

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE

Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica

Servizio 7 – Farmaceutica

Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza

Trend d'uso dei Nuovi Anti Coagulanti Orali in Sicilia negli anni 2013 – 2018. Analisi di farmacoutilizzazione e farmacovigilanza

Il presente report è stato realizzato da:

Alessandro Oteri

Claudia Minore

Claudia La Cavera

Pasquale Cananzi

**Centro Regionale di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza
Servizio 7 Farmaceutica – Assessorato della Salute della Regione Sicilia**

Prefazione

Le stringenti disposizioni in tema di sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), introdotte negli ultimi anni dal Ministero della Salute, hanno imposto la necessità di adeguare la produzione di salute alle nuove linee di indirizzo stabilite, garantendo al contempo il mantenimento dei Livelli Essenziali di Assistenza. In ambito farmaceutico, ciò si traduce nella necessità di effettuare un continuo monitoraggio dell'appropriatezza d'uso per le classi di farmaci a maggior impatto di spesa a livello regionale, allo scopo di supportare i processi decisionali e strategici di questo Assessorato.

In tale contesto il presente report, realizzato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza, si propone quale valido strumento per valutare l'uso dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) in Regione Sicilia nonché il loro profilo beneficio/rischio, consentendo, ove necessario, l'implementazione di ulteriori azioni atte a favorire l'impiego appropriato di tale classe di medicinali.

*Il Dirigente Generale
Ing. Mario La Rocca*

Indice

Introduzione	4
Metodologia.....	6
Dati d'uso complessivi.....	6
Focus 2018	7
Dati di Sicurezza: anno 2018	10
Discussione	12
Bibliografia.....	14

Introduzione

Nel corso degli ultimi anni l'uso dei nuovi anticoagulanti orali (NAO), per la prevenzione degli eventi tromboembolici associati a fibrillazione atriale non valvolare (FANV), si è ampiamente consolidato **(1,2)**. Infatti, grazie al loro meccanismo d'azione innovativo, tali farmaci si sono proposti quale valida alternativa agli antagonisti della vitamina k (VKA) – warfarin e acenocumarolo, il cui impiego si è gradualmente ridotto anche in virtù della complessa relazione dose-risposta, della ristretta finestra terapeutica e dell'elevato rischio emorragico ad essi associato **(3)**.

L'incremento nell'uso dei NAO a discapito dei VKA è in linea con svariati studi di farmacoutilizzazione condotti in altri paesi europei nei quali è stato confermato il progressivo *switch* terapeutico verso questa classe di medicinali **(1,2,4)**. Ciò determina da una parte la necessità di un attento monitoraggio del loro impiego per ragioni sia farmacoeconomiche, legate alla sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), sia di sicurezza, rendendo d'altronde essenziale una rivalutazione del loro profilo di sicurezza nei soggetti con FANV.

Il primo NAO autorizzato in Italia per la FANV è stato il dabigatran etexilato (autorizzato il 16 giugno 2013), seguito dal rivaroxaban (autorizzato il 13 settembre 2013), dall'apixaban (autorizzato il 7 gennaio 2014) e dall'edoxaban (autorizzato il 9 settembre 2016). In Regione Sicilia l'impiego di tali medicinali per il trattamento della suddetta patologia è stato subordinato al loro inserimento nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero della Regione Sicilia (PTORS). La tabella 1 riporta una sintesi delle indicazioni d'uso e la data di inserimento nel PTORS di ciascuno dei 4 NAO autorizzati in Italia per il trattamento della FANV.

Alla luce di tali premesse, il presente report ha lo scopo di analizzare i dati di consumo dei NAO in Regione Sicilia dal 2 agosto 2013 (data di inserimento nel PTORS del dabigatran etexilato per l'indicazione FANV) al 31 dicembre 2018.

Inoltre, è stato effettuato un focus sui trattamenti avviati con tali medicinali nel 2018 e sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci (ADR) ad essi associate e notificate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'AIFA nel corso dello stesso anno.

I dati d'uso sono stati estrapolati dai Registri di Monitoraggio AIFA per tali medicinali mentre i dati relativi alle segnalazioni di sospette ADR sono stati ricavati dalla RNF.

Tabella 1. Nuovi Anticoagulanti Orali autorizzati in Italia

Principio attivo	Nome commerciale	ATC	Data di inserimento in PTORS per FANV	Indicazioni d'uso
apixaban	Eliquis	B01AF02	23/04/2014	<ul style="list-style-type: none"> – Prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio. – Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (NVA), con uno o più fattori di rischio, quali un precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), età \geq 75 anni, ipertensione, diabete mellito, insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA \geq II). – Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti.
edoxaban	Lixiana	B01AF03	16/11/2016	<ul style="list-style-type: none"> – Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età \geq 75 anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA). – Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti.
dabigatran	Pradaxa	B01AE07	02/08/2013	<ul style="list-style-type: none"> – Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio. – Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non-valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA); età \geq 75 anni; insufficienza cardiaca (Classe NYHA \geq II); diabete mellito; ipertensione. – Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti.
rivaroxaban	Xarelto	B01AF01	19/12/2013	<ul style="list-style-type: none"> – Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età \geq 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio. – Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto.

Metodologia

I dati d'uso dei NAO per l'indicazione FANV, relativi al periodo 2013 – 2018, sono stati estrapolati dal Registro di Monitoraggio AIFA. Per ognuno dei principi attivi attualmente disponibili sul mercato è stato ricavato il numero di pazienti in trattamento stratificati per età, sesso e Azienda Sanitaria presso cui è stata avviata la terapia.

Per l'anno 2018 è stata inoltre valutata la distribuzione dei trattamenti per tipologia di struttura (Azienda Ospedaliera, Presidio Ospedaliero, Poliambulatorio e Casa di Cura Privata Accreditata) nonché l'impiego in ciascuna Azienda Sanitaria afferente alla Regione.

Il profilo di sicurezza dei NAO è stato valutato incrociando i dati relativi ai trattamenti chiusi per tossicità nel corso del 2018 con le segnalazioni di sospette ADR notificate in Regione Sicilia nello stesso anno.

Le segnalazioni di sospette ADR sono state estrapolate dalla RNF utilizzando quale criterio di selezione la data di inserimento. Le segnalazioni sono state dunque classificate per tipologia di ADR secondo il MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities), età, sesso e Azienda Sanitaria di provenienza della segnalazione.

Dati d'uso complessivi

Nel complesso, 70.450 soggetti sono stati avviati al trattamento con NAO nel periodo 2013 – 2018. I trattamenti sono risultati equamente suddivisi tra uomini e donne, con una leggera predominanza di queste ultime. L'età media dei soggetti in terapia è risultata pari a 76,3 anni con un *range* di età variabile tra i 25,9 anni e i 101,5 anni. Particolarmente significativo è risultato il numero di soggetti trattati con età \geq 80 anni che rappresentano in totale il 47,7% della popolazione in terapia con tale classe di medicinali. Le caratteristiche demografiche della popolazione trattata con ciascuno dei NAO in commercio sono riportate nella tabella 2.

Per quanto riguarda la distribuzione dei trattamenti, il rivaroxaban è stato il farmaco maggiormente prescritto nel periodo in oggetto (37% dei trattamenti avviati) seguito da apixaban (30%), dabigatran (23%) e edoxaban (10%) (figura 1).

La figura 2 riporta il trend d'uso dei NAO dall'inizio della loro commercializzazione in Italia fino al mese di dicembre 2018. Il dabigatran (primo farmaco immesso in commercio), dopo un'importante crescita iniziale, ha evidenziato un trend piuttosto stabile nel corso dei vari anni di monitoraggio mentre rivaroxaban e apixaban hanno mostrato un uso crescente durante tutto il periodo di monitoraggio, riportando una leggera flessione soltanto nel 2016, in concomitanza con l'immissione in commercio di edoxaban. L'impiego di quest'ultimo è aumentato costantemente nei primi due anni di commercializzazione per poi stabilizzarsi nel corso del 2018.

Il maggior numero di soggetti trattati è stato osservato nell'area metropolitana di Palermo, seguita da Catania e Messina, in linea con la distribuzione geografica della popolazione residente (dati non riportati).

Focus 2018

La figura 3 riporta la distribuzione dei trattamenti per tipologia di struttura sanitaria. Nell'Area metropolitana di Palermo si osserva un sostanziale equilibrio nella distribuzione dei trattamenti tra Presidi Ospedalieri, Aziende Ospedaliere e Case di Cura private accreditate. Viceversa, nelle aree metropolitane di Catania e Messina, il maggior numero di trattamenti è stato avviato nel contesto delle Aziende Ospedaliere. Nelle altre province la maggior parte dei trattamenti è stato riscontrato a livello dei presidi ospedalieri. Poco coinvolti sono risultati invece i poliambulatori che, a livello regionale, hanno rappresentato soltanto il 10% dei trattamenti avviati nel corso del 2018. Infine, per quanto concerne le Case di Cura private accreditate i trattamenti avviati nel 2018, a livello regionale, sono stati il 16,0% del totale con un picco di prescrizioni osservato nell'area metropolitana di Palermo (27,9% dei trattamenti avviati).

La figura 4 descrive la distribuzione dei trattamenti avviati a livello delle Aziende Sanitarie nel 2018. L'ASP di Palermo è risultata l'Azienda Sanitaria con il maggior numero di pazienti trattati, seguita dall'ASP di Agrigento e dall'ASP di Messina. Minore, invece, è stato il numero di soggetti avviati al trattamento nei Policlinici Universitari (12,2% dei trattamenti avviati a livello regionale).

La Figura 5 riporta la percentuale di "trattamenti chiusi" per ciascun principio attivo nel corso del 2018 rispetto al numero di trattamenti avviati. A tal proposito, si specifica che la chiusura dei trattamenti non è esclusivamente riconducibile a problemi di tossicità del farmaco; il prescrittore può infatti chiudere un trattamento apponendo nel Registro AIFA la dicitura "decisione clinica". Il maggior numero di interruzioni della terapia è stato osservato con dabigatran (6,0%), seguito da edoxaban (2,8%), rivaroxaban (2,5%) e apixaban (1,2%).

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti trattati con NAO

	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Numero di pazienti trattati	21.069	16.319	7.241	25.821
Sesso				
Femmine: N (%)	11.082 (52,6%)	8.076 (49,5%)	3.793 (52,4%)	12.979 (48,7%)
Maschi: N (%)	9.987 (47,4%)	8.243 (50,5%)	3.448 (47,6%)	12.842 (51,3%)
Età media (range)	77,0 (27,2 – 103,1)	75,5 (23,7 – 100,6)	76,9 (31,2 – 102,3)	75,8 (21,4 – 99,9)
Fasce di età				
< 40	0,1%	0,2%	0,3%	0,3%
40-49	0,8%	0,9%	0,9%	0,9%
50-59	3,5%	4,1%	3,6%	4,2%
60-69	12,8%	16,1%	14,3%	15,3%
70-79	32,2%	34,2%	30,7%	33,7%
≥ 80	50,5%	44,5%	50,1%	45,7%

Figura 1. Distribuzione dei trattamenti con NAO nel periodo 2013 – 2018

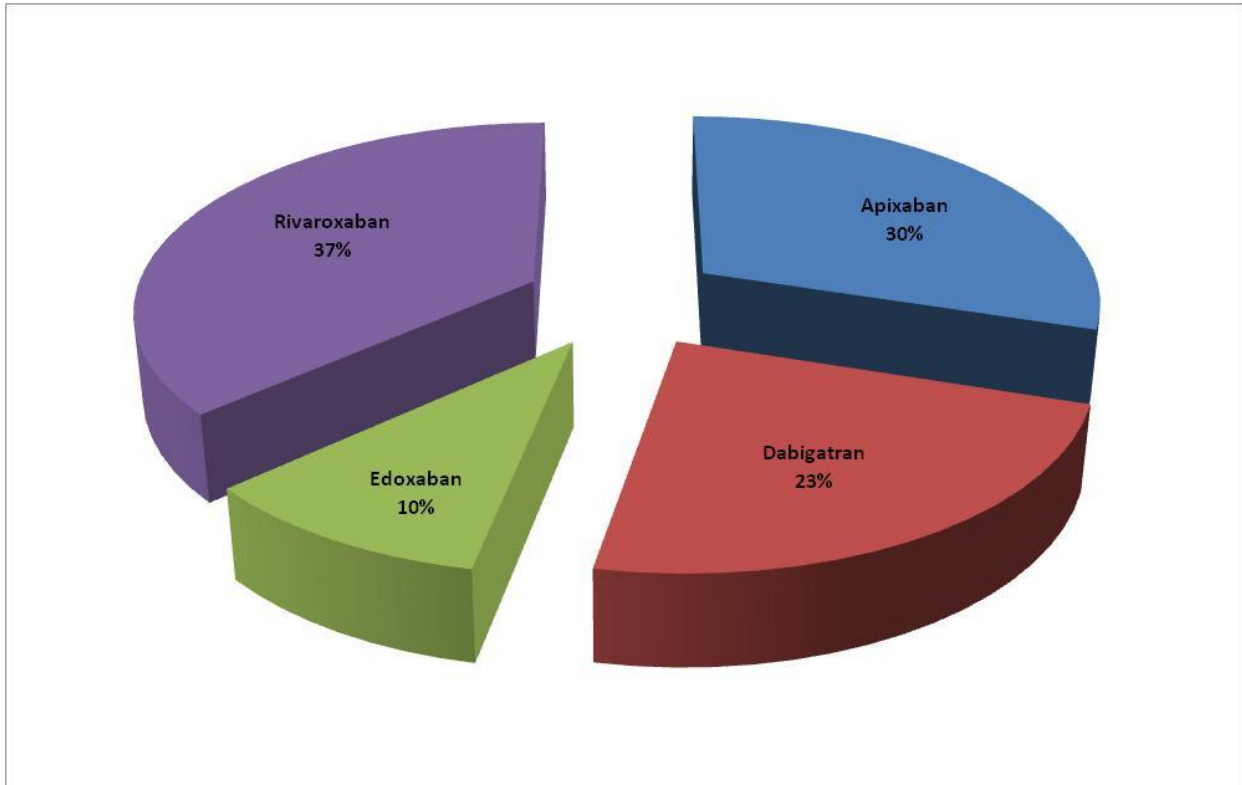


Figura 2. Trend d'uso di NAO nel periodo 2013 – 2018

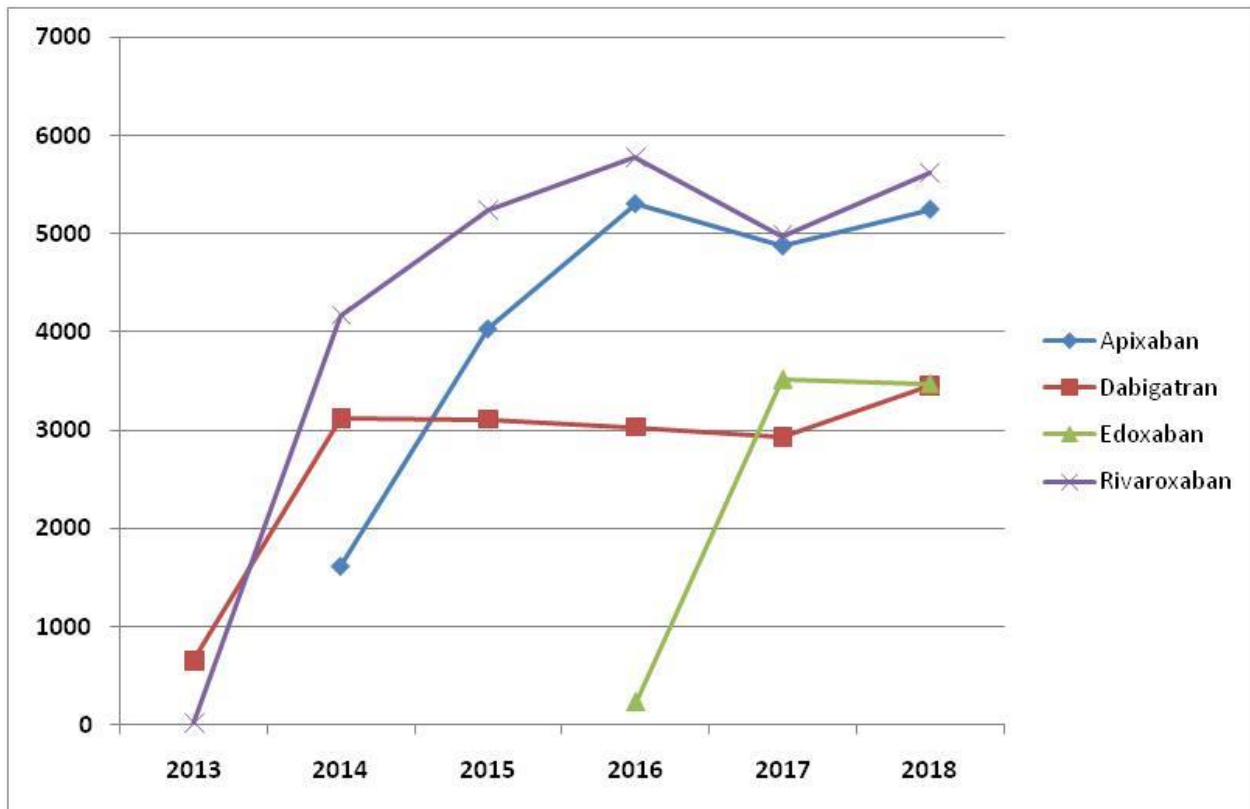


Figura 3. Distribuzione dei trattamenti per tipologia di struttura nell'anno 2018

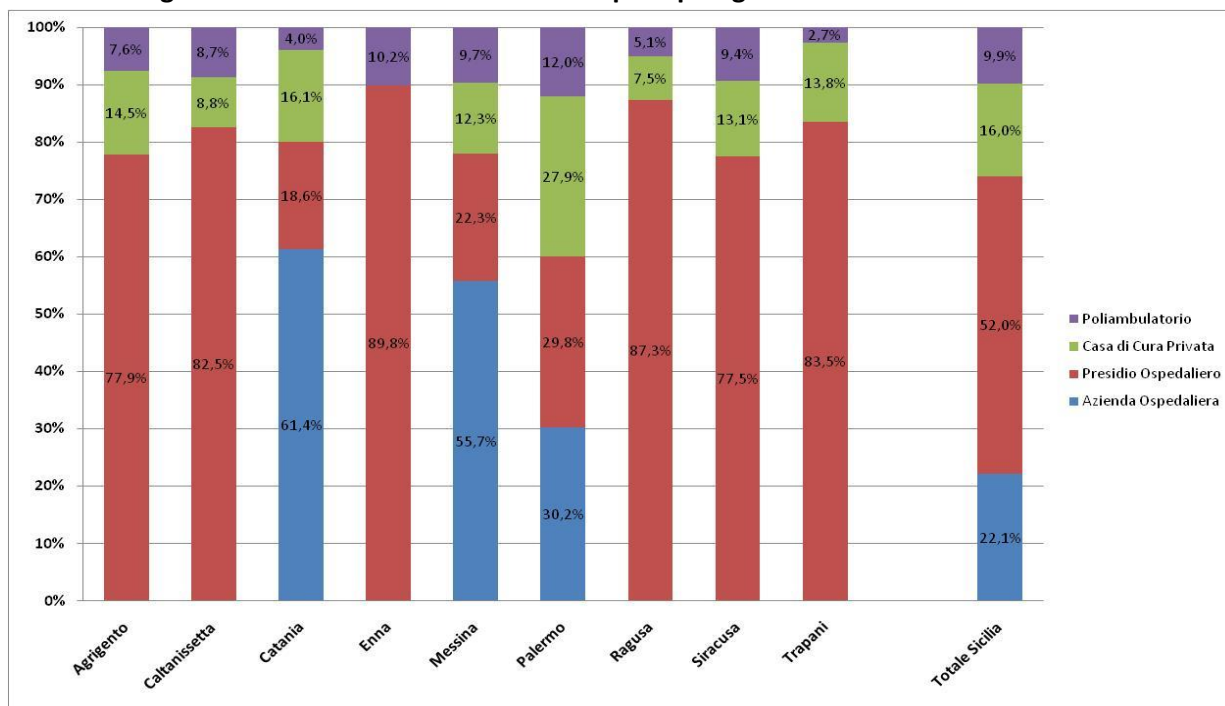


Figura 4. Distribuzione dei trattamenti nelle Aziende Sanitarie nell'anno 2018

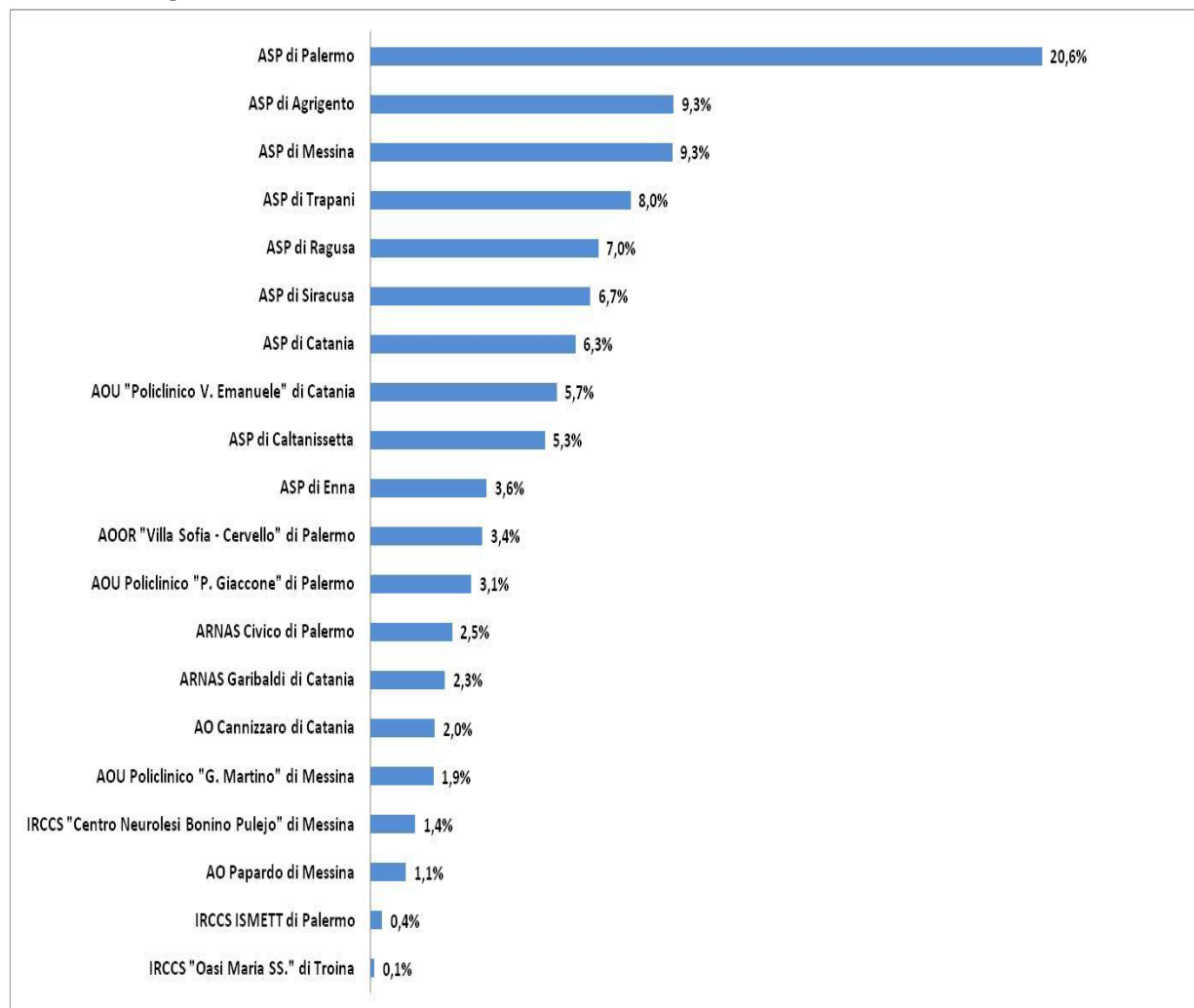
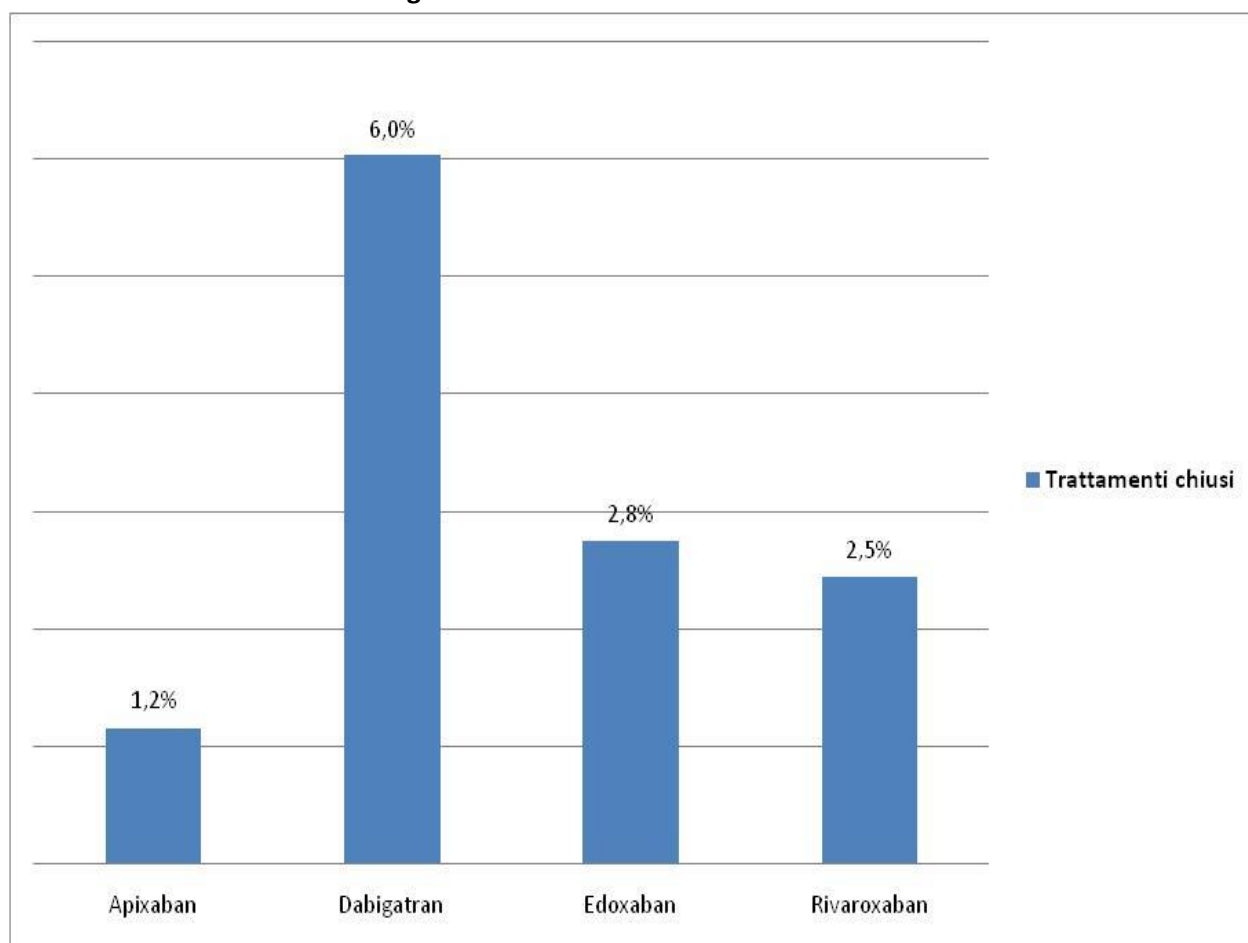


Figura 5. Trattamenti chiusi nell'anno 2018



Dati di Sicurezza: anno 2018

Nel complesso, 32 trattamenti sono stati chiusi per tossicità con un tasso di eventi avversi pari a 1,79 casi su 1.000 trattamenti avviati (tabella 3). Sono stati registrati 6 decessi equamente distribuiti tra apixaban, edoxaban e rivaroxaban. Tuttavia, in nessun caso il decesso è stato attribuito al trattamento farmacologico. In totale il tasso di mortalità è risultato pari a 3,36 decessi per 10.000 trattamenti avviati (tabella 4).

Dall'esame dei dati di farmacovigilanza registrati nella RNF sono state osservate in Sicilia 56 segnalazioni di sospette ADR corrispondenti al 3,4% di quelle riportate a livello nazionale. Il tasso di segnalazione di ADR a livello regionale è risultato pari a 11,1 segnalazioni per milione di abitanti contro 27,1 segnalazioni per milione di abitanti della media nazionale, con una notevole discrepanza in relazione alle ADR gravi notificate (16,0% in Sicilia vs. 52,2% in Italia).

La tabella 5 riporta le segnalazioni di ADR osservate in Italia e Sicilia, distinte per gravità e medicinale. Il 76,8% degli eventi riportati in Sicilia è risultato non grave, il 16,0% è risultato grave, nel 5,4% la reazione ha causato il decesso del paziente, mentre in un caso (1,8%) la gravità non è stata definita. Il farmaco sospetto nei tre casi notificati di decesso è stato il dabigatran; per tutte le ADR ad esito fatale la segnalazione è pervenuta direttamente dall'Azienda produttrice del medicinale.

La figura 6 riporta la distribuzione delle segnalazioni per Azienda Sanitaria. La maggior parte delle segnalazioni di ADR proviene dall'ASP di Messina (23,2%), seguita dalle ASP di Palermo (14,3%) e di Trapani (12,5%). A tal proposito, appare interessante notare la discrepanza tra le segnalazioni di ADR notificate nella RNF e i trattamenti chiusi per tossicità nel Registro di Monitoraggio AIFA.

Tabella 3. Reazioni avverse riportate nel registro nell'anno 2018

Farmaco	Reazioni avverse	Tasso di reazioni avverse*
Apixaban	6	1,14
Dabigatran	10	2,88
Edoxaban	10	2,87
Rivaroxaban	6	1,07
Totale complessivo	32	1,79

* su 1.000 trattamenti avviati

Tabella 4: Tasso di mortalità da registro nell'anno 2018

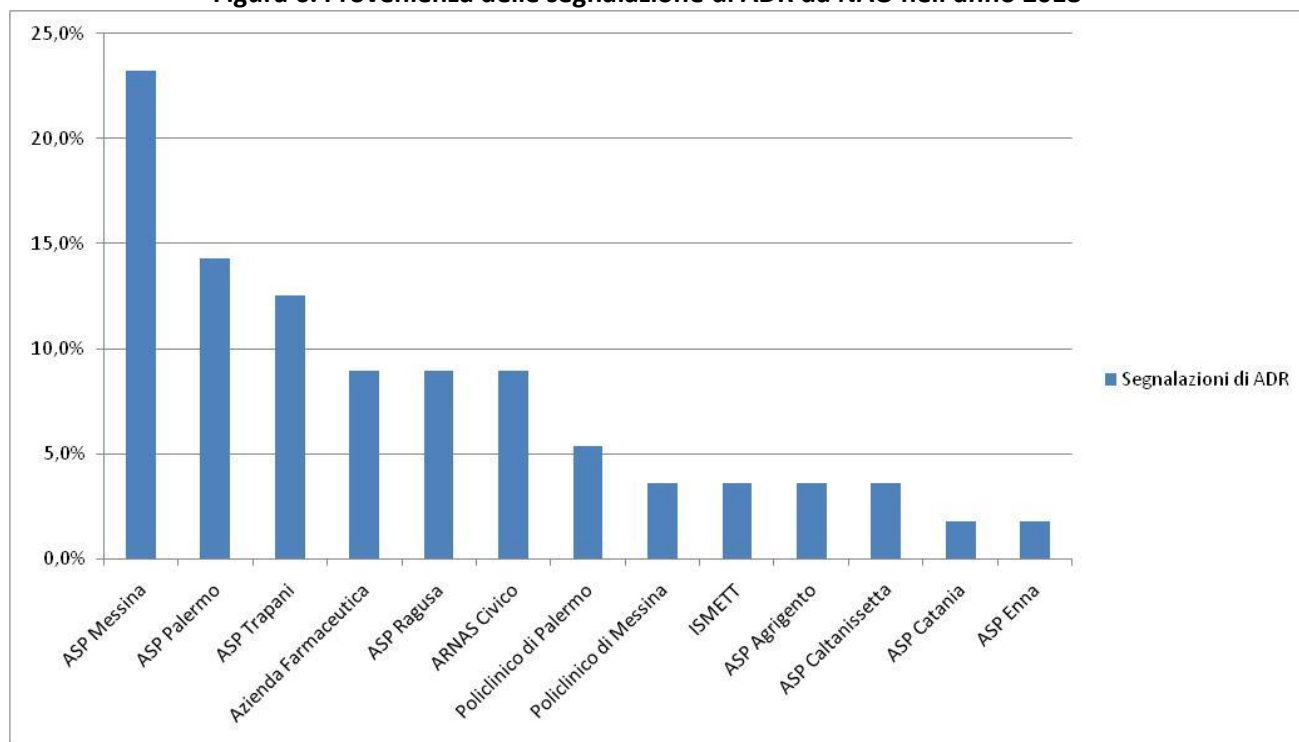
Farmaco	Decessi	Tasso di mortalità *
Apixaban	2	3,81
Dabigatran	---	---
Edoxaban	2	5,74
Rivaroxaban	2	3,55
Totale complessivo	6	3,36

* su 10.000 trattamenti avviati

Tabella 5. Dettaglio gravità segnalazioni per specialità medicinale nell'anno 2018 (Italia vs. Sicilia)

Tipologia di ADR	Apixaban		Dabigatran		Edoxaban		Rivaroxaban		Totali classe	
	Italia N (%)	Sicilia N (%)	Italia N (%)	Sicilia N (%)	Italia N (%)	Sicilia N (%)	Italia N (%)	Sicilia N (%)	Italia N (%)	Sicilia N (%)
Decessi	10 (2,4%)	---	15 (3,2%)	3 (15,0%)	5 (2,1%)	---	5 (1,0%)	---	35 (2,1%)	3 (5,4%)
ADR gravi	247 (58,4%)	4 (40,0%)	238 (51,4%)	2 (10,0%)	112 (46,3%)	---	260 (50,5%)	3 (21,4%)	857 (52,2%)	9 (16,0%)
ADR non gravi	164 (38,8%)	6 (60,0%)	206 (44,5%)	15 (75,0%)	124 (51,2%)	11 (91,7%)	248 (48,2%)	11 (78,6%)	742 (45,2%)	43 (76,8%)
Gravità non definita	2 (0,5%)	---	4 (0,9%)	---	1 (0,4%)	1 (8,3%)	2 (0,4%)	---	9 (0,5%)	1 (1,8%)
Totale ADR	423	10	463	20	242	12	515	14	1643	56

Figura 6. Provenienza delle segnalazione di ADR da NAO nell'anno 2018



Discussione

L'obiettivo principale del presente report è stato quello di valutare l'impiego dei NAO per il trattamento della FANV in Regione Sicilia dalla data di inserimento in PTORS del dabigatran etexilato per l'indicazione FANV fino al 31 dicembre 2018 con un focus sui trattamenti iniziati nel corso del 2018 e sulle segnalazioni di sospette ADR inserite nella RNF nello stesso anno.

Dall'analisi dei dati si evince come l'uso dei NAO in Regione Sicilia sia progressivamente aumentato nel corso degli anni in linea con quanto osservato nella letteratura internazionale **(1-4)**. A livello nazionale, alla data del 31 dicembre 2017 i soggetti in trattamento con NAO erano 725.690; di questi il 7,3% (53.018) erano pazienti siciliani **(5)**. Nel corso del 2018, il numero di trattamenti avviati con tali medicinali, a livello regionale, è aumentato del 32% rispetto all'anno precedente, con un conseguente notevole impatto in termini di spesa farmaceutica sostenuta per il loro acquisto.

Il crescente impiego dei NAO a livello regionale, se da una parte rappresenta un'evoluzione nella gestione dei pazienti con FANV, dall'altra parte comporta un proporzionale incremento della spesa sostenuta per il loro acquisto; è pertanto necessario procedere ad una costante valutazione dell'appropriatezza prescrittiva di tali medicinali nella pratica clinica, al fine di analizzare il guadagno di salute ottenuto dai soggetti trattati e di ottimizzare, al contempo, le risorse disponibili. A tal proposito, occorre ricordare come in Sicilia tali medicinali possano essere prescritti esclusivamente dai clinici operanti presso le Strutture Sanitarie individuate dalla Regione, mediante compilazione del Piano Terapeutico (PT) *web based* dell'AIFA. Inoltre, ai fini dell'appropriatezza prescrittiva nei soggetti affetti da FANV, il prescrittore è tenuto ad attestare nella

stampa del PT *web based* che il paziente è stato sottoposto ad indagine ecocardiografica e che la stessa deve essere stata effettuata da non più di sei mesi dalla data di prescrizione del NAO.

Dall'analisi delle prescrizioni effettuate nel corso del 2018 è emerso un maggior impiego di tali medicinali da parte delle Aziende Ospedaliere nelle Aree metropolitane e dai presidi ospedalieri nelle altre province regionali. Per contro, il contributo dei poliambulatori alla prescrizione dei NAO è risultato piuttosto ridotto nonostante tali strutture dovrebbero essere quelle preferenzialmente indicate all'impiego di tali prodotti per via della loro capillare distribuzione sul territorio regionale e delle caratteristiche intrinseche della patologia e dei pazienti. In tale contesto, potrebbe essere utile procedere ad una rivalutazione dei Centri Prescrittori al fine di ottimizzare la distribuzione degli stessi a livello regionale.

Un altro elemento chiave emergente riguarda l'uso appropriato di tali medicinali con particolare riferimento al loro profilo beneficio/rischio. Infatti, dall'analisi dei Registri di monitoraggio AIFA si evince come soltanto il 6,3% dei trattamenti chiusi nel corso del 2018 siano stati ascritti alla comparsa di reazioni avverse (32 ADR), mentre le segnalazioni di sospette ADR inserite nella RNF nello stesso anno sono risultate in complesso 56 (il 75% in più di quelle riportate nel registro). Viceversa, in molti altri casi alla chiusura del registro per tossicità non è corrisposto il contestuale invio della segnalazione di ADR agli organi competenti. Tale discrepanza è apparsa ancora più evidente in relazione alla mortalità. Infatti, nessuno dei 3 casi di ADR ad esito fatale notificati nella RNF per il dabigatran etexilato è stato riportato anche nel Registro di monitoraggio AIFA. Per contro, nessun decesso è stato riportato nella RNF per gli altri principi attivi afferenti alla classe a fronte dei 6 decessi, seppur non direttamente associati al trattamento farmacologico, riscontrati nel Registro.

Tali osservazioni comportano la necessità di un più stringente monitoraggio dell'attività condotta dai Centri prescrittori in relazione soprattutto alle chiusure dei trattamenti nel Registro di Monitoraggio AIFA o degli eventuali *switch* terapeutici all'interno della classe. Inoltre, la notevole differenza in termini di tasso di segnalazione tra Sicilia e Italia e la minore percentuale di ADR gravi segnalate a livello regionale rispetto alla media nazionale (16,0% vs. 52,2%) richiedono una maggiore sensibilizzazione dei Centri stessi verso le attività di farmacovigilanza.

A tal proposito, occorre ribadire come, ai sensi della normativa vigente in materia di farmacovigilanza, sia necessario segnalare tutte le sospette ADR (gravi e non gravi, attese e non attese) che si possono verificare a seguito dell'assunzione dei medicinali, anche quando la sintomatologia osservata non risulti strettamente riconducibile al meccanismo d'azione proprio del farmaco.

In conclusione, il crescente impiego dei NAO in Regione Sicilia per la prevenzione degli eventi tromboembolici associati a FANV, pur essendo in linea con quanto osservato in Italia e nella letteratura internazionale, pone un'importante questione relativa al monitoraggio dell'appropriatezza d'uso di tali medicinali al fine di garantire il miglior accesso alle cure ai pazienti pur nel rispetto dei tetti di spesa farmaceutica imposti dal governo nazionale. Le differenze riscontrate in termini di chiusure dei Registri di

monitoraggio AIFA per tossicità e le segnalazioni di sospette ADR notificate nella RNF richiedono una maggiore attenzione sulla gestione dei Registri di monitoraggio da parte dei singoli Centri.

Bibliografia

1. Jobski K, Hoffmann F, Herget-Rosenthal S, et al. Use of oral anticoagulants in German nursing home residents: drug use patterns and predictors for treatment choice. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84:590-601.
2. Loo SY, Dell'Aniello S, Huiart L, et al. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:2096-2106.
3. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Changes in Oral Anticoagulation Therapy over One Year in 51,000 Atrial Fibrillation Patients at Risk for Stroke: A Practice-Derived Study. *Thromb Haemost*. 2019. *In press*.
4. van den Heuvel JM, Hövels AM, Büller HR, et al. Maitland-van der Zee AH. NOACs replace VKA as preferred oral anticoagulant among new patients: a drug utilization study in 560 pharmacies in The Netherlands. *Thromb J*. 2018 18;16:7.
5. AIFA. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2017. Disponibile al seguente link: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2017>.