulla **biodisponibilità**.

Gli studi di bioequivalenza sono basati sul confronto di parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità:

- **concentrazione plasmatica massima (C_{max})**
- **tempo necessario per raggiungerla (T_{max})**
- **area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo (AUC).**

BIOEQUIVALENZA

Comunità scientifica concorde nel sostenere che **due farmaci sono bioequivalenti** quando le **differenze** riscontrate dal confronto della loro **biodisponibilità** non superano il **limite** prefissato di **+/- 20%**

che equivale **all'intervallo 0,8 - 1,25** su scala logaritmica, se si considera il **rapporto tra la media di AUC o Cmax***

Variabilità intra e inter- individuale:

medesima formulazione somministrata ad uno stesso soggetto in diversi momenti o a soggetti diversi determineranno biodisponibilità differenti che oscillano di norma nell'intervallo indicato

* Per i farmaci a stretto range terapeutico le linee guida EMA prevedono un intervallo di accettazione della bioequivalenza compreso tra 0,90 -1,11

MODALITA' DI PRESCRIZIONE E DISPENSAZIONE DEI GENERICI

***Il medico** nel prescrivere i medicinali può apporre sulla ricetta un'adeguata indicazione che vieta al farmacista di sostituire il farmaco prescritto con un medicinale uguale avente prezzo più basso.*

***Il farmacista** in assenza dell'indicazione “non sostituibile”, dopo aver informato l'assistito, consegna un prodotto avente il prezzo più basso tra quelli disponibili nel normale ciclo distributivo regionale.*

*Qualora dalla ricetta si evidenzi che il farmaco è “non sostituibile” o l'assistito non accetti la sostituzione proposta dal farmacista, **la differenza tra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco prescritto è a carico dell'assistito.***

(Art.7,c.2,3,4 L.405/01)

Risparmi derivanti dalle scadenze brevettuali

Anno 2008

Principio attivo	Data di scadenza brevettuale	Riduzione prezzo	Risparmi (ml €)
AMLODIPINA	01/01/2008	50%	125,78
RAMIPRIL	01/01/2008	47%	91,68
OMEPRAZOLO	01/01/2008	50%	89,19
CLARITROMICINA	01/01/2008	42% - 47%	70,04
PRAVASTATINA	01/01/2008	45%	52,08
RAMIPRIL/IDROCLOROTIAZIDE	01/01/2008	43%	38,63
BICALUTAMIDE	08/07/2008	45%	21,23
ALFUZOSINA	04/10/2008	45%	9,24
FLUVASTATINA	01/08/2008	40%	4,12
VENLAFAXINA	07/12/2008	40%	2,57
CEFUROXIMA	17/05/2008	28%	1,65
ONDANSETRON	01/11/2008	35%	1,18
SUMATRIPTAN	12/12/2008	40%	0,91
Totale			508,30

Il mercato dei farmaci equivalenti in Europa

	% volumi su tot. mercato farmaceutico	% valori su tot. mercato farmaceutico
OLANDA	47,7	21,4
UK	39,2	17,9
DANIMARCA	37,9	13,4
GERMANIA	32,7	19,0
FRANCIA	11,7	5,9
SPAGNA	7,0	4,5
PORTOGALLO	4,0	6,2
ITALIA	3,3	1,7

Definizione EMA: biosimilari



Simile ma non identico



- ❖ **Le versioni generiche dei prodotti biotecnologici non più protetti da brevetto sono denominate biosimilari**
 - Sono cioè una nuova versione di un farmaco biotecnologico esistente, che usa lo **stesso meccanismo d'azione** ed ha le **stesse indicazioni terapeutiche** del farmaco originatore

Perchè *biosimilari* e non *bioequivalenti*

- La **variabilità** che caratterizza le varie fasi del **processo di biosintesi** e l'**elevata complessità strutturale** dei prodotti biotecnologici rendono **molto difficili**:
 - La **riproducibilità** del prodotto
 - La **dimostrazione**, attraverso i metodi utilizzati per i farmaci chimici, che un biosimilare sia **biologicamente** e **funzionalmente equivalente** all'originatore

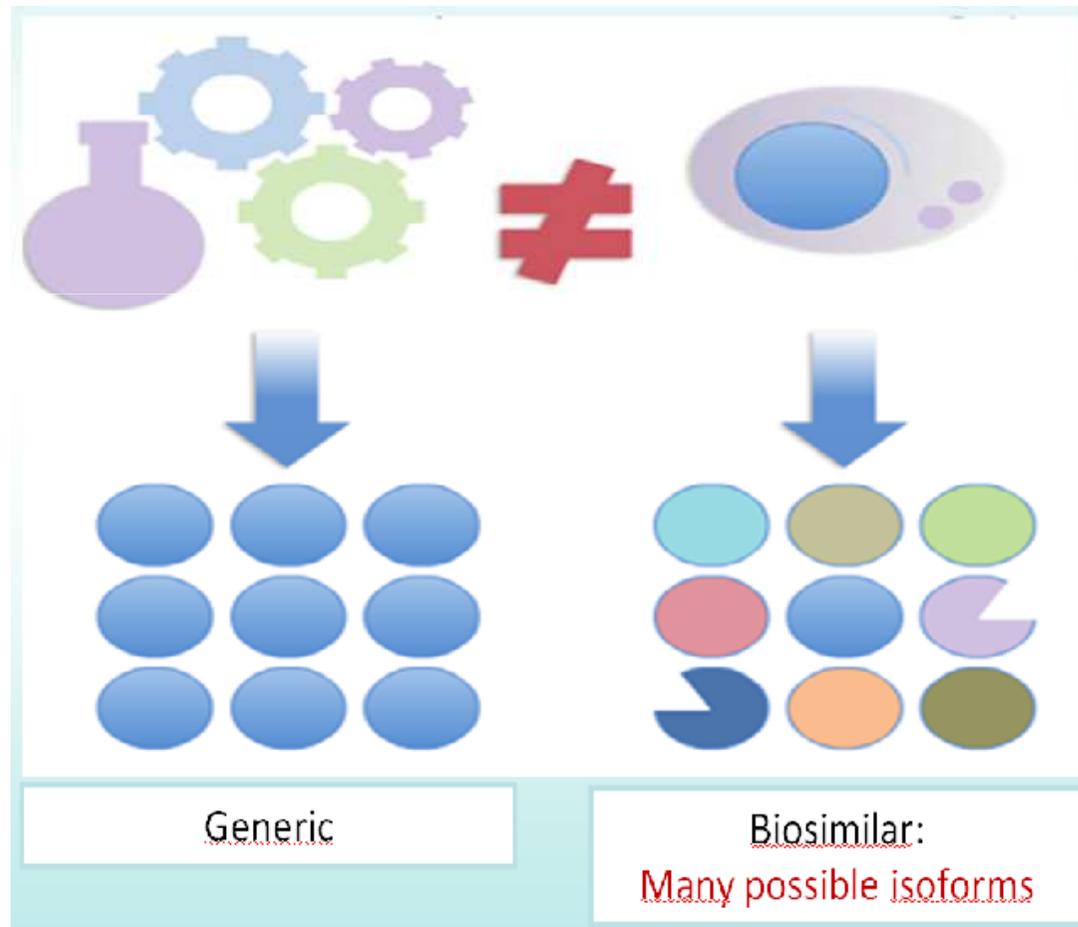


Copie esatte sono impossibili

Biologic manufacturing process: Source of variability

Chemical drugs

Biologic products



***Anche cambiamenti minimi possono comportare
un aumento dei rischi***

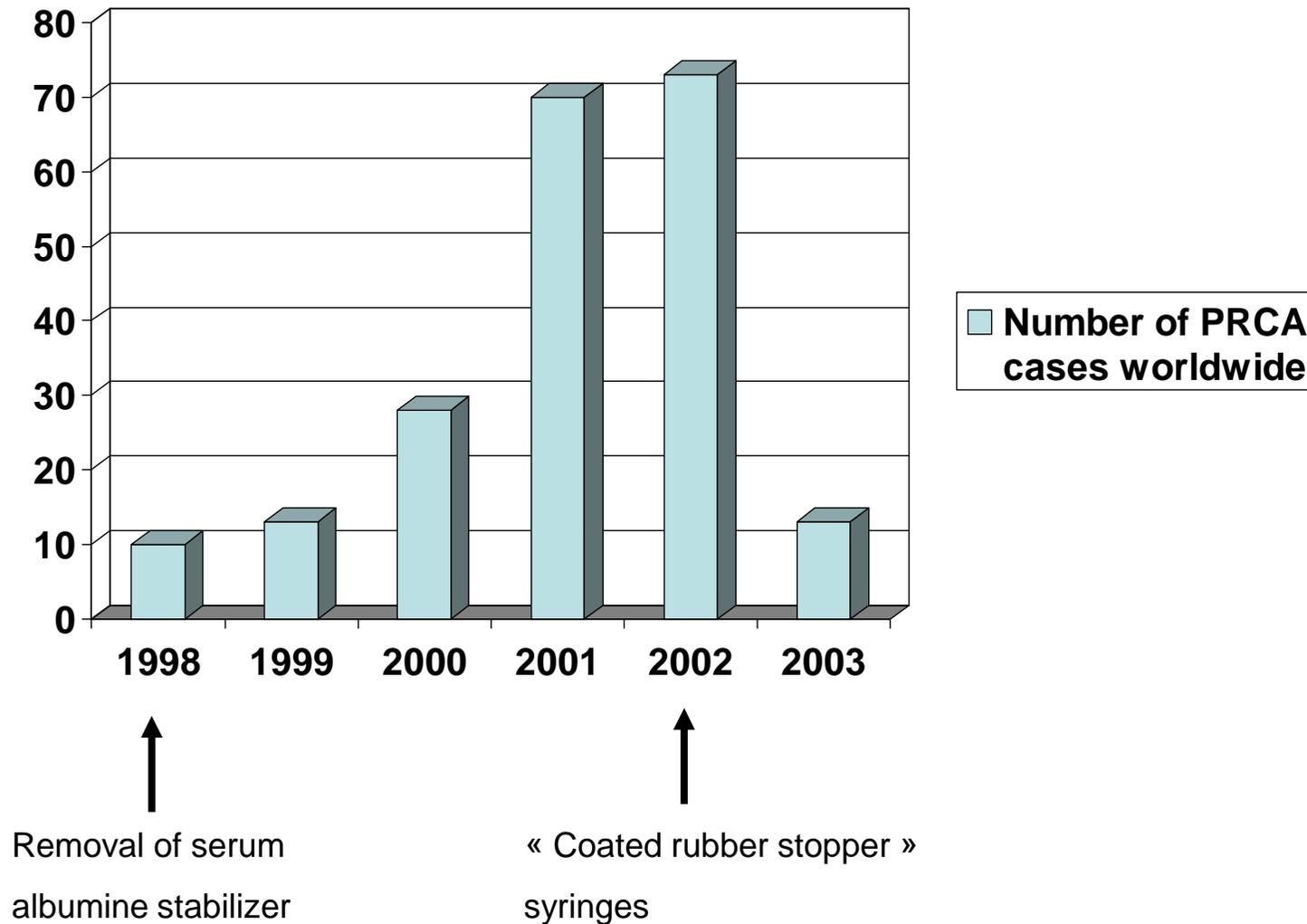


UN ESEMPIO:

L'epoietina alfa (EPREX[®]) può provocare Pure Red Cell Aplasia (PRCA)

- Una riformulazione del prodotto nel 1998 (con modifica dello stabilizzatore) ha portato ad un'augmentata incidenza di PRCA dovuta ad aumento della risposta immune

Gli effetti delle variazioni nella formulazione dell'epoietina



Aspetti regolatori per i biosimilari: Europa (EMA)

- ❖ I biosimilari sono valutati tramite **procedura centralizzata**, basata su di una robusta dimostrazione di **comparabilità** del biosimilare **con un prodotto esistente già approvato**
 - Devono essere forniti **dati aggiuntivi**, in particolare il **profilo tossicologico e clinico** (Dir. 2003/63/EC, Ann. I, P. II)

- ❖ L'**EMA** ha pubblicato **linee guida** per alcuni **prodotti biosimilari specifici** (allegati alla Linea guida generale sugli aspetti non-clinici e clinici)
 - **Somatropina** (CHMP/BMWP/94528/2005)
 - **G-CSF** (CHMP/BMWP/31329/2005)
 - **Insulina** (CHMP/BMWP/32775/2005)
 - **Eritropoietina** (CHMP/BMWP/94526/2005)

La legislazione sui biosimilari in Italia

Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006
Recepimento delle Direttive 2001/83/CE e 2003/94/CE
Art. 10 comma 7 - Definizione di medicinale biosimilare

*"Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, **il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche** relative a dette condizioni."*

Pronuncia del Consiglio di Stato
sulla sostituibilità dei prodotti biotecnologici

- **L'equivalenza terapeutica non vale per i farmaci biotecnologici**
- La **dimostrazione di bioequivalenza** adottata per i chimici **non è equivalente per i biotecnologici**, che possono contenere impurità destinate a compromettere anche seriamente efficacia e sicurezza del farmaco
- Manca la validazione del risultato terapeutico
- I **bandi di gara non devono menzionare**, per i prodotti biologici e biotecnologici, il **concetto di equivalenza**, ma sono tenuti a **specificare la composizione e le indicazioni terapeutiche** dei prodotti stessi

Sviluppo di un farmaco biosimilare



Lo sviluppo di un prodotto biologico costa in genere 200 milioni di dollar, lo sviluppo di un biosimilare tra i 30 e i 100 milioni di dollari

Comunque si risparmia!

Chemical drugs



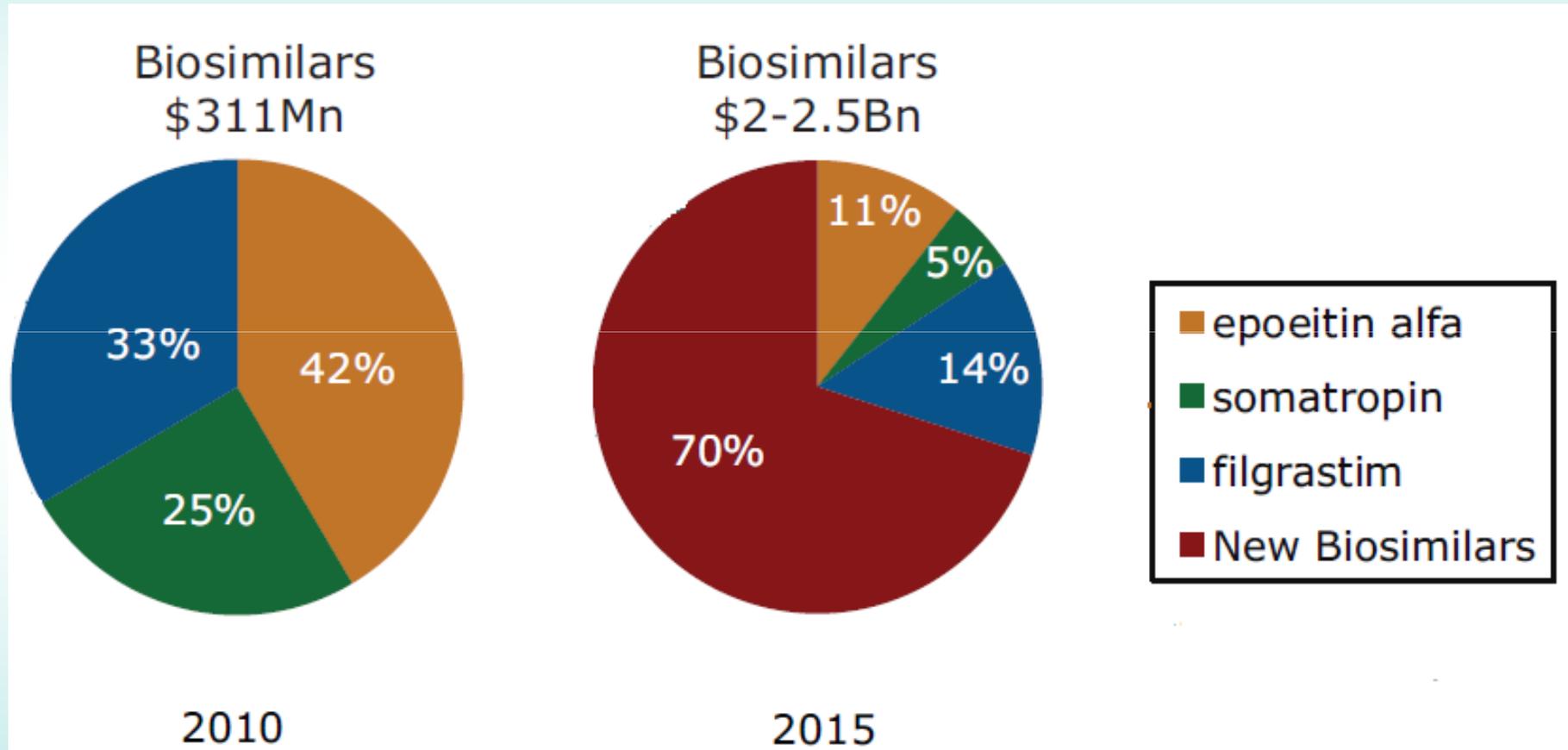
Generics:
(Up to 70% cheaper)

Biological products



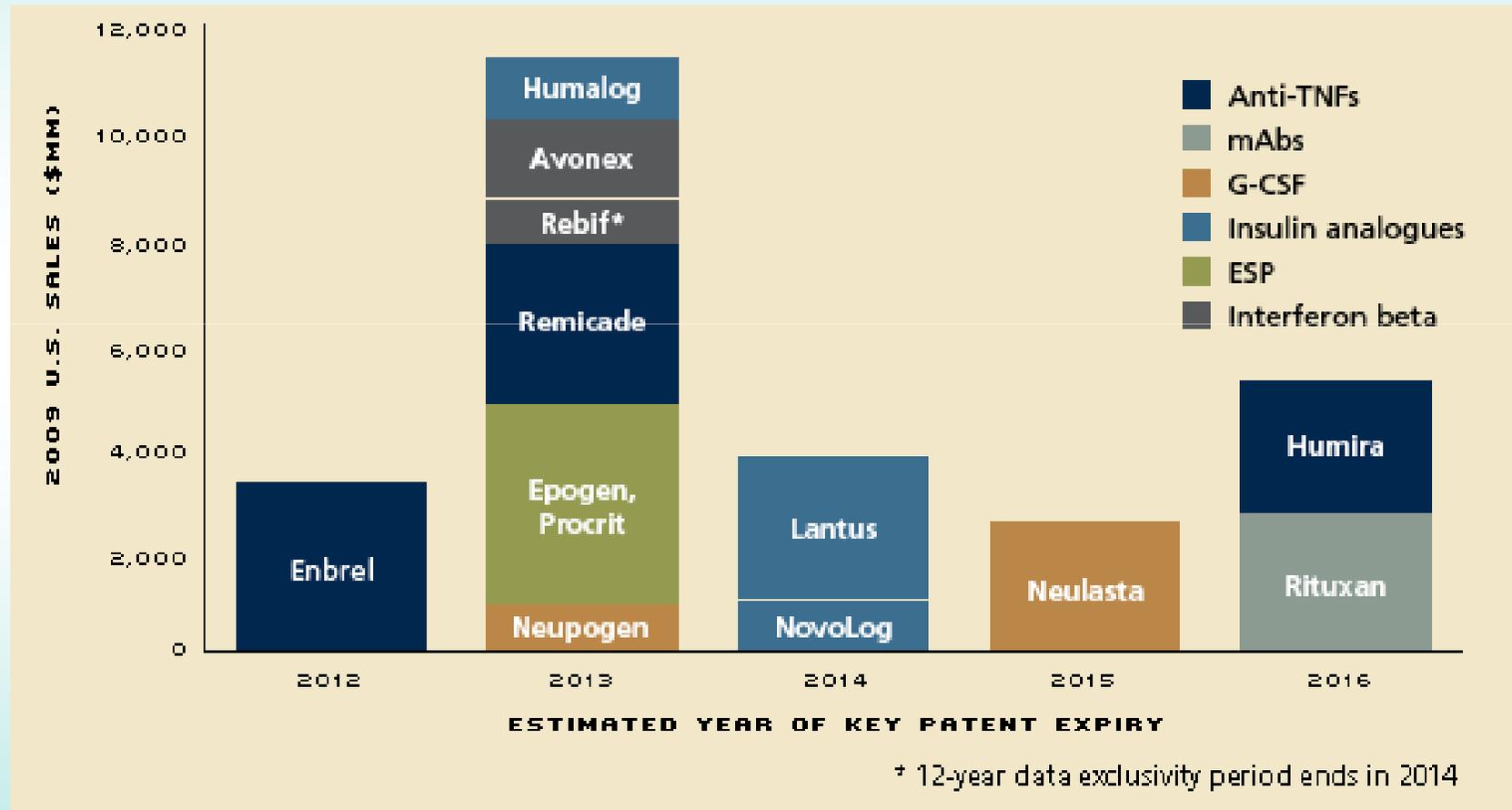
Biosimilars:
WHO: « **could cost 20-25 % less** »

World Biosimilar spendings



Source: IMS

Imminent losing patents



Source: FDA

Confronto tra farmaci equivalenti e biosimilari

	Equivalenti chimici	Biosimilari
Sviluppo del prodotto	Generalmente semplice I prodotti sono chimicamente ben definiti	Persino i farmaci biotecnologici più semplici sono complessi e difficili da caratterizzare
Requisiti per l'approvazione	Prove di bioequivalenza e GMP sono solitamente sufficienti	Sono richiesti studi clinici di fase III , anche se abbreviati (efficacia e sicurezza)
Problemi legali	Spesso complessi e con tempi lunghi per le ditte produttrici	I brevetti sono più complessi e più numerosi L'approvazione è improbabile che porti alla dichiarazione ufficiale di bioequivalenza con il prodotto originatore
Requisiti per la commercializzazione	Solitamente venduti senza marchio, con prova di bioequivalenza sufficiente ad ottenere l'inclusione automatica nelle liste di rimborso (<i>AB rating negli USA</i>)	I prodotti approvati sono venduti come marchi (con un nome commerciale, di fantasia), in competizione con prodotti già in commercio

Sia le specialità medicinali che i farmaci a denominazione generica sono accompagnati da un foglietto illustrativo che contiene:

- la descrizione dei principi attivi e degli eccipienti (o veicoli) da cui è composto;
- l'indicazione della forma farmaceutica, del dosaggio e della via di somministrazione;
- le indicazioni terapeutiche per le quali è autorizzato l'uso;
- le controindicazioni, le avvertenze, le reazioni avverse principali e l'eventuali interazioni con altri farmaci
- Il foglietto illustrativo è una sintesi della scheda tecnica o SPC (Summary Product Characteristics)

Non sempre quanto riportato nei foglietti illustrativi è sufficientemente chiaro e/o veritiero (soprattutto questo avveniva in un recente passato); per questo i foglietti illustrativi vengono anche chiamati "bugiardini"

La credibilità della brochure

studio tedesco recensito sul BMJ

- 43 MMG hanno raccolto 175 brochure su 520 farmaci
- 15% delle brochure non avevano bibliografia
- 22% citava referenze inesistenti
- 57% citavano studi originali ma ne alteravano i risultati
- 58% dava immagine distorta del farmaco in esame
- Solo il 6% faceva affermazioni corrette sostenute da referenze rintracciabili



L'arte di servirsi dei medicinali per guarire le malattie è antica quanto l'umanità. Ippocrate nel *De Veterum medicina* scrive che: "*ipsa necessitas coegit medicinam inquirere ac invenire*".

In alcuni insediamenti preistorici, Parma, Varese, Moosseedorf, si sono rinvenuti i semi di *Sambucus nigra* e di *Sambucus ebulus*, che forse venivano utilizzati dall'uomo primitivo come medicinali. Così come sono stati rinvenuti semi del *Papaver somniferum*.

Nelle palafitte di Casale, in quelle di Bourget, che risalgono all'epoca del bronzo, si sono trovati i semi delle prugne (*Prunus spinosa*) con i quali molto probabilmente venivano preparate quelle stesse pozioni e tisane medicamentose che nel medioevo Santa Ildergarda ricorda nel suo ricettario.

Nelle palafitte di Lagozza ed in quelle di Robenhausen si sono rinvenuti i semi del *Chenopodium*, noto come purgante.



Dalla necessità terapeutica al consumismo farmacologico



Con l'avvento dell'industria farmaceutica i farmaci sono progressivamente diventati dei beni di consumo al pari di altri prodotti industriali. Una propaganda sempre più spinta, al limite del lecito, a portato ad un iperconsumo di farmaci, che vengono indicati come soluzione per qualsiasi problema (dalla mancanza di memoria all' aumento della performance...).

Il numero di farmaci in commercio è elevato e non sempre i dati sulla loro efficacia sono supportati da evidenze scientifiche. L'altra faccia del problema è rappresentata dalla diseguaglianza nella disponibilità dei farmaci a livello mondiale (differenza tra i Paesi ricchi e quelli poveri).

Fatturato farmaceutico totale nel 2009

(valori ex factory)

	Fatturato complessivo (milioni di euro)	% sul totale mondiale
Italia	18.540	3,5
Francia	29.110	5,5
Germania	29.128	5,5
Regno Unito	14.227	2,7
Belgio	4.320	0,8
Spagna	16.200	3,0
USA	215.624	40,5
Giappone	57.342	10,8
Totale mondiale	532.718	100,0

Nota: vendite nel canale retail e non retail

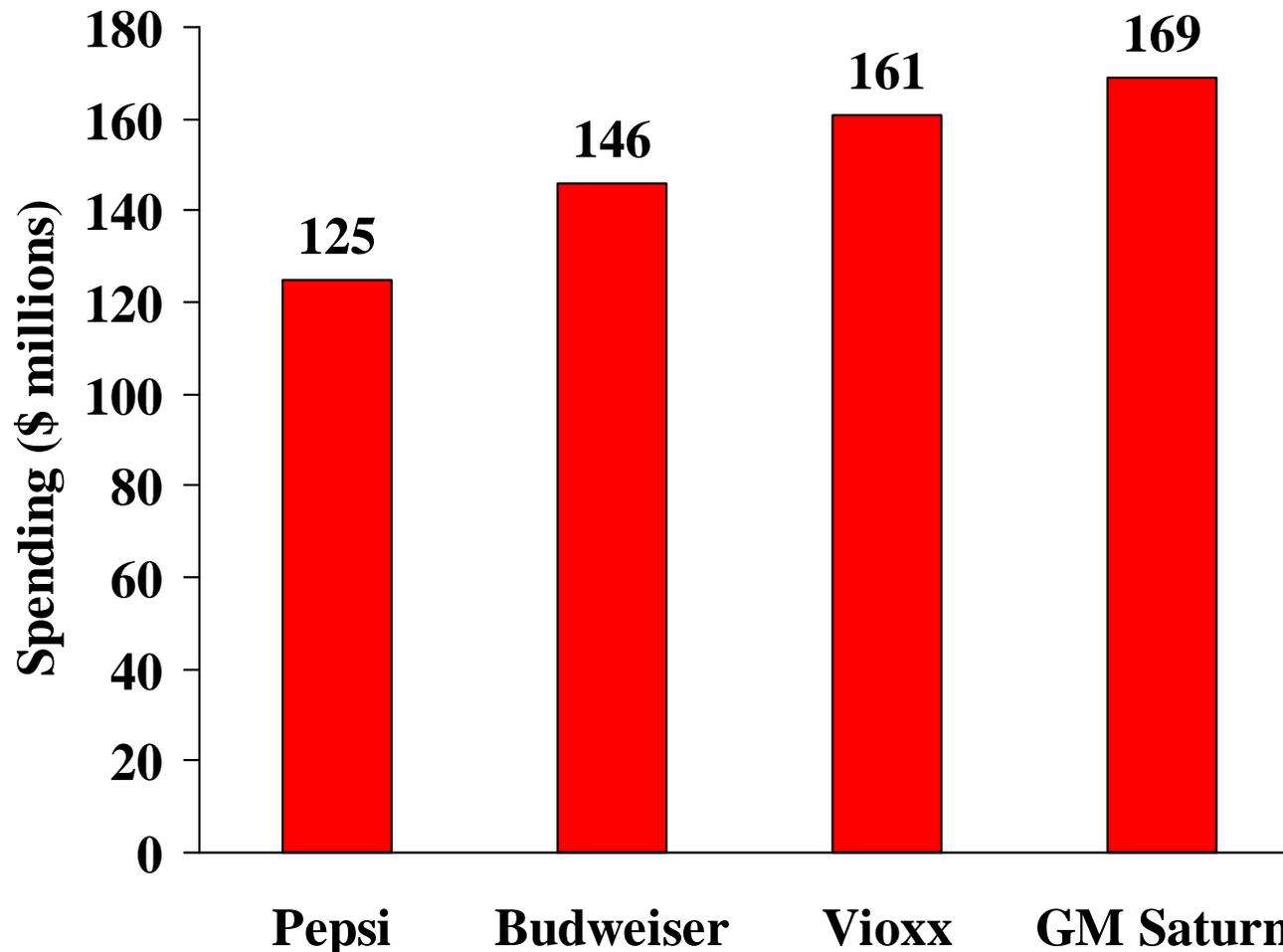
Fonte: IMS

Fonte Farindustria

L'industria del farmaco e l'informazione indipendente

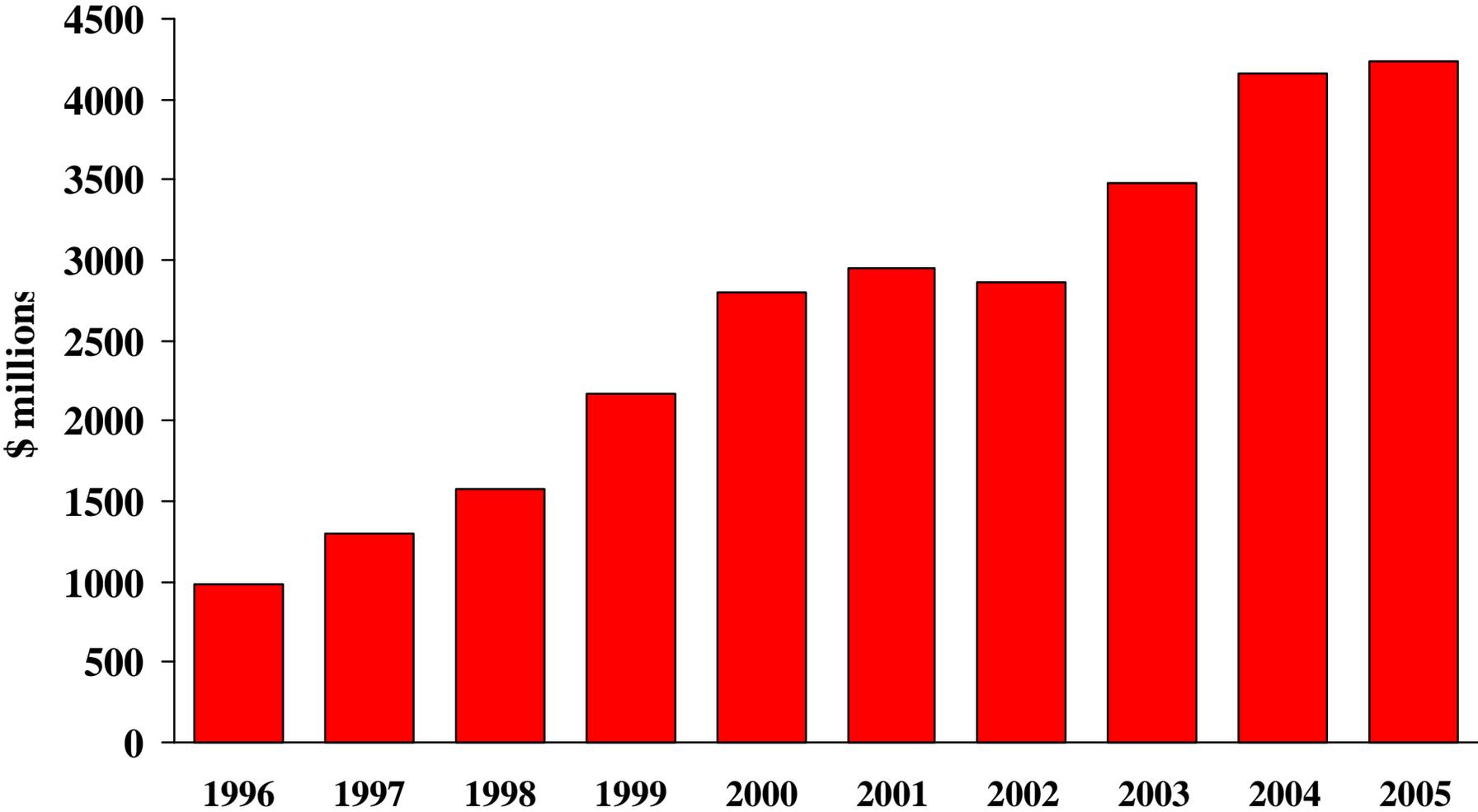
- L'industria farmaceutica è segnalata tutti gli anni dalla rivista Fortune tra le industrie che generano maggior profitto
- L'industria farmaceutica investe il 18% degli introiti in ricerca e il 35% in attività di promozione e marketing
- In UK, il paese più impegnato in tal senso, il rapporto tra la spesa di promozione dell'industria e quella del NHS è di 50 ad 1

Direct to consumer advertising spending in the U.S., 2000



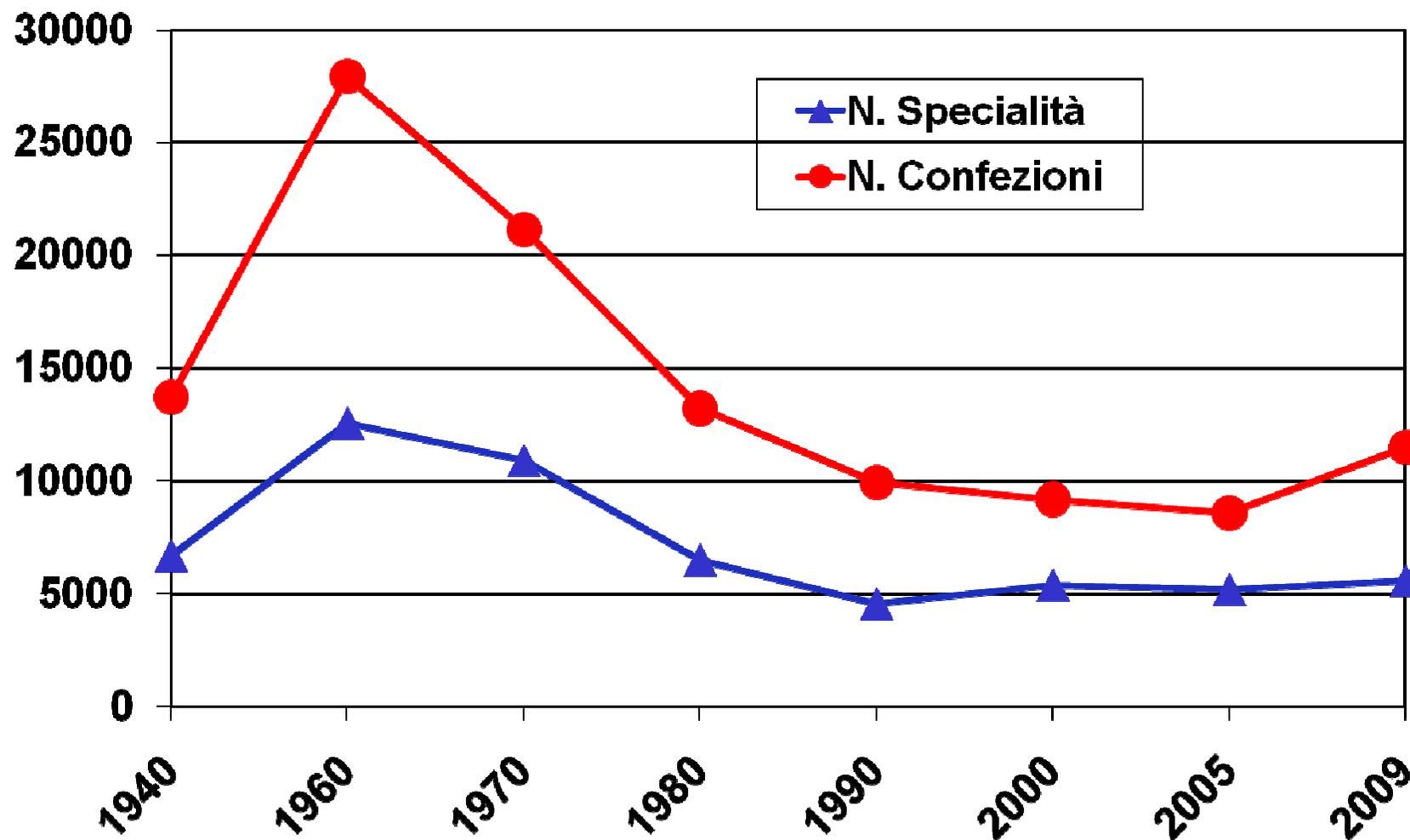
Source: NIHCM, 2001

Annual Spending on Direct-to-Consumer Advertising in US

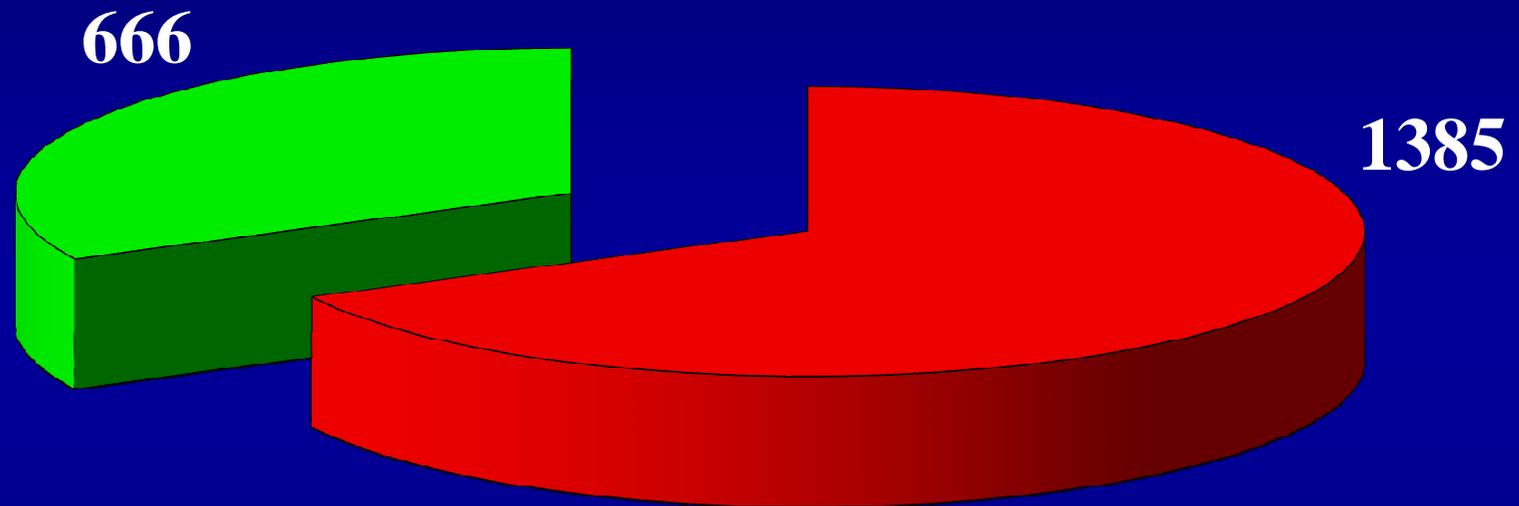


Source: NEJM 2007 357:673-681

Andamento del mercato farmaceutico italiano



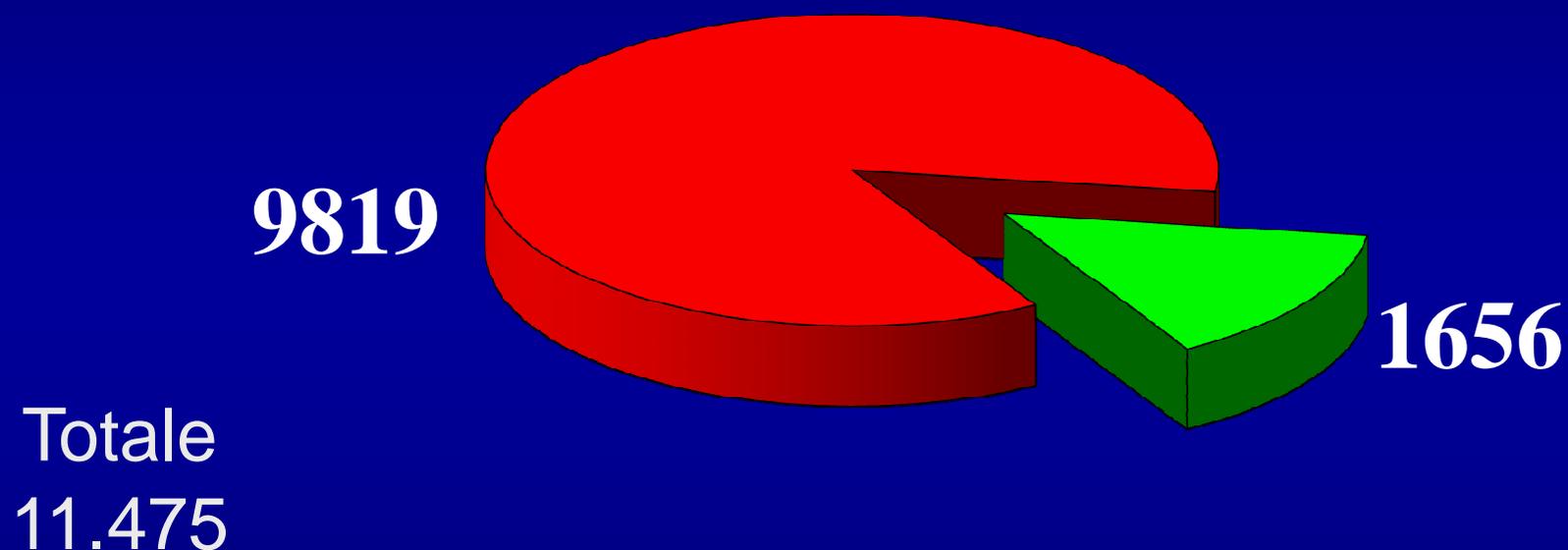
N. di sostanze medicinali in commercio in Italia nel 2009



■ Sostanze medicinali singole

■ Associazioni di sostanze medicinali

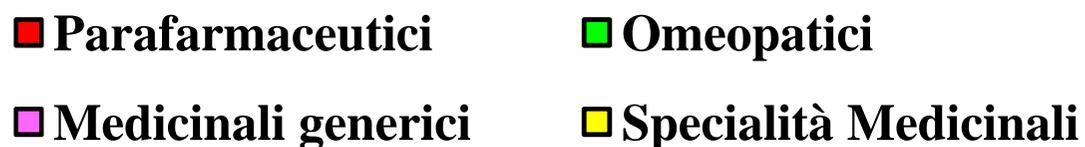
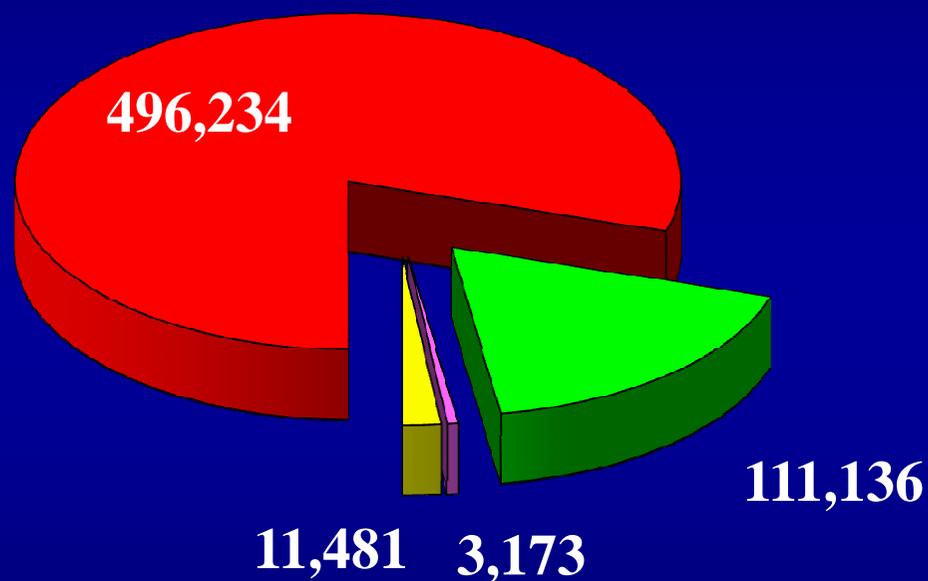
N. di confezioni di specialità medicinali in commercio in Italia nel 2009



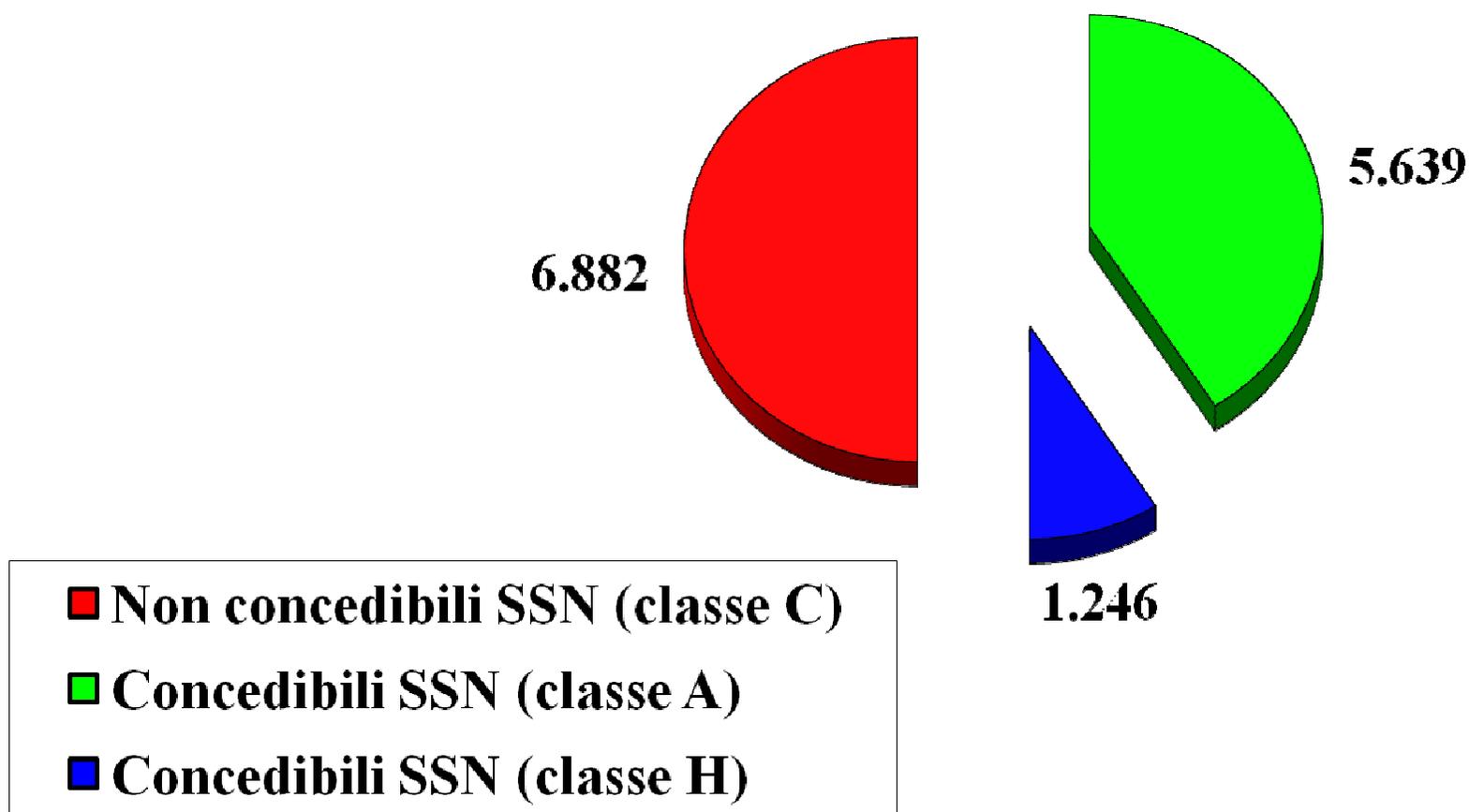
■ Confezioni monocomposte

■ Confezioni policomposte

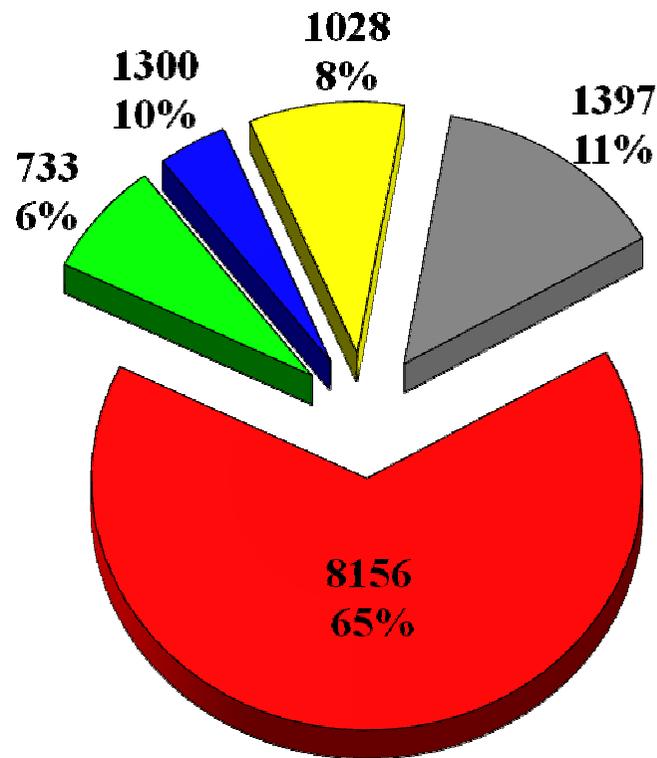
Medicinali e parafarmaceutici confezioni in commercio in Italia nel 2009



Ripartizione dei medicinali in Italia nel 2009 secondo la classificazione del SSN



Ripartizione dei medicinali in Italia nel 2009 secondo le modalità di vendita



■ Ricetta medica ripetibile (RR, RRL)

■ Ricetta medica non ripetibile (RNR, RNRL)

■ Senza ricetta medica (SOP)

■ Medicinali di automedicazione (OTC)

■ Farmaci da ambiente ospedaliero o specialistico (OSP, USPL)

OTC= Over the Counter (letteralmente “sopra il bancone”) è l’espressione inglese per i farmaci da banco vendibili senza prescrizione medica, sono i tipici farmaci da automedicazione;

SOP= Senza Obbligo Prescrizione. La differenza con gli OTC è unicamente dovuta al fatto che per i SOP non si può fare la pubblicità

ATC

Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica

Nasce ai primi anni '70 in seguito all'attività del Norwegian Medicinal Depot (NMD) che contestualmente, allo scopo di avere una standardizzazione della misura del consumo, introdusse anche la DDD (Defined Daily Dose)

Il Nordic Council on Medicines, fondato nel 1975 per il coordinamento tra i paesi scandinavi (Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia e Svezia), collaborò con il NMD nello sviluppo del sistema ATC/DDD, pubblicando la prima codifica nel 1976.

Nel 1981 l'OMS raccomanda l'uso di questa codifica per gli studi di farmacoutilizzazione e crea l'anno seguente un ente responsabile della preparazione e della diffusione della codifica, il WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. L'ente ha sede presso il Norwegian Medicinal Depot (NMD) che ha una grande esperienza nell'uso di tale metodo, ed è finanziato dal governo norvegese.

ATC

Codice alfanumerico di massimo 7 caratteri

1° LIVELLO - Gruppo Anatomico principale (una lettera)

2° LIVELLO - Gruppo Terapeutico principale (due cifre)

3° LIVELLO - Sottogruppo Terapeutico (una lettera)

4° LIVELLO - Sottogruppo Chimico/Terapeutico (una lettera)

5° LIVELLO - Sottogruppo Chimico (due cifre)

ATC

Primo livello

- A – Apparato gastrointestinale e metabolismo
- B – sangue ed organi emopoietici
- C – Sistema cardiovascolare
- D – Dermatologici
- G – Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali
- H – Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali
- J – Antimicrobici generali per uso sistemico

ATC

Primo livello

- L – Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
- M – Sistema muscolo-scheletrico
- N – Sistema nervoso
- P – Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti
- R – Sistema respiratorio
- S – Organi di senso
- V - Vari

ATC

esempio

Diazepam - N05BA01

N Sistema Nervoso
05 Psicolettici
B Ansiolitici
A Derivati benzodiazepinici
01 Diazepam
02 Clordiazepossido
03 Medazepam
ecc

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo A - APPARATO GASTROINTESTINALE E METABOLISMO

STOMATOLOGICI (sodio fluoruro, clorexedina, benzidamina)

ANTIACIDI (magnesio idrossido, alluminio ossido, magaldrato)

ANTIULCERA PEPTICA • Antagonisti dei recettori H₂ (ranitidina, famotidina) • Prostaglandine (misoprostolo)
• Inibitori della pompa protonica (omeprazolo, pantoprazolo) • Altri (sucralfato, acido alginico)

ANTIMETEORICI (simeticone)

ANTISPASTICI (scopolamina butilbromuro, trimebutina, otilonio bromuro, tiropramide)

PROCINETICI (metoclopramide, domperidone)

ANTIEMETICI ED ANTINAUSEA (ondansetron, ganisetron)

TERAPIA BILIARE ED EPATICA (acido ursodesossicolico, silimarina, ademetonina)

LASSATIVI • Di contatto (bisacodil, senna, cascara) • Di volume (ispaghula, policarbofil) • Osmotici (magnesio, lattulosio, macrogol) • Clismi (glicerolo, sodio fosfato, docusato sodico)

ANTIDIARROICI (loperamide)

ANTIMICROBICI INTESTINALI (paranomicina, neomicina, miconazolo)

ANTIINFIAMMATORI INTESTINALI (budesonide, sulfasalazina, mesalazina)

FARMACI CONTRO L'OBESITÀ • Ad azione centrale (sibutramina) • Ad azione periferica (orlistat)

DIGESTIVI (enzimi pancreatici, pepsina, betaina)

FARMACI USATI NEL DIABETE • Insuline e analoghi (ad azione rapida, ad azione intermedia, ad azione lenta)
• Ipoglicemizzanti orali (clorpropamide, metformina, glibenclamide, acarbosio)

VITAMINE (A, B₁, B₆, B₁₂, C, D, E)

INTEGRATORI MINERALI (calcio, potassio)

TONICI (arginina, cianocobalamina, levoglutamide)

ANABOLIZZANTI SISTEMICI (nandrolone)

STIMOLANTI DELL'APPETITO (assenzio, rabarbaro)

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo B - SANGUE ED ORGANI EMOPOIETICI

ANTITROMBOTICI

- Anticoagulanti (warfarin, eparina)
- Antiaggreganti piastrinici (ac. acetilsalicilico, ticlopidina)
- Trombolitici (streptochinasi)

ANTIEMORRAGICI (acido tranexamico, vitamina K)

ANTIANEMICI (ferroso solfato bivalente, acido folico, eritropoietina)

SUCCEDANEI DEL SANGUE E SOLUZIONI PERFUSIONALI (albumina, aminoacidi, soluzioni elettrolitiche)

Gruppo C – SISTEMA CARDIOVASCOLARE

GLICOSIDI CARDIACI (digitalici, strofantinici)

ANTIARITMICI (chinidina di classe I, flecainide di classe II, amiodarone di classe III)

STIMOLANTI CARDIACI (dopamina, dobutamina, adrenalina, isoprenalina, noradrenalina)

VASODILATATORI USATI NELLE MALATTIE CARDIACHE (nitrati)

ANTIPERTENSIVI (clonidina, doxazosina, minoxidil)

DIURETICI (idroclorotiazide, clortalidone, indapamide, furosemide, ac. etacrinico, spironolattone)

VASODILATATORI PERIFERICI (buflomedil, pentoxifillina)

VASOPROTETTORI (idrocortisone e lidocaina come antiemorroidali, eparina come antivaricoso)

BETABLOCCANTI (atenololo, metoprololo, labetalolo, carvedilolo)

CALCIOANTAGONISTI (amlodipina, nifedipina, verapamil, diltiazem)

SOSTANZE AD AZIONE SUL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (captopril, enalapril, losartan)

SOSTANZE IPOLIPEMIZZANTI (statine come la simvastatina, e atorvastatina, fibrati come il gemfibrozil)

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo D - DERMATOLOGICI

ANTIMICOTICI PER USO DERMATOLOGICO (econazolo, miconazolo, griseofulvina)

EMOLLIENTI E PROTETTIVI (zinco ossido, acido salicilico e zinco ossido)

PREPARATI PER IL TRATTAMENTO DI FERITE ED ULCERAZIONI (acido ialuronico)

ANTIPRURIGINOSI, INCLUSI ANTISTAMINICI E ANESTETICI (antistaminici come la prometazina, anestetici locali come la lidocaina, antipruriginosi come il levomentolo+ talco)

ANTIPSORIASICI (calcipotriolo, metoxsalene, acitretina)

ANTIBIOTICI PER USO DERMATOLOGICO (clortetraciclina, neomicina)

CORTICOSTEROIDI PREPARAZIONI DERMATOLOGICHE (idrocortisone, betametasone, desametasone)

ANTISETTICI E DISINFETTANTI (clorexidina, povidone-iodio, benzalconio cloruro)

ANTIACNE (ictammolo, benzoile perossido idrato, isotretinoina)

Gruppo G - SISTEMA GENITO-URINARIO ED ORMONI SESSUALI

ANTIMICROBICI ED ANTISETTICI GINECOLOGICI (metronidazolo, econazolo, povidone-iodio)

OXITOCICI (ergometrina, dinoprostone)

TOCOLITICI (ritodrina)

INIBITORI DELLA PROLATTINA (bromocriptina)

CONTRACCETTIVI ORMONALI SISTEMICI (levonorgestrel ed etinilestradiolo, gestodene ed etinilestradiolo, desogestrel ed etinilestradiolo)

ANDROGENI (testosterone)

ESTROGENI (estradiolo, etinilestradiolo)

PROGESTINICI (medrossiprogesterone, progesterone)

GONADOTROPINE ED ALTRI STIMOLANTI L'OVULAZIONE (gonadotropina corionica, follitropina alfa e beta)

UROLOGICI • Antispastici urinari (flavoxato, oxibutinina) • Solventi dei calcoli biliari (kalinacitrato) • Farmaci usati nelle disfunzioni dell'erezione (sildenafil, alprostadil) • Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna (terazosina, finasteride)

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo H - PREPARATI ORMONALI SISTEMICI ESCLUSI ORMONI SESSUALI

ORMONI IPOFISARI, IPOTALAMICI ED ANALOGHI (ormoni ipofisari come la ACTH-adrenocorticotropina, e la vasopressina, ormoni ipotalamici come la somatostatina)

CORTICOSTEROIDI SISTEMICI (mineralcorticoidi come il desossicortone, ed i glucocorticoidi come il cortisone ed il betametasona)

TERAPIA TIROIDEA • Preparati tiroidei (levotiroxina sodica) • Preparati antitiroidei (tiamazolo)

• Terapia iodica (iodiocaseina+tiamina)

ORMONI PANCREATICI (glucagone)

CALCIO-OMEOSTATICI (calcitonina)

Gruppo J - ANTIMICROBICI GENERALI PER USO SISTEMICO

ANTIBATTERICI (classi di farmaci: tetracicline, penicilline, cefalosporine, sulfamidici, macrolidi, antibiotici aminoglicosidici, fluoroquinoloni, antibiotici glicopeptidici)

ANTIMICOBATTERICI (isoniazide, rifampicina)

ANTIVIRALI (aciclovir, zidovudina)

SIERI IMMUNI ED IMMUNOGLOBULINE (come sieri il siero antiviperale Pur.Nism, e come immunoglobuline le Ig-gamma, le IGM, antitetanica, ecc.)

VACCINI

• Batterici (vaccini dell'*Hemophilus influenzae* tipo B, vaccino meningococcico tetravalente, vaccino difterico-tetanico-pertosse)

• Virali (vaccino dell'influenza, dell'epatite A e B, vaccino del morbillo-parotite-rosolia, vaccino poliomielitico)

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo L - ANTINEOPLASTICI ED IMMUNOMODULATORI

ANTINEOPLASTICI (ciclofosfamide, metotrexato, fluorouracile, paclitaxel, cisplatino, ecc)

TERAPIA ENDOCRINA

- Ormoni (ormoni progestinici come il medrossiprogesterone, analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine come la buserelina)
- Antagonisti degli ormoni (antiestrogeni come il tamoxifene, ed antiandrogeni come la flutamide)

IMMUNOSTIMOLANTI (citochine come la filgrastim e gli interferoni)

IMMUNOSOPPRESSIVI (ciclosporina, tacrolimus)

Gruppo M - SISTEMA MUSCOLO-SCHELETRICO

FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI (nimesulide, diclofenac, ibuprofene, rofecoxib, celecoxib)

SOSTANZE ANTIREUMATICHE SPECIFICHE (sali d'oro)

FARMACI PER USO TOPICO PER DOLORI ARTICOLARI E MUSCOLARI (ketoprofene, diclofenac)

MIORILASSANTI (atracurio besilato, baclofene, tiocolchicoside, dantrolene)

ANTIGOTTOSI (allopurinolo, colchicina)

FARMACI CHE AGISCONO SULLA MINERALIZZAZIONE (acido clodronico acido alendronico)

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo N – SISTEMA NERVOSO

ANESTETICI GENERALI (isoflurano, sevoflurano, propofol, tiopentale)

ANESTETICI LOCALI (bupivacaina, lidocaina, mepivacaina)

ANALGESICI OPPIOIDI (morfina, buprenorfina, fentanil, tramadolo)

ALTRI ANALGESICI E ANTIPIRETICI

- Acido salicilico e derivati (acido acetilsalicilico, diflunisal)
- Pirazoloni (metamizolo, propifenazone)
- Anilidi (paracetamolo)

ANTIEMICRANICI (diidroergotamina, sumatriptan)

ANTIEPILETTICI (fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina, acido valproico)

ANTIPARKINSONIANI (levodopa+benserazide, levodopa+carbidopa)

PSICOLETTICI

ANTIPSIKOTICI (clorpromazina, aloperidolo, clozapina, litio, risperidone)

ANSIOLITICI (benzodiazepine come il diazepam, lorazepam, alprazolam)

IPNOTICI E SEDATIVI (benzodiazepine come il flurazepam, triazolam, midazolam)

PSICOANALETICI

ANTIDEPRESSIVI

- Triciclici non selettivi della monoammino ricaptazione (amitriptilina, clomipramina)
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (fluoxetina, citalopram, paroxetina)
- Altri (trazodone, venlafaxina)

PSICOSTIMOLANTI E NOOTROPI (piracetam, citicolina, acetilcarnitina)

FARMACI ANTIDEMENZIA (donepezil, rivastigmina)

FARMACI USATI NEI DISTURBI DA DISSUEFAZIONE (nella dipendenza da nicotina: nicotina; nella dipendenza da alcool: disulfiram; nella dipendenza da oppioidi:metadone)

PREPARATI ANTIVERTIGINE (betaistina, flunarizina)

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo P – FARMACI ANTIPARASSITARI, INSETTICIDI E REPELLENTI

ANTIPROTOZOARI (contro l'ameba ed altre affezioni il metronidazolo, contro la malaria la cloroquina)

ANTIELMINTICI (mebendazolo, niclosamide)

ECTOPARASSITICIDI, COMPRESI ANTISCABBIA, INSETTICIDI E REPELLENTI (prodotti contenenti zolfo o cloro)

Gruppo R - SISTEMA RESPIRATORIO

PREPARATI RINOLOGICI (oximetazolina, nafazolina, beclometasone, betametasona)

PREPARATI PER IL CAVO FARINGEO (dequalinio cloruro, alcool diclorobenzilico, cetilpiridinio cloruro)

ANTIASMATICI

ADRENERGICI PER AREOSOL • Agonisti dei recettori beta2-adrenergici (salbutamolo, salmeterolo)

ALTRI ANTIASMATICI PER AREOSOL • Glicocorticoidi (beclometasone, flunisolide, fluticasone)

- Anticolinergici (ipratropio bromuro)

- Sostanze antiallergiche (acido cromoglicico, nedocromil)

ADRENERGICI PER USO SISTEMICO (efedrina, salbutamolo, clenbuterolo)

DERIVATI XANTINICI (teofillina, aminofillina, bamifillina)

ANTAGONISTI DEI RECETTORI LEUCOTRIENICI (montelukast, zafirlukast)

PREPARATI PER LA TOSSE E LE MALATTIE DA RAFFREDDAMENTO

ESPETTORANTI (associazioni tra guaifenesina o solfoguaiacolo con eucaliptolo, canfora, timo)

MUCOLITICI (acetilcisteina, carbocisteina, ambroxolo, sobrerolo)

SEDATIVI DELLA TOSSE (destrometorfano, codeina in associazione con edera o feniramina, diidrocodeina, clobutinolo, oxalamina)

ANTISTAMINICI PER USO SISTEMICO (difenidramina, desclorfeniramina, loratadina, ketotifene)

SURFATTANTI POLMONARI (colfosceril palmitato, poractant alfa)

STIMOLANTI RESPIRATORI (pretecamide, metacolina cloruro)

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo S – ORGANI DI SENSO

OFTALMOLOGICI

ANTIMICROBICI (cloramfenicolo, gentamicina)

ANTINFIAMMATORI (corticosteroidi: desametasone, fluorometolone; Fans: diclofenac)

PREPARATI ANTIGLAUCOMA E MIOTICI (pilocarpina, timololo)

MIDRIATICI E CICLOPLEGICI (atropina, tropicamide)

DECONGESTIONANTI ED ANTIALLERGICI (nafazolina, ketotifene)

DIAGNOSTICI (fluorescina)

OTOLOGICI

ANTIMICROBICI (neomicina e polimixina B)

CORTICOSTEROIDI (flumetasone, desametasone in associazione con antimicrobici)

ANALGESICI ED ANESTETICI (fenazone+procaina)

Gruppo V - VARI

ALLERGENI ANTIDOTI

DIAGNOSTICI • Tests per il diabete (glucosio) • Tests di funzionalità ipofisaria (sermorelina) • Tests di funzionalità epatica (bromosolfotaleina sodica) • Diagnostici della tubercolosi (tubercolina) • Tests per la funzionalità renale (fenolsolfotaleina) • Tests per la funzionalità tiroidea (tireotropina alfa) • Tests allergologici

AGENTI NUTRIZIONALI (proteine, aminoacidi come la lisina, treonina, tiroxina)

SOLVENTI, DILUENTI E DETERGENTI (acqua per le preparazioni iniettabili)

MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI • Iodati (iodamide, ioexolo, iopamidolo) • Non iodati (bario solfato)

MEZZI DI CONTRASTO PER RISONANZA MAGNETICA (acido gadopentetico, acido gadoterico)

MEZZI DI CONTRASTO PER ULTRASONOLOGIA (octofluoropropano)

RADIOFARMACEUTICI DIAGNOSTICI • Sistema nervoso centrale (tecnezio e iodio) • Sistema renale (tecnezio) • Sistema cardiovascolare (tecnezio) • Rilevazione di tumori (tecnezio e indio)

RADIOFARMACEUTICI TERAPEUTICI (trattamento palliativo del dolore) (samario lexidronam)

DDD: Defined Daily Dose (Dose Definita Die)



WHO Collaborating Centre
for Drug Statistics Methodology

“The DDD is the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults”

- ✿ E' la dose media giornaliera di un farmaco definita per la sua indicazione principale, in un paziente adulto (non rappresenta la dose raccomandata per il singolo paziente).
- ✿ Si tratta di un valore di riferimento standard stabilito a livello internazionale (OMS) per ciascun farmaco.

DDD: Defined Daily Dose (Dose Definita Die)

- ✿ Consente di sommare e confrontare i consumi di farmaci appartenenti alla stessa classe terapeutica o a classi simili ma presenti in commercio in diverse confezioni (sciroppi, compresse, fiale etc.).
- ✿ La DDD può essere intesa come equivalente ad una giornata di terapia.



Esempio: calcolo delle DDD (I)

<u>Sostanza</u>	<u>DDD</u>
Enalapril	10 mg
Omeprazolo	20 mg
Atorvastatina	10 mg
Amoxicillina	1 g

<u>Confezione</u>	<u>DDD x confezione (days)</u>
Enalapril da 28 cpr da 5 mg	$(28 \times 5)/10 = 14 \text{ DDD}$
Omeprazen da 28 cps da 10mg	$(28 \times 10)/20 = 14 \text{ DDD}$
Torvast da 60 cpr da 10 mg	$(60 \times 10)/10 = 60 \text{ DDD}$
Zimox da 12 cpr da 500 mg	$(12 \times 0,5)/1 = 6 \text{ DDD}$



Esempio: calcolo delle DDD (II)

Sostanza	DDD
Atorvastatina (ATC C10AA)	10 mg

Confezione	DDD (days)	N. Pezzi (1 sem)
Torvast 30 cpr 10mg	30 DDD	9.173
Torvast 30 cpr 20mg	60 DDD	11.130

	DDD prescritte		
Torvast 30 cpr 10mg	9.173 x 30	=	275.190
Torvast 30 cpr 20mg	11.130 x 60	=	667.800
Totale DDD		=	942.990

DDD: Defined Daily Dose (Dose Definita Die)

- ✿ Il numero totale di DDD prescritte per un farmaco in un periodo di tempo rappresenta il numero complessivo di giornate di terapia
- ✿ Il numero totale di DDD prescritte viene in genere rapportato a 1000 abitanti per ciascun giorno del periodo temporale in esame (settimana, mese, anno, ecc.)

DDD/1000 abitanti/die



Esempio



I dati Osmed 2005

N. Pezzi	953.039.459
N. Ricette	503.306.699
DDD	18.387.130.015
Spesa (€)	13.440.175.226
Popolazione	58.751.711

Indicatori di consumo

Pezzi/ricette	1,9
Pezzi/pop.	16,2
DDD/pop.	312,9
DDD/1000ab/die	857,4

DDD/1000 ab./die

$$[(18.357.130.015/58.751.711) \times 1000]/365 = 857,4$$

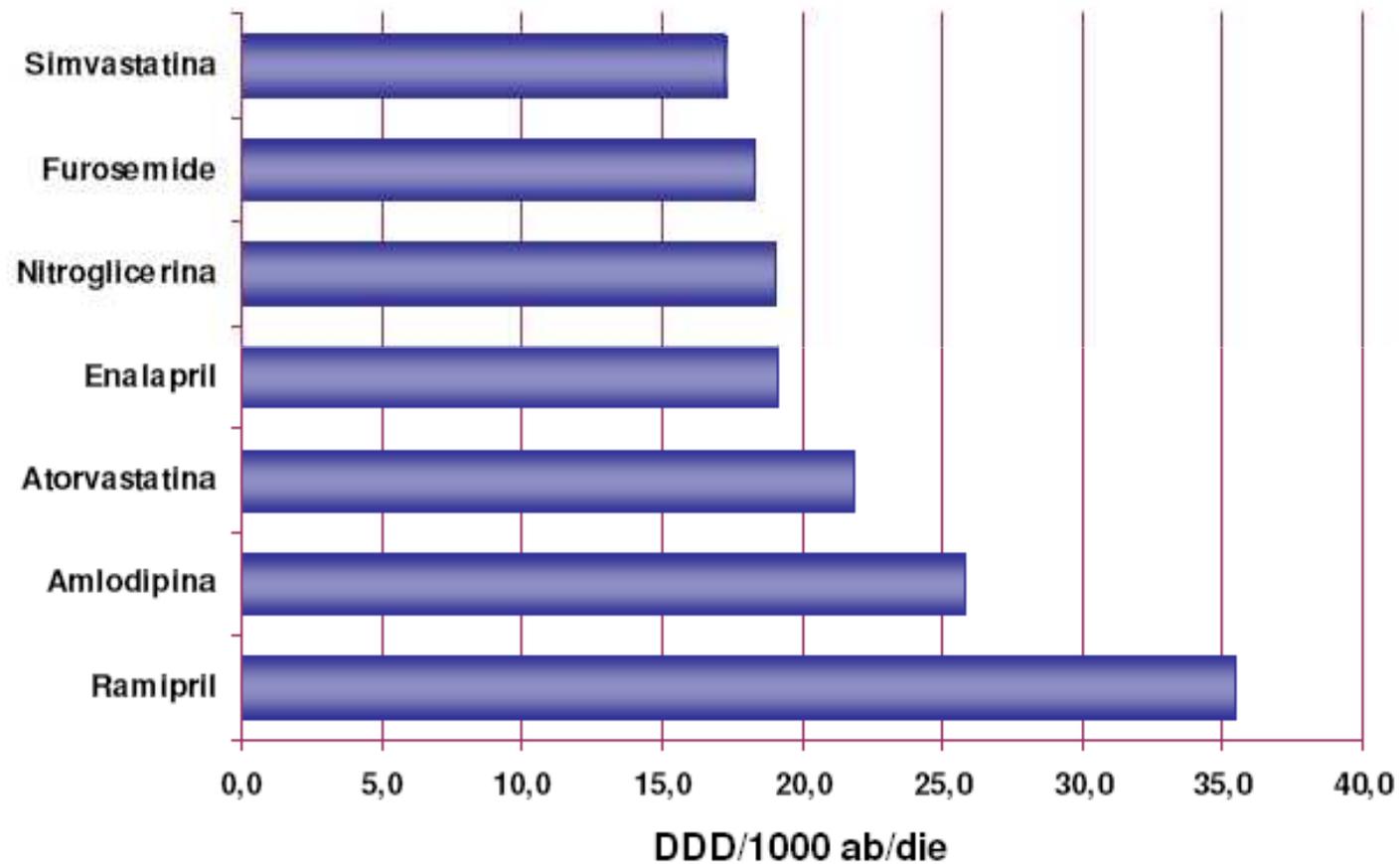
DDD/1000 ab./die **come misura standardizzata del consumo**

I valori di DDD/1000 ab./die consentono:

- Confronti all'interno dei vari gruppi terapeutici
- Confronti tra realtà territoriali diverse
- Confronti nel tempo

DDD/1000 ab/die: ATC C (Osmed 2006)

Classe A-SSN



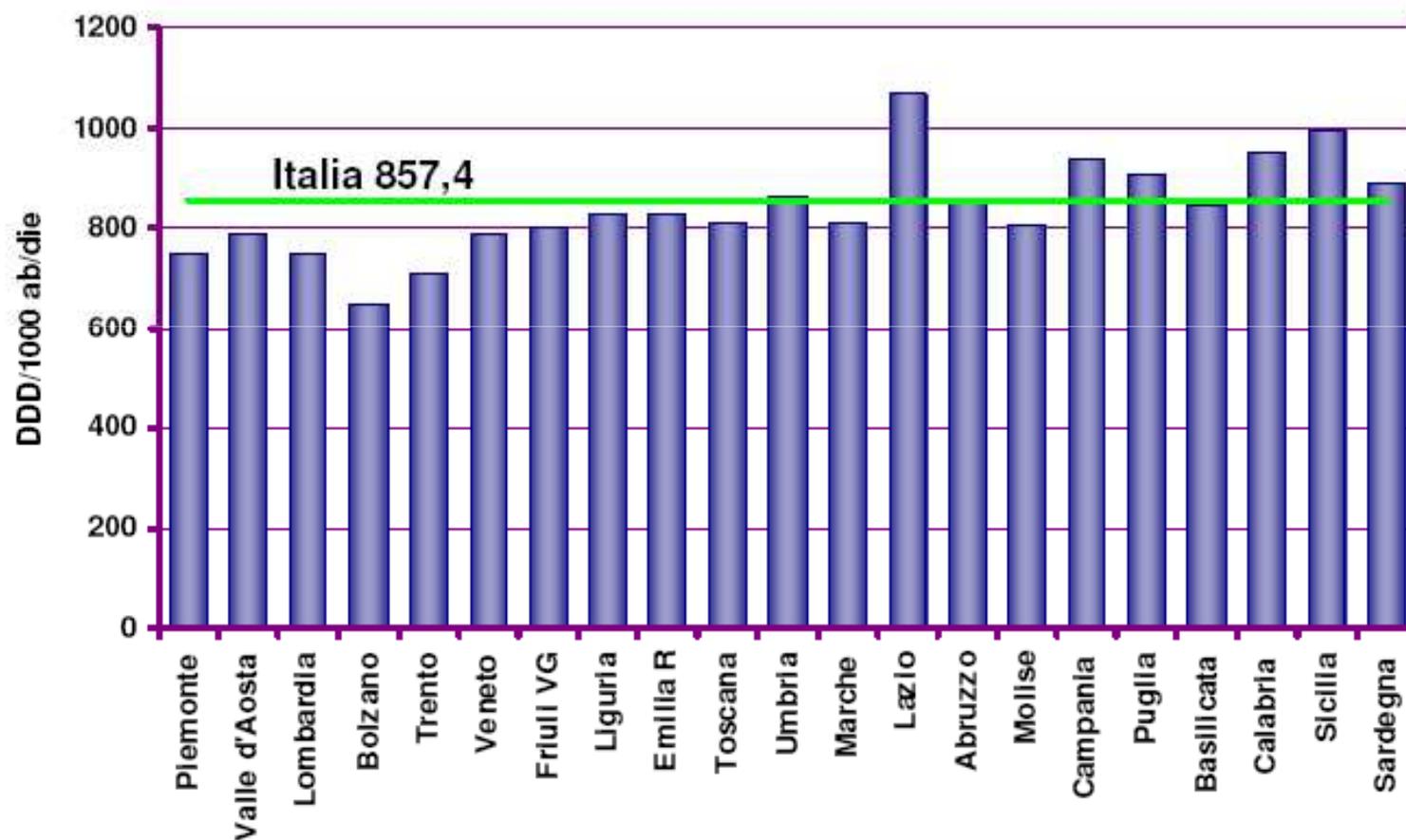
DDD/1000 ab./die **come misura standardizzata del consumo**

I valori di DDD/1000 ab./die consentono:

- Confronti all'interno dei vari gruppi terapeutici
- Confronti tra realtà territoriali diverse
- Confronti nel tempo

DDD/1000 ab./die per Regione (Osmed 2006)

Classe A-SSN



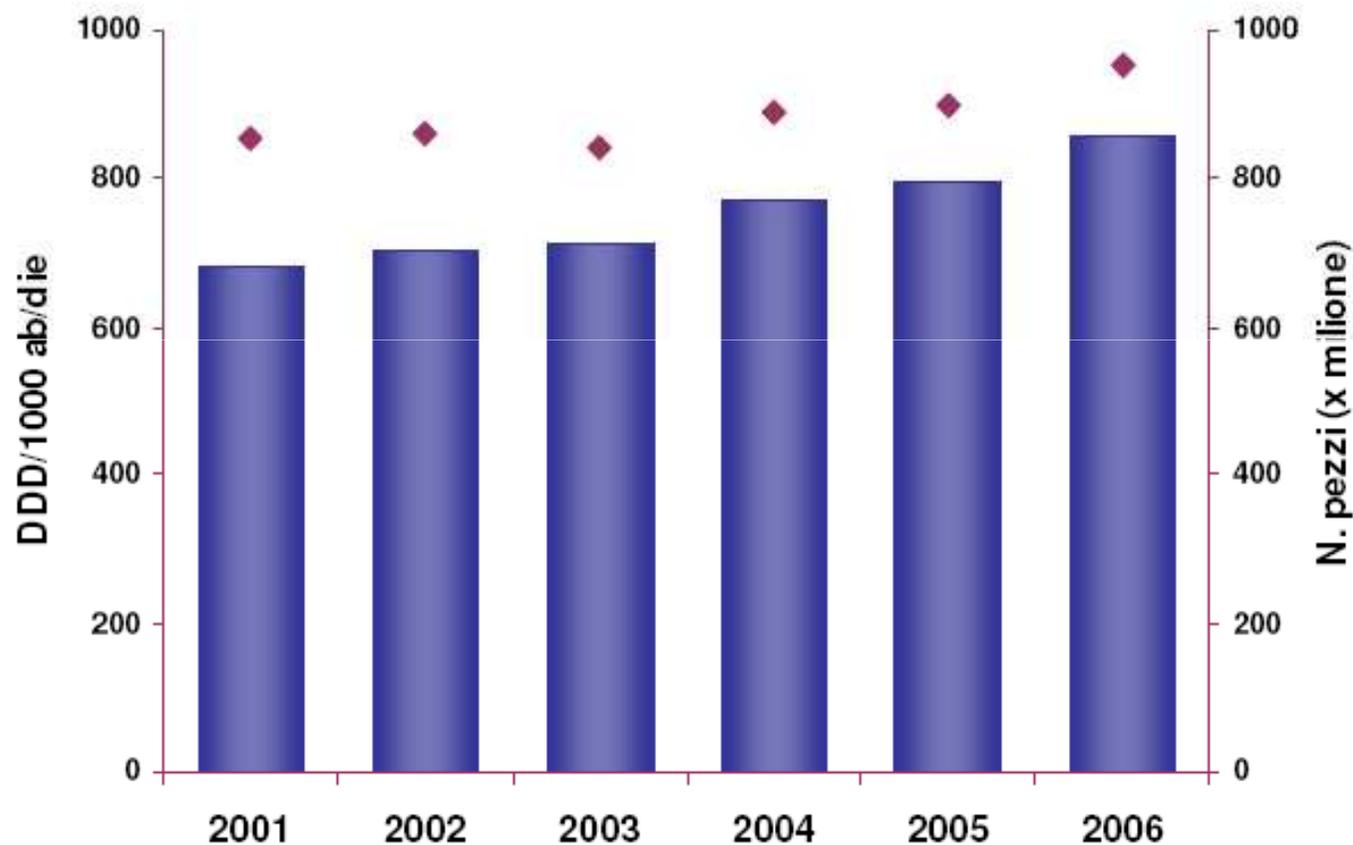
DDD/1000 ab./die **come misura standardizzata del consumo**

I valori di DDD/1000 ab./die consentono:

- Confronti all'interno dei vari gruppi terapeutici
- Confronti tra realtà territoriali diverse
- Confronti nel tempo

DDD/1000 ab./die per anno (Osmed 2006)

Classe A-SSN



OSMED

Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali

- I Rapporti nazionali OsMed, annuali e periodici, rendono disponibili in maniera continuativa i dati sull'uso dei farmaci in Italia nella popolazione generale, descritti in termini di spesa, volumi e tipologia.
- Disponibili sul sito dell'Agenzia Nazionale del Farmaco
(AIFA – www.agenziafarmaco.it)

L'uso dei Farmaci in Italia
Rapporto nazionale anno 2011

Tavola B.1

Composizione della spesa farmaceutica 2011 (Tavola e Figura)

	Spesa*	%
Classe A-SSN	12.387	47,1
Classe A privato	1.026	3,9
Classe C con ricetta	3.207	12,2
Automedicazione (farmacie pubbliche e private)	2.113	8,0
ASL, Aziende ospedaliere, RIA e Penitenziari	7.585	28,8
Totale	26.318	100,0

* Milioni di euro

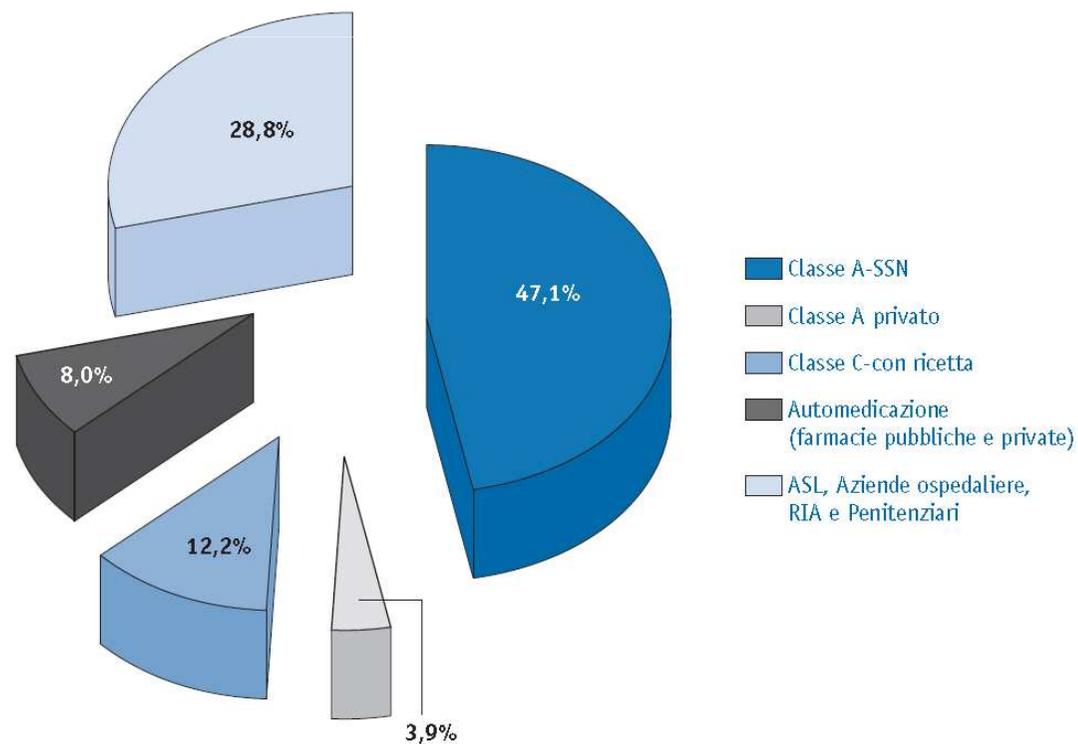


Figura B.1

Spesa farmaceutica territoriale[^] nel periodo 1988-2011 (Figura e Tavola)

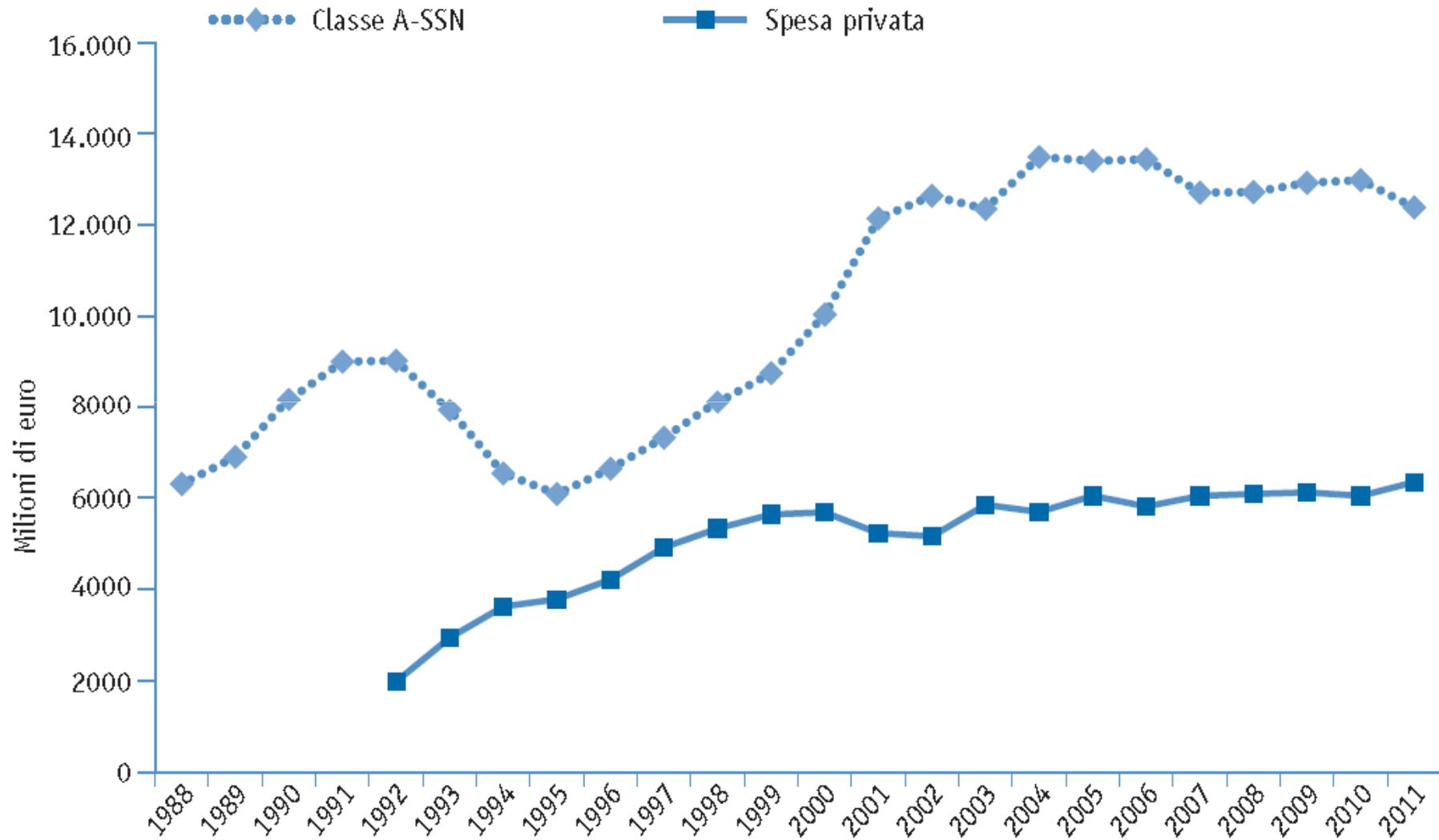
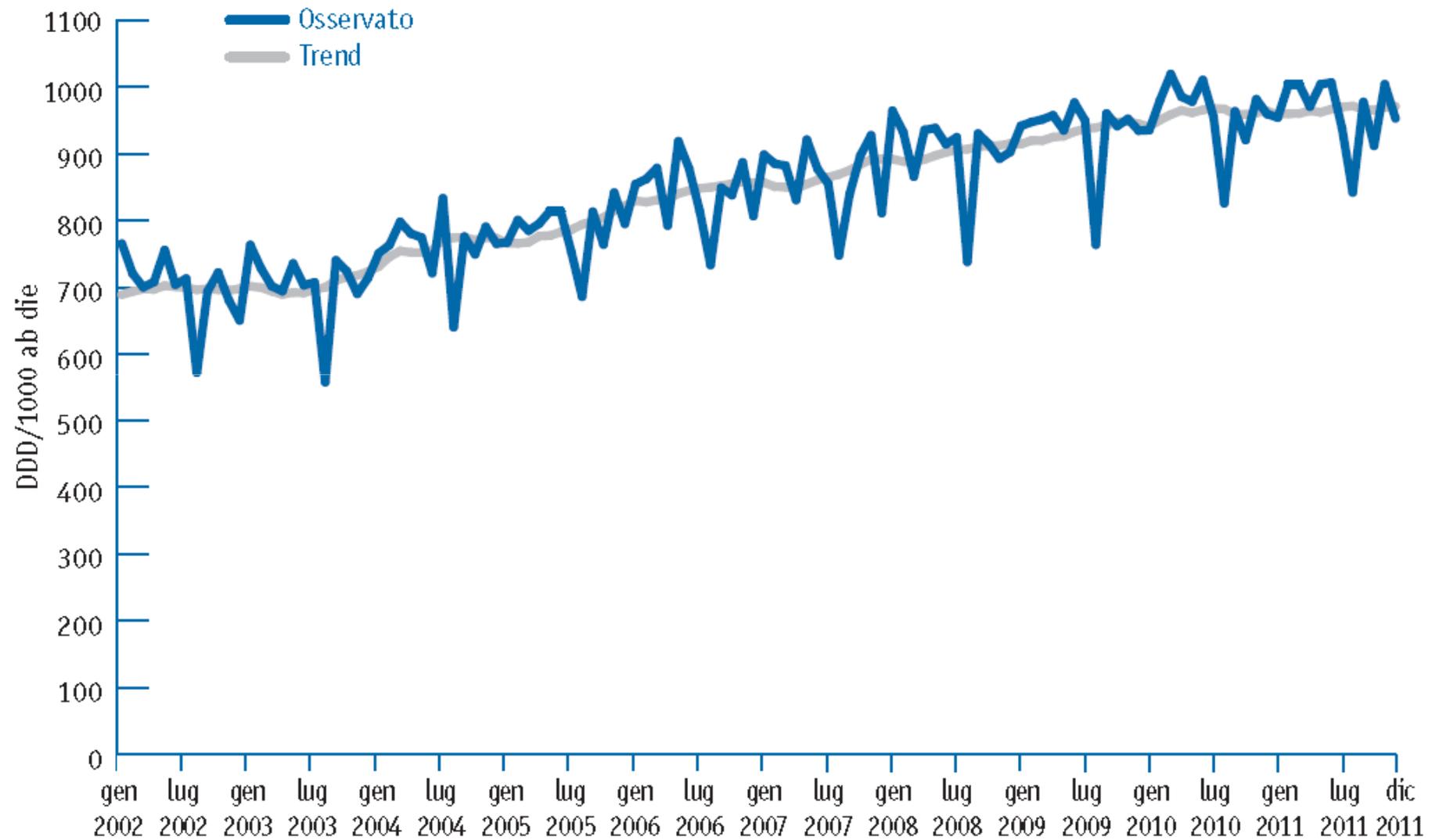


Figura A.3

Serie storica 2002-2011 del totale delle DDD/1000 ab die per i farmaci territoriali[^] di classe A-SSN



[^] Esclusa la distribuzione diretta e per conto

Tavola B.5

Prescrizione farmaceutica territoriale[^] di classe A-SSN 2011 per I livello ATC

	Spesa lorda pro capite	%	Δ% 11/10	DDD/1000 ab die	%	Δ% 11/10
C - Cardiovascolare	72,7	35,6	-5,8	453,7	47,1	0,4
A - Gastrointestinale e metabolismo	31,4	15,4	-5,9	142,4	14,8	2,7
N - SNC	23,9	11,7	-0,9	58,1	6,0	1,1
R - Respiratorio	18,1	8,8	-0,4	48,9	5,1	-0,9
J - Antimicrobici	17,1	8,4	-6,0	23,6	2,4	-1,2
B - Ematologici	9,5	4,6	-6,3	90,4	9,4	-0,4
M - Muscolo-scheletrico	9,2	4,5	-6,5	43,8	4,5	-1,8
G - Genito-urinario e ormoni sessuali	6,7	3,3	-5,0	41,0	4,3	0,3
L - Antineoplastici	5,5	2,7	-25,8	4,2	0,4	-2,1
H - Ormoni sistemici	3,7	1,8	0,1	33,0	3,4	-0,2
S - Organi di senso	3,5	1,7	-4,9	19,3	2,0	1,2
V - Vari*	2,0	1,0	59,4	0,1	0,0	-5,2
D - Dermatologici	1,0	0,5	-2,8	4,2	0,4	-1,3
P - Antiparassitari	0,2	0,1	1,4	0,7	0,1	1,6
	204,3	100,0	-5,1	963,3	100,0	0,7

* Comprende l'ossigeno per il quale non è disponibile il valore delle DDD

Tavola C.3

Primi trenta principi attivi per consumo territoriale^A di classe A-SSN: confronto 2007-2011

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%	Prevalenza d'uso 2011 (%) ^o	Rango 2011	Rango 2010	Rango 2009	Rango 2008	Rango 2007
C	ramipril	54,4	5,6	3,6	1	1	1	1	1
B	acido acetilsalicilico	43,3	4,5	8,1	2	2	2	2	2
C	amlodipina	27,5	2,9	3,0	3	3	3	3	3
C	furosemide	22,1	2,3	3,8	4	4	4	4	4
A	lansoprazolo	21,2	2,2	6,6	5	5	5	5	7
C	atorvastatina	20,1	2,1	2,7	6	7	8	9	10
H	levotiroxina sodica	18,6	1,9	3,8	7	6	6	7	8
A	omeprazolo	17,7	1,8	5,1	8	9	11	20	41
A	metformina	17,7	1,8	3,0	9	8	10	10	12
C	rosuvastatina	15,3	1,6	2,2	10	12	13	16	18
C	simvastatina	14,3	1,5	3,2	11	13	12	14	15
C	enalapril	14,3	1,5	1,5	12	10	7	6	5
A	pantoprazolo	13,6	1,4	4,9	13	19	23	39	60
C	nitroglicerina	13,4	1,4	1,2	14	11	9	8	6
C	valsartan	13,0	1,4	1,0	15	14	17	18	16
C	nebivololo	12,0	1,2	1,9	16	17	18	19	20
C	valsartan+idroclorotiazide	11,5	1,2	1,4	17	16	16	13	14
B	ferroso solfato	11,2	1,2	1,6	18	15	14	12	11
C	atenololo	10,9	1,1	1,7	19	18	15	11	9
C	lercanidipina	9,7	1,0	1,0	20	21	21	21	17
C	irbesartan	9,7	1,0	0,9	21	20	20	22	19
G	tamsulosin	9,2	1,0	1,5	22	23	26	26	27
C	telmisartan	8,8	0,9	0,7	23	24	27	30	37
J	amoxicillina+acido clavulanico	8,5	0,9	17,0	24	26	25	25	28
A	esomeprazolo	8,5	0,9	2,7	25	34	37	38	33
C	candesartan	8,2	0,9	0,5	26	25	24	23	25
C	irbesartan+idroclorotiazide	7,8	0,8	1,0	27	27	28	29	34
C	ramipril+idroclorotiazide	7,7	0,8	1,3	28	32	33	33	32
G	alfuzosina	7,7	0,8	0,8	29	31	32	35	38
B	lisina acetilsalicilato	7,7	0,8	1,5	30	30	30	27	26
Totale		465,4	48,3						
Totale DDD classe A-SSN		963,3							

^o Proporzione di soggetti con almeno una prescrizione nel corso del 2011 nella popolazione a disposizione dell'OsMed

I Farmaci con maggior fatturato (2010) nel mondo

(in miliardi di dollari)

1. Lipitor (atorvastatina) 10.7
2. Plavix (clopidogrel) 9.43
3. Remicade (infliximab) 7.99
4. Advair (fluticasone/salmeterolo) 7.94
5. Enbrel (etanercept) 7.23
6. Abilify (aripripazolo) 6.78
7. Humira (Adalimumab) 6.55
8. Avastin (Bevacizumab) 6.22
9. Rituxan/Mabthera (rituximab) 6.11
10. Diovan (valsartan) 6.05
11. Crestor (rosuvastatina) 5.69
12. Seroquel (quetiapina) 5.3
13. Herceptin (trastuzumab) 5.22
14. Zyprexa (olanzapina) .03
15. Singulair (montelukast) 4.99

Fonte: Bloomberg 2010 (rivista finanziaria)

Tavola B.9

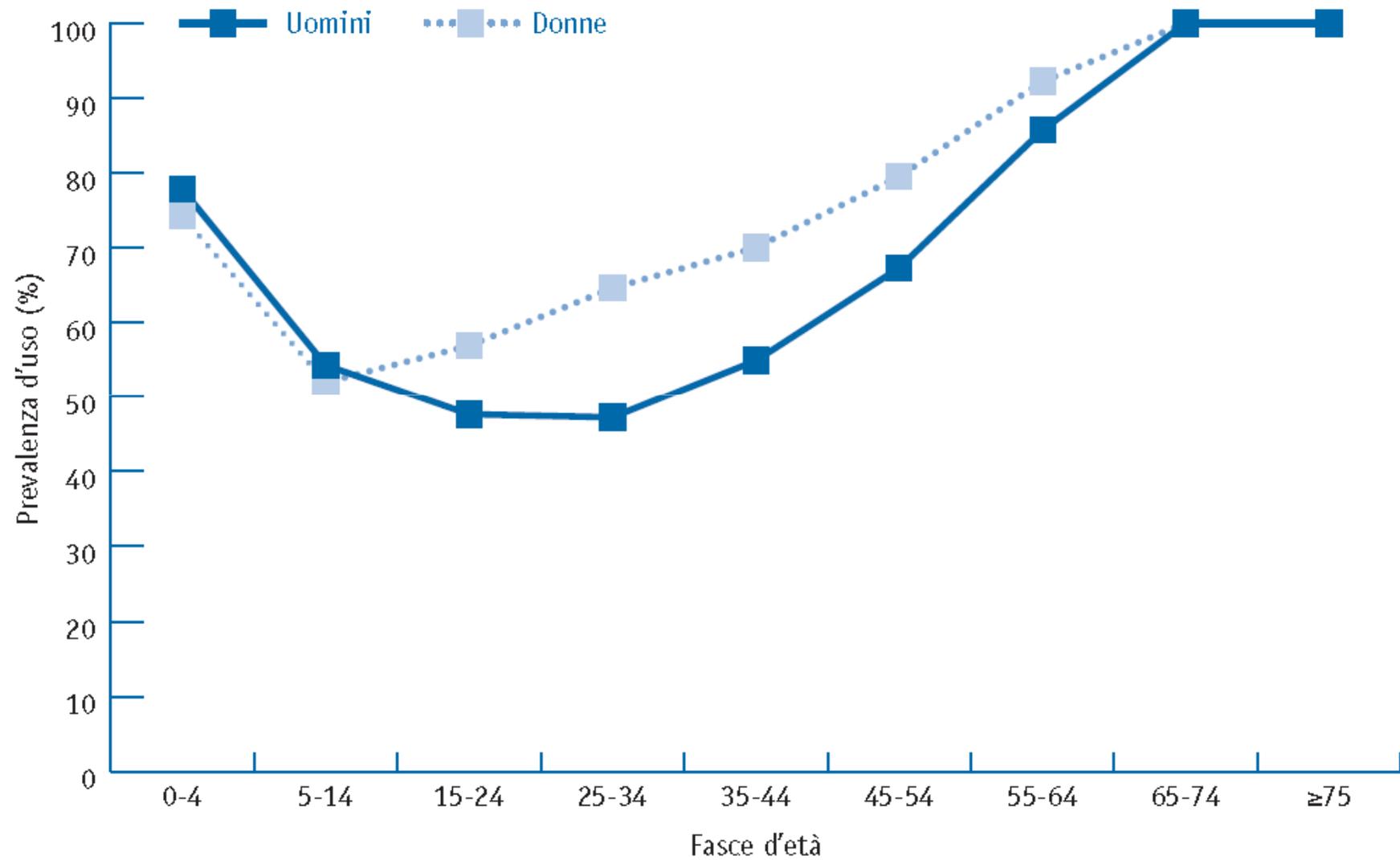
*Confronto internazionale dei primi dieci principi attivi in Italia:
rango per spesa territoriale* 2011*

Principio attivo	Italia	Austria	Belgio	Finlandia	Francia	Germania	Grecia	Inghilterra	Irlanda	Portogallo	Spagna
C - Atorvastatina	1	28	1	69	3	110	2	3	1	23	7
C - Valsartan	2	17	33	25	15	10	3	62	26	4	4
C - Rosuvastatina	3	53	4	60	8	569	24	30	10	5	49
R - Fluticasone	4	6	8	2	4	20	14	2	4	17	2
N - Paracetamolo	5	35	3	12	1	49	23	4	5	12	6
C - Irbesartan	6	nd	40	1036	20	63	12	47	204	15	57
A - Lansoprazolo	7	74	281	240	89	708	99	71	16	48	52
C - Simvastatina	8	4	15	99	16	11	4	31	53	6	59
J - Amoxicillina	9	57	17	48	39	112	47	91	50	27	37
C - Olmesartan	10	54	50	221	49	31	16	162	72	18	16

* Il valore di spesa comprende i farmaci di classe A-SSN (pubblico + privato), di classe C con ricetta e i farmaci di automedicazione (SOP e OTC). Per alcune sostanze i dati presentati comprendono anche le associazioni

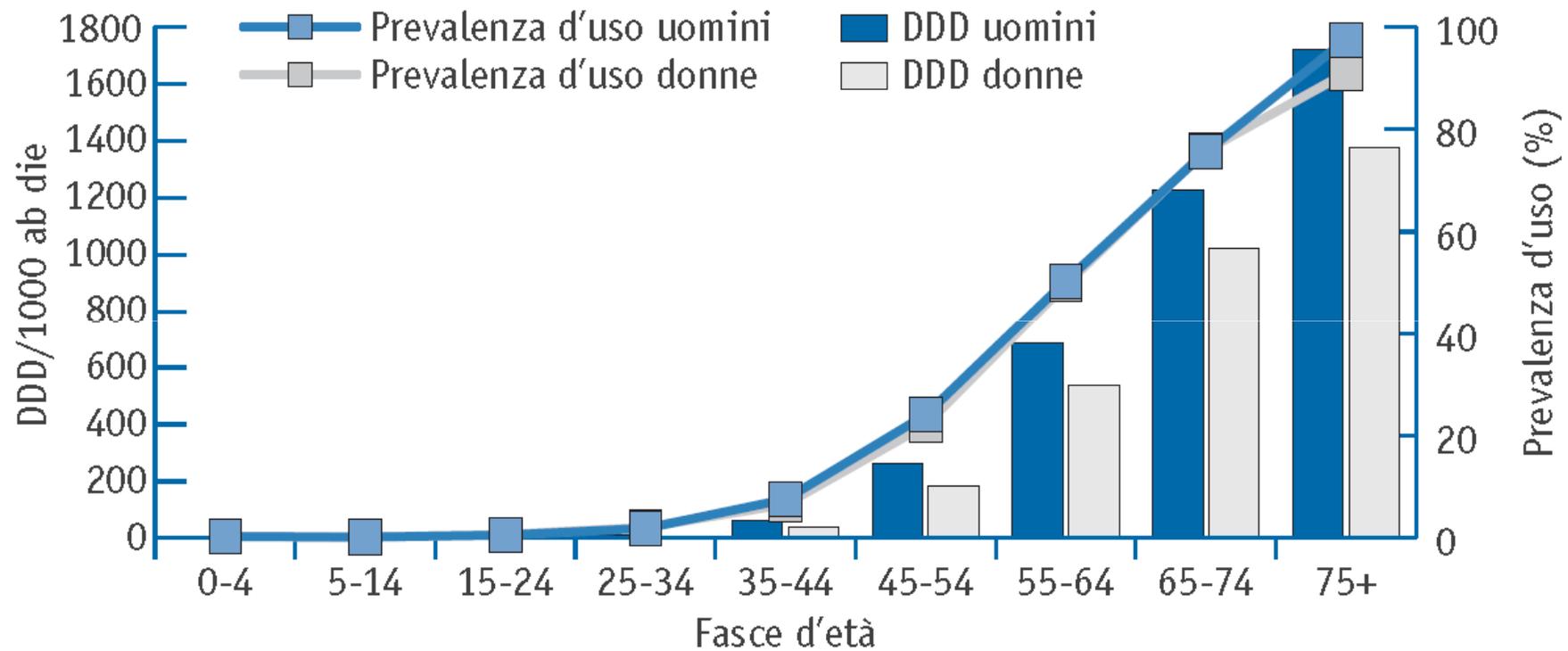
Figura A.2

Andamento della prevalenza d'uso per età e sesso dei farmaci territoriali[^] 2011 di classe A-SSN

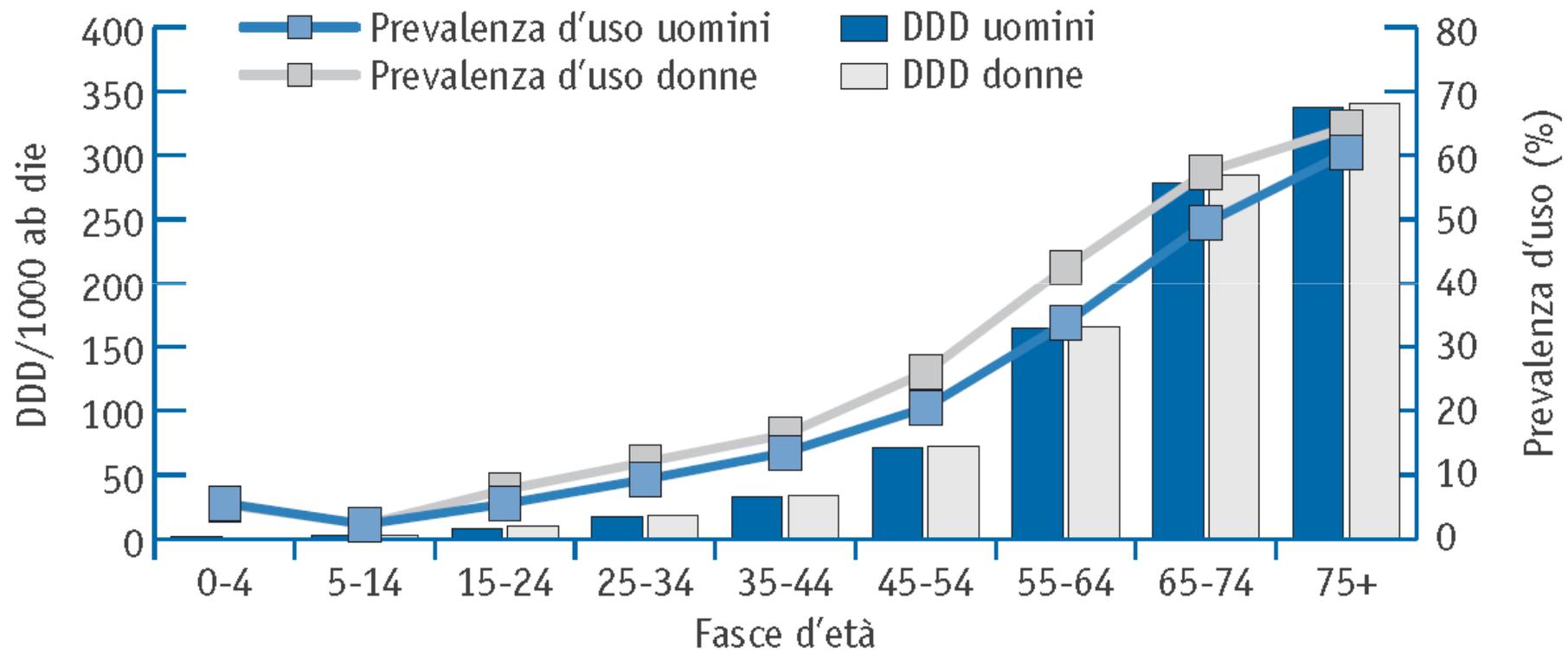


[^] *Esclusa la distribuzione diretta e per conto*

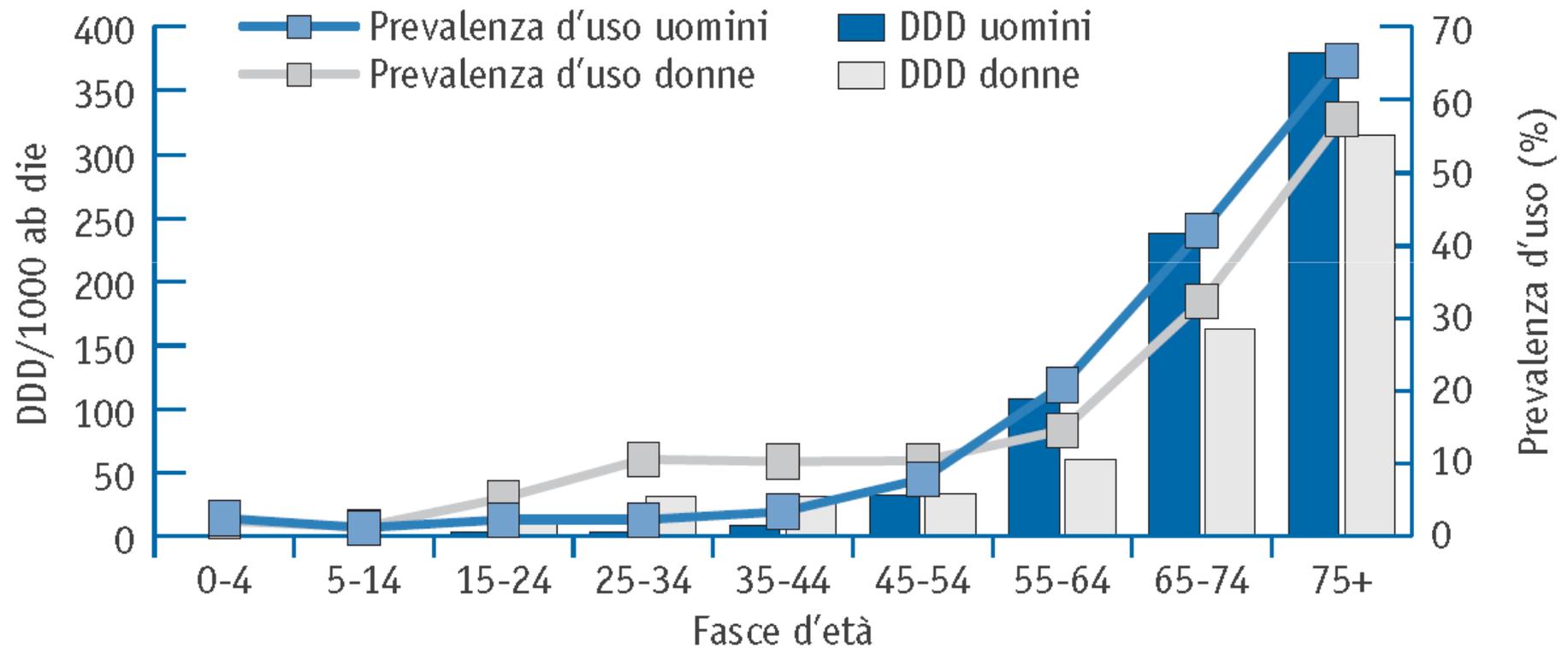
Prevalenza d'uso dei farmaci cardiovascolari in relazione ad età e sesso



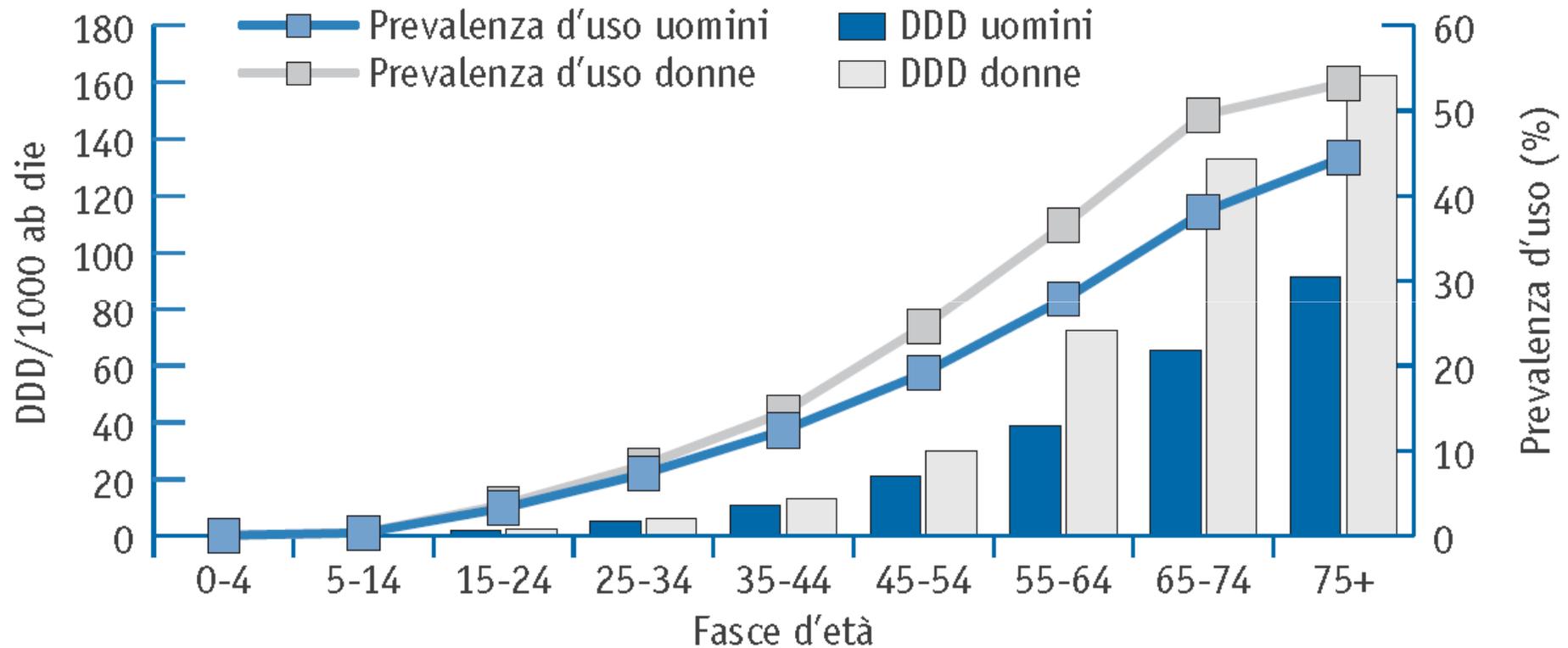
Prevalenza d'uso dei farmaci app. gastrointestinale e metabolismo in relazione ad età e sesso



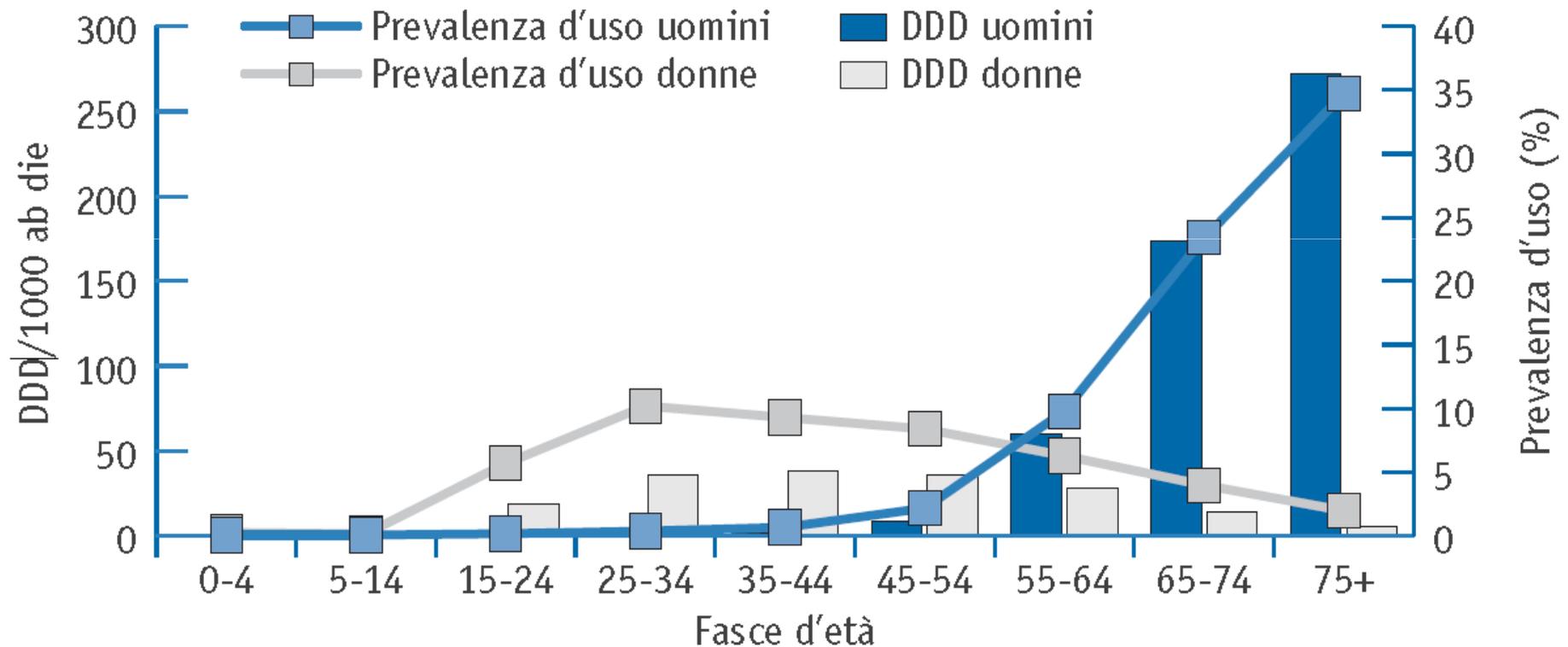
Prevalenza d'uso dei farmaci del sangue in relazione ad età e sesso



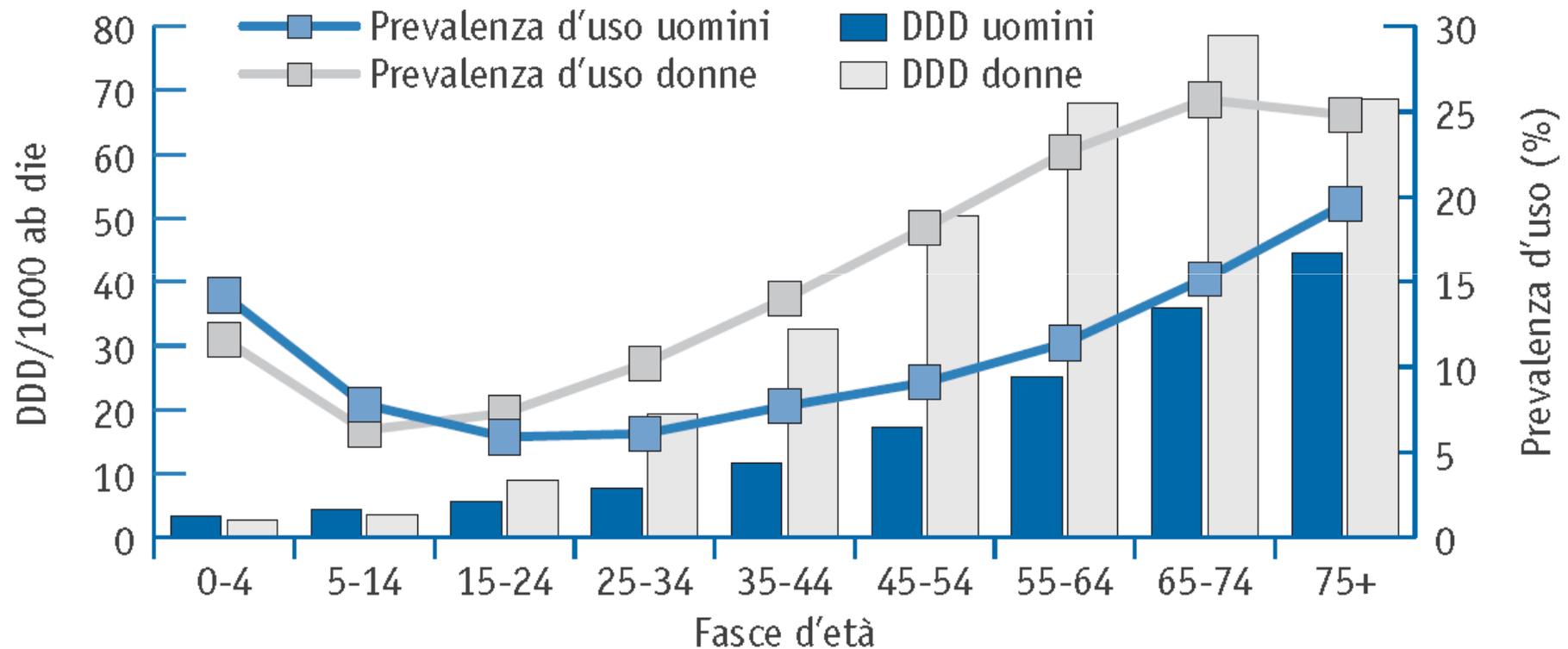
Prevalenza d'uso dei farmaci dell'apparato muscolo-scheletrico in relazione ad età e sesso



Prevalenza d'uso dei farmaci del sistema genito-urinario e ormoni sessuali in relazione ad età e sesso



Prevalenza d'uso degli ormoni sistemici (escl. sessuali) in relazione ad età e sesso



Prevalenza d'uso dei farmaci del SNC in relazione ad età e sesso

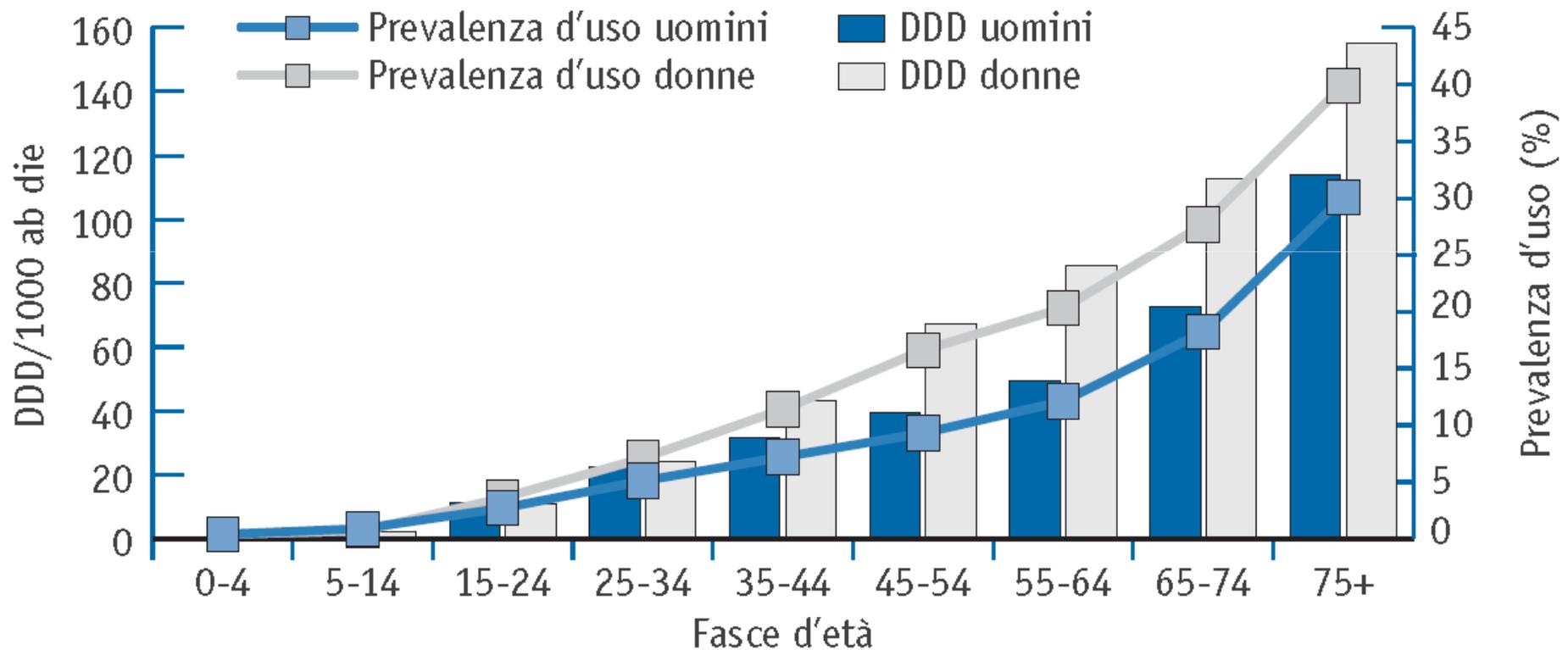


Figura F.1a

*Benzodiazepine, andamento temporale del consumo territoriale
(2002-2011)*

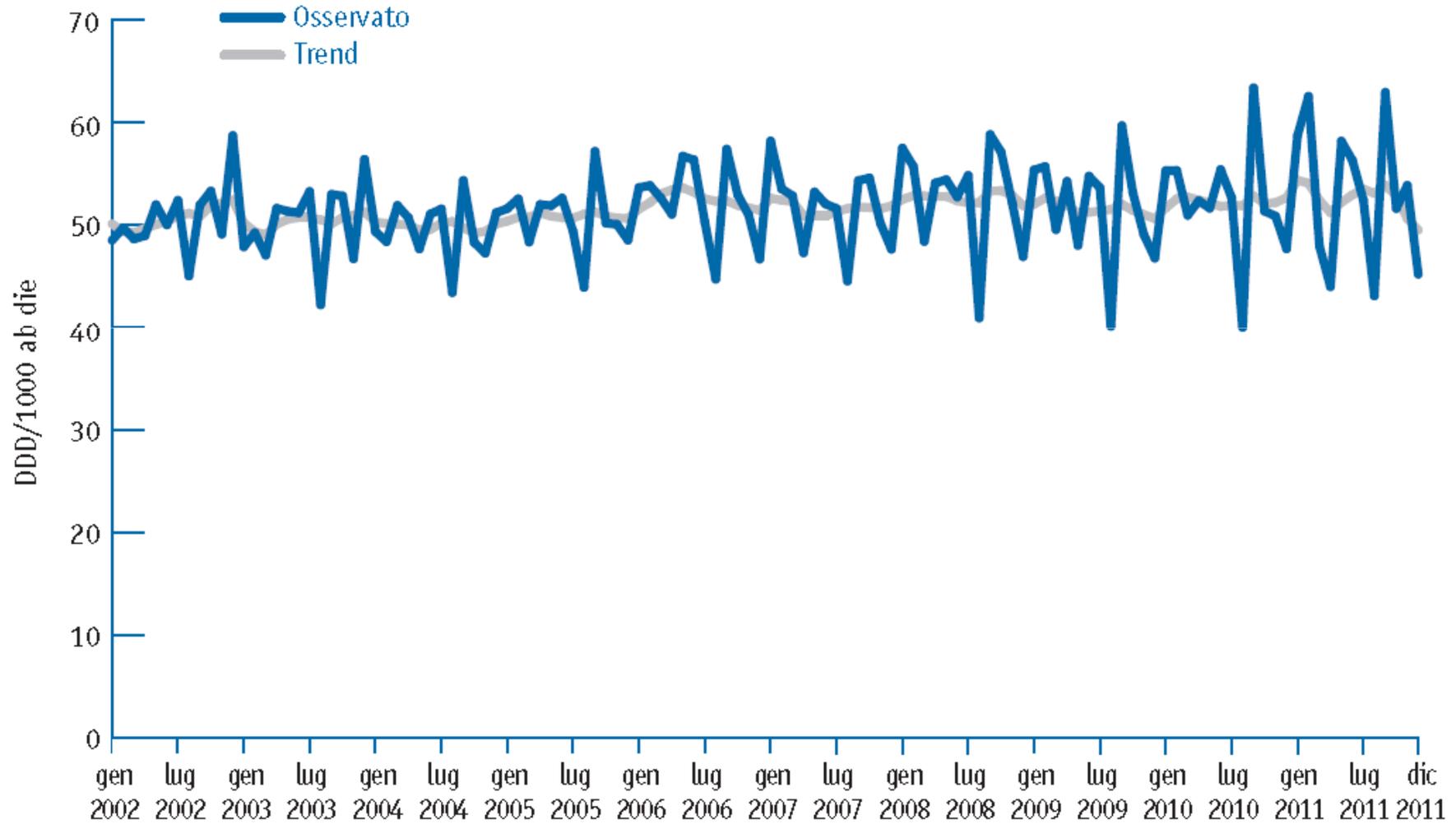


Figura F.1c

Benzodiazepine, variabilità regionale dei consumi farmaceutici territoriali 2011 per quantità e costo medio di giornata di terapia (scostamenti %)

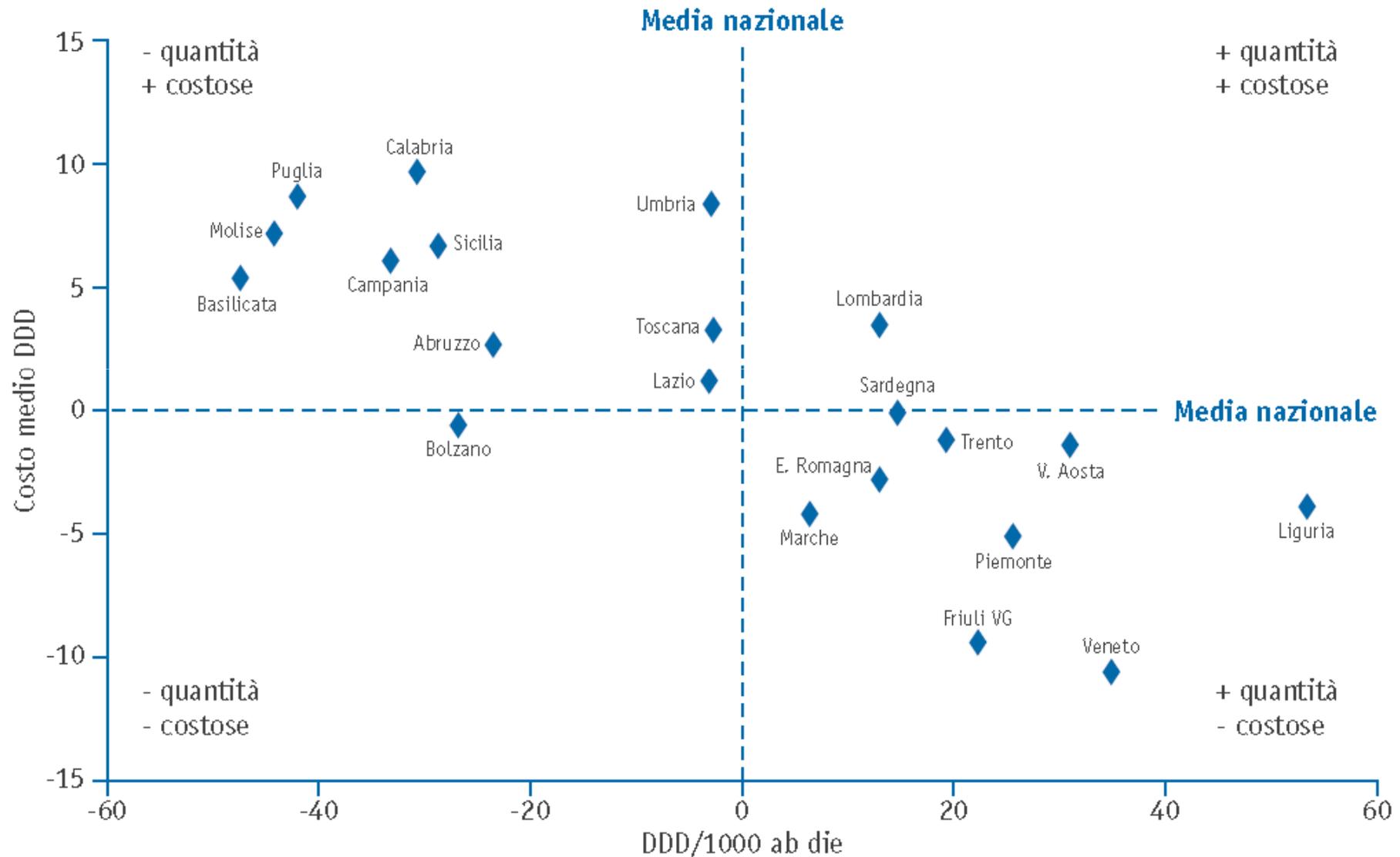


Tavola A.3
Variabilità regionale dei consumi farmaceutici territoriali[^] 2011 (classe A-SSN)

	Ricette ¹	Confezioni ¹	Spesa lorda classe A-SSN ²	Spesa lorda pro capite pesata	Confezioni pro capite pesate	DDD/1000 ab die pesate	Spesa privata pro capite pesata (A, C, SOP e OTC)
Piemonte	42.032	77.163	857	182,0	16,4	899,1	104,4
Val d'Aosta	1.078	2.075	23	175,7	15,9	893,5	129,3
Lombardia	77.357	153.354	1.899	191,9	15,5	869,9	111,4
Bolzano	3.066	5.993	71	149,0	12,5	729,1	100,3
Trento	4.146	7.915	84	162,2	15,2	836,9	100,9
Veneto	39.723	79.629	874	177,6	16,2	906,9	98,6
Friuli VG	11.436	21.880	248	187,2	16,5	930,1	85,4
Liguria	16.773	30.609	345	188,3	16,7	918,7	128,6
E. Romagna	42.599	78.785	785	170,2	17,1	947,5	114,1
Toscana	38.573	69.747	668	167,7	17,5	950,7	120,8
Umbria	10.341	17.679	173	180,9	18,5	1031,2	96,3
Marche	16.465	29.051	310	190,0	17,8	958,6	109,2
Lazio	62.875	112.560	1.333	234,4	19,8	1055,5	115,7
Abruzzo	15.145	25.185	303	221,9	18,4	968,3	91,8
Molise	3.377	6.030	68	206,1	18,3	949,1	63,9
Campania	56.298	104.763	1.230	232,0	19,8	988,3	99,2
Puglia	43.769	81.748	923	235,0	20,8	1055,1	84,4
Basilicata	6.895	10.963	115	197,1	18,7	970,7	72,9
Calabria	22.284	39.018	449	231,2	20,1	1032,2	95,5
Sicilia	57.740	102.099	1.248	258,1	21,1	1086,2	99,8
Sardegna	18.294	32.445	382	229,0	19,5	1041,7	90,9
Italia	590.265	1.088.693	12.387	204,3	18,0	963,3	104,7

[^] *Esclusa la distribuzione diretta e per conto*

¹ *Migliaia*

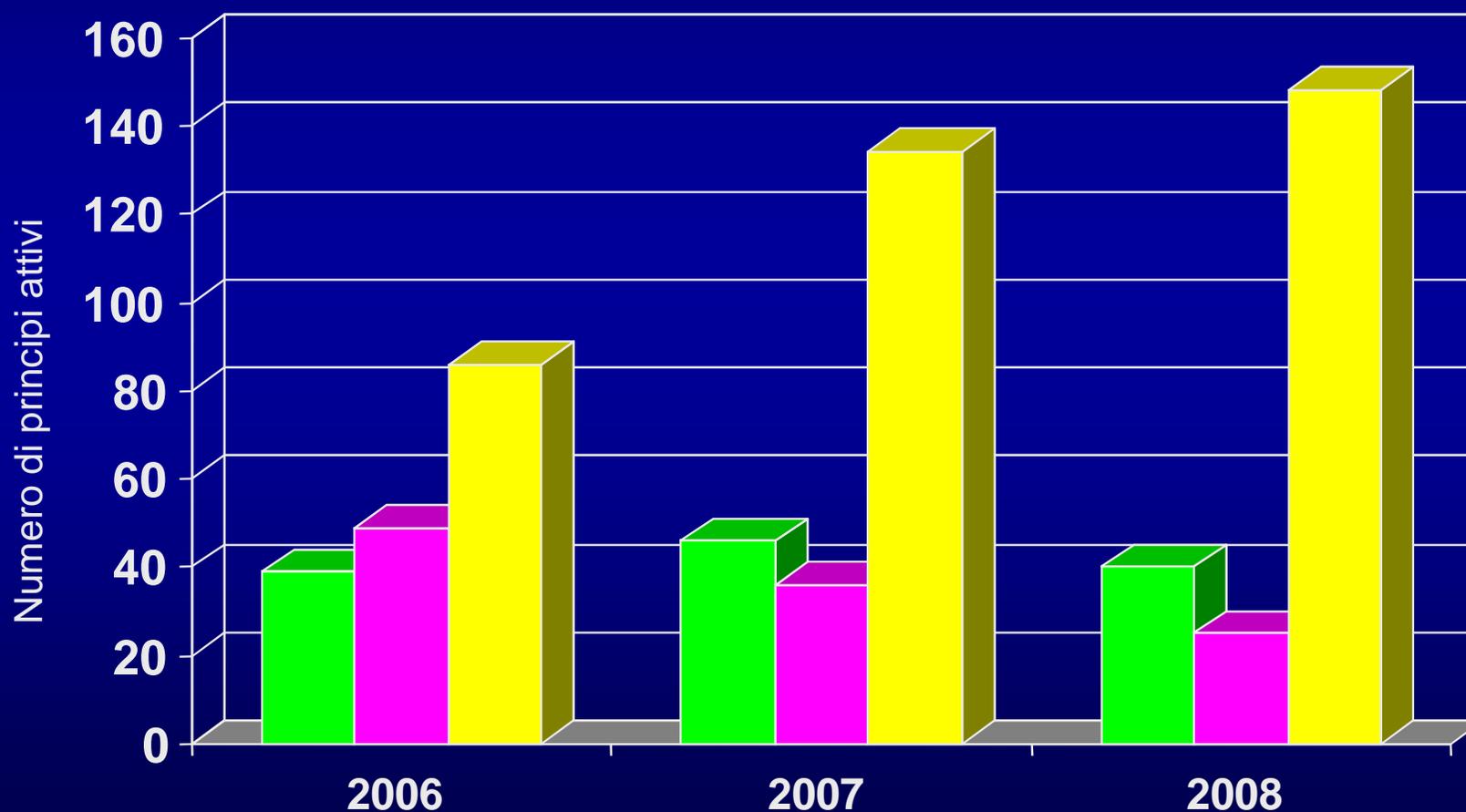
² *Milioni di euro*

	Uso di antibiotici		Uso di MAC, FLU, CEF		Uso di CEF-I e FLU		Uso di FLU		
	Influenza, raffreddore, laringotracheite acuta [N=46.019]		Faringite e Tonsillite acuta [N=28.227]		Bronchite acuta° [N=11.310]		Cistite semplice* [N=6.973]		
	%	Δ % 11-10	%	Δ % 11-10	%	Δ % 11-10	%	Δ % 11-10	
ANALISI GEOGRAFICA									
Piemonte/Val d'Aosta	34,9	-1,3	24,0	-3,4	28,2	-4,5	40,1	-4,3	
Lombardia	37,5	-2,1	24,2	+0,1	22,1	-1,6	41,2	-3,8	
Liguria	38,7	-2,5	33,6	+1,5	32,2	-8,2	38,5	-4,3	
Bolzano/Trento/ Friuli VG	26,7	-0,9	26,0	+2,2	17,6	-1,4	29,4	-7,8	
Veneto	29,1	-7,0	27,8	+3,3	22,7	0,6	50,9	-7,7	
E. Romagna	29,8	-3,4	21,0	-2,0	18,4	-0,5	41,6	-2,6	
NORD	32,5	-3,2	25,1	+0,3	22,1	-1,5	41,6	-2,8	
Toscana	52,7	-1,2	23,7	-1,1	24,2	-3,7	45,5	-1,6	
Marche/Umbria	40,5	-9,2	22,8	-1,4	25,4	-2,9	42,1	-6,9	
Lazio	41,0	-5,4	23,7	-2,2	42,2	0,7	40,4	-2,3	
CENTRO	44,6	-5,3	23,4	-1,6	31,7	-1,0	41,7	-2,6	
Abruzzo/Molise	54,6	-1,6	22,9	-2,2	37,9	-1,8	39,8	+1,5	
Puglia	52,3	-7,4	24,0	-1,2	49,0	-2,2	47,7	-0,1	
Campania	53,5	-3,0	29,0	+0,2	50,8	-3,5	40,1	-3,9	
Basilicata/Calabria	42,7	-9,4	24,6	-2,6	41,0	-3,9	48,3	-2,9	
Sicilia/Sardegna	42,0	-0,5	24,7	-0,9	43,8	-2,6	36,4	-2,7	
SUD E ISOLE	48,9	-3,5	25,6	-1,1	46,4	-2,7	40,6	+0,1	

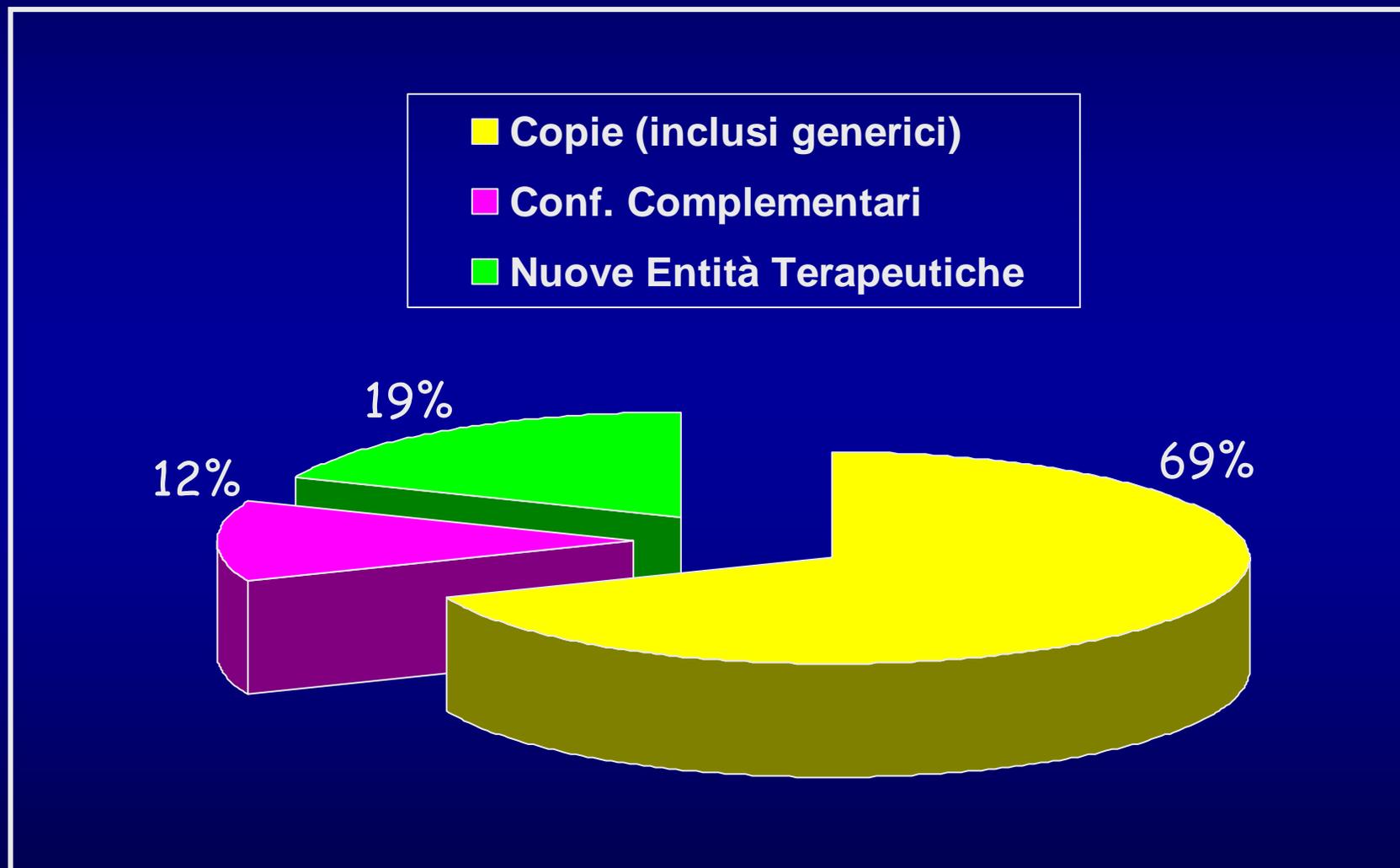
**Ma i farmaci in commercio
sono tutti utili?**

Principi attivi commercializzati in Italia 2006-2008

■ Nuove Entità Ter. ■ Conf. Comp. ■ Copie (incl. Generici)

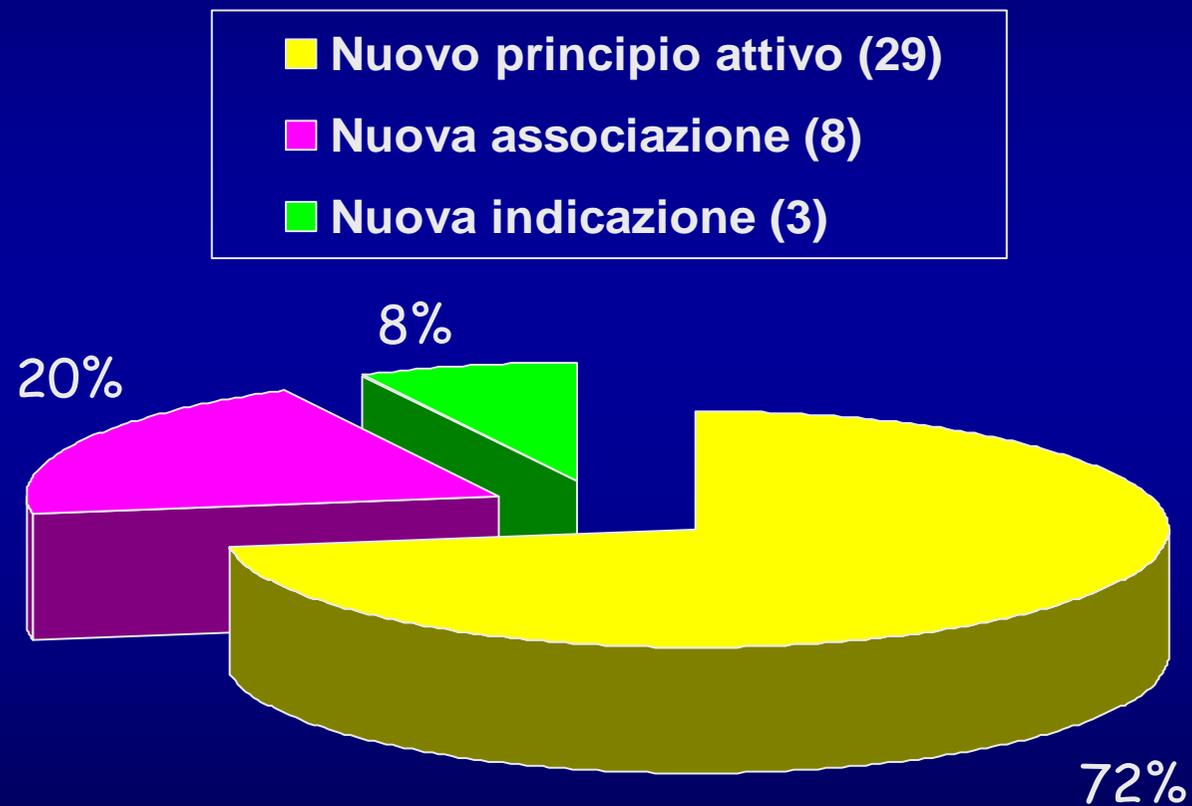


Farmaci commercializzati in Italia nel 2008



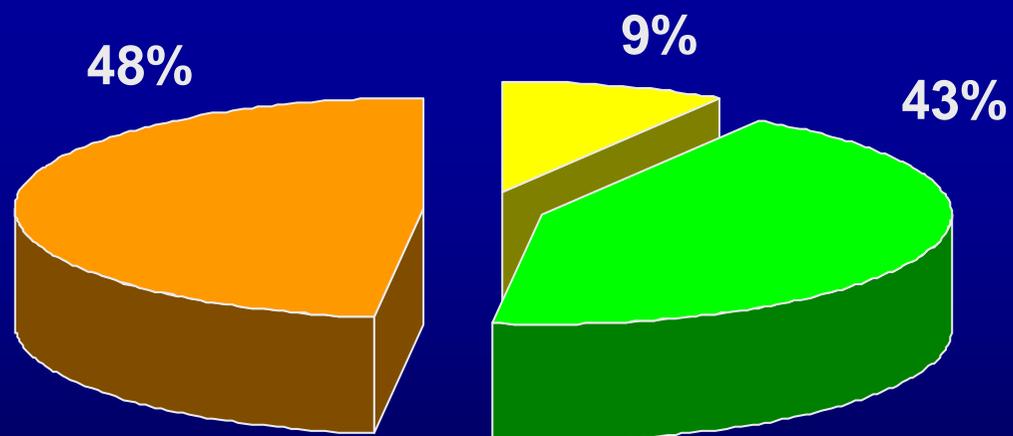
Nuove Entità Terapeutiche

Le NET entrate in commercio nel 2008 sono state 40



Giudizio della redazione di "Dialogo sui Farmaci" sui farmaci NET del 2008

■ Innovativi ■ Ruolo incerto ■ Disaccordo



Grado di innovazione terapeutica dei farmaci EMeA

1995-2004: 198 principi attivi

