

FeDerSerD

(Federazione Italiana degli Operatori dei
Dipartimenti e dei Servizi delle Dipendenze)

VI Congresso Nazionale

“Trasformazioni nelle dipendenze – La
necessità della Clinica ed il futuro dei servizi”

Palermo 19-21 ottobre 2016
Centro Congressi Astoria Palace Hotel

**Appropriatezza
terapeutica ed uso dei
farmaci generici**

Achille P. Caputi
Ordinario di Farmacologia
Università di Messina

DEFINIZIONE IN AMBITO FARMACOLOGICO

L'appropriatezza prescrittiva dei farmaci si verifica quando essi sono prescritti per patologie per le quali esiste l'indicazione terapeutica all'interno della scheda tecnica.

L'utilizzo del farmaco in casi e in dosaggi non indicati prende il nome di Off-Label.

Appropriatezza prescrittiva

Quali sono la probabilità e la precisione della diagnosi?

Il farmaco è efficace in questa malattia, su end points clinici e non solo di laboratorio?

Ci sono in questo pz fattori che possono accentuare o ridurre l'effetto del farmaco, o che lo espongono ad eventi avversi?

La dose è corretta?

La posologia è accettabilmente semplice e le istruzioni date al paziente sono corrette e possono essere facilmente seguite?

Ci sono interazioni tra i farmaci prescritti?

In un pz con comorbidità, ci sono interazioni tra i farmaci prescritti per una malattia e le malattie associate?

La durata della terapia è corretta e accettabile?

E' questo farmaco meno costoso di altri egualmente utili?

Da: Medication Appropriateness Index (MAI)

Barber N & al. J Clin Pharm Ther 2005; 30: 533-9

Farmaci: spendere?

MENO:

Trasferire la spesa pubblica dal SSN o dal SSR ad altri attori

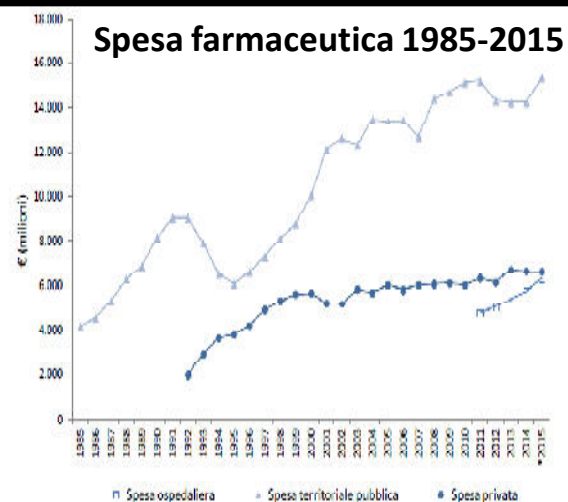
al produttore		Taglio prezzi
al distributore		Taglio margini
al paziente		Inasprimento ticket
al medico		Controllo prescrizioni

MEGLIO:

Aumentare l'efficienza del sistema

- Maggiore selettività nell'ammettere alla rimborsabilità i prodotti in base a criteri di efficacia ed economicità
- Attribuzione di un budget al medico prescrittore
- **Utilizzo di farmaci a brevetto scaduto**

Spesa farmaceutica



* Stimato sulla base dell'andamento dei primi 9 mesi

	2011	2012	2013	2014	2015
DDD/1000 ab die #	964,9	985,8	1.035,4	1.035,9	1.041,1

Spesa farmaceutica territoriale. Confronto fra i primi 9 mesi del periodo 2011-2015

		2011 (milioni)	2012 (milioni)	2013 (milioni)	2014 (milioni)	2015 (milioni)	Δ % 12/11	Δ % 13/12	Δ % 14/13	Δ % 15/14
1+2+3+4	Spesa convenzionata lorda	9.375	8.666	8.450	8.244	8.189	-7,6	-2,5	-2,4	-0,7
1+2	Compartecipazione del cittadino	975	1.052	1.074	1.121	1.136	7,9	2,1	4,4	1,4
1	Ticket per confezione	401	401	421	411	401	0,0	5,0	-2,4	-2,4
2	Quota prezzo di riferimento	574	651	653	710	735	13,4	0,3	8,7	3,5
3	Sconto ^a	624	584	698	669	654	-6,4	19,5	-4,2	-2,2
4	Spesa convenzionata netta	7.776	7.029	6.678	6.455	6.399	-9,6	-5,0	-3,3	-0,9
5	Distr. Diretta di fascia A ^a	2.124	2.124	2.240	2.422	3.328	0,0	5,5	8,2	37,4
4+5	Spesa territoriale	9.900	9.153	8.918	8.877	9.727	-7,5	-2,6	-0,5	9,6

Dati 2002:

Spesa: 12.664 milioni/euro

Dati 2015:

Spesa: 9727 milioni/euro

**Decremento della spesa: -
23,19%**



Dati 2002:

Ticket: 337 euro (milioni)

Dati 2015:

Ticket: 1136 euro (milioni)

**Incremento del ticket:
70,33%**

Spesa e consumo SSN dei farmaci a brevetto scaduto inclusi nelle liste di trasparenza della AIFA: confronto fra i primi 9 mesi del 2015 e 2014



OsMed 2015

	Consumi totali		Consumi farmaci a brevetto scaduto			Spesa ex-factory farmaci a brevetto scaduto			% Equivalenti**	
	DDD/1000 ab die	Δ% 15/14	DDD/1000 ab die	% sul totale DDD	Δ% 15/14	€ pro-capite	% sul totale spesa	Δ% 15/14	Spesa ex-factory	DDD
Piemonte	1.119,1	-2,0	783,2	70,0	7,9	41,4	22,1	2,0	7,1	26,3
Valle d'Aosta	1.158,4	-6,8	787,3	68,4	9,7	38,5	21,7	4,0	7,4	25,3
Lombardia	1.078,5	1,1	760,6	70,5	11,1	42,2	21,1	6,1	8,3	30,2
P.A. Bolzano	950,6	0,5	653,6	68,8	6,5	34,1	17,9	5,5	6,4	28,3
P.A. Trento	1.144,6	1,5	817,6	71,4	16,1	30,9	24,4	7,7	10,6	33,7
Veneto	1.137,8	-1,5	768,3	67,5	5,5	40,8	21,1	0,7	7,3	26,8
Friuli V.G.	1.138,3	-2,9	805,1	70,7	7,6	40,9	21,9	2,3	7,6	27,5
Liguria	1.048,1	-0,8	711,7	67,9	4,7	40,6	20,4	1,5	6,5	24,9
F. Romagna	1.272,8	1,4	891,0	70,0	7,5	41,9	20,6	0,9	7,0	27,7
Toscana	1.180,6	-1,1	835,1	70,7	6,9	42,6	18,8	0,3	5,9	27,1
Umbria	1.289,7	-0,1	930,8	72,2	8,6	40,9	23,2	3,0	6,2	21,7
Marche	1.184,8	-2,1	814,0	68,7	6,2	48,0	22,1	4,9	5,2	18,9
Lazio	1.304,5	0,3	936,7	71,8	14,0	53,2	23,2	3,9	5,0	17,7
Abruzzo	1.171,7	0,8	824,1	70,3	9,7	49,7	22,0	4,0	5,8	20,0
Molise	1.120,4	-0,6	781,2	69,7	5,2	48,6	23,9	3,6	4,8	14,9
Campania	1.244,6	2,2	861,6	69,2	8,6	55,9	21,7	6,5	4,2	15,3
Puglia	1.273,6	-1,1	870,2	68,3	3,2	56,1	21,3	1,5	4,7	16,6
Basilicata	1.144,3	0,5	775,6	67,8	5,4	49,8	21,6	6,4	3,8	13,9
Calabria	1.286,2	-0,9	890,5	69,2	6,4	55,4	23,5	-0,7	4,4	13,9
Sicilia	1.223,1	0,0	876,9	71,7	7,2	51,0	23,6	-1,4	4,8	16,7
Sardegna	1.288,4	0,0	883,2	68,6	9,5	52,2	20,3	5,3	5,2	20,6
Italia	1.189,3	-0,02	831,9	70,0	8,3	46,9	21,6	2,9	6,1	22,6
Nord	1.127,3	-0,2	785,2	69,7	8,4	41,4	21,1	3,1	7,6	28,1
Centro	1.247,0	-0,5	886,8	71,1	10,3	48,6	21,6	2,9	5,4	21,1

Pharmacy benefits and the use of drugs by the chronically ill patients

JAMA 2004; 291: 2344-50

Politiche di contenimento del costo dei farmaci:

- **aumento del ticket**
- obbligo di usare i generici

Raddoppio del ticket (Studio condotto sui farmaci di 25 industrie farmaceutiche)

- Riduzione delle spese per farmaci dal 19 al 33%
- Riduzione spese farmaci per patologie croniche in pazienti ad alto rischio



Doubling co-payment: results

NSAIDs 45%

antihistamines 44%.

antihyperlipidemics 34%,

antiulcerants 33%,

antiasthmatics 32%,

antihypertensives 26%,

antidepressants 26%,

antidiabetics 25%

Use of, and decrease by

antidepressants by depressed patients = 8%.

antihypertensives by hypertensive = 10%.

NSAIDs in arthritis patients = 27%

antihistamines in allergy patients = 31%.

antidiabetic = 23%.

Riflessione

- La stabilizzazione della spesa farmaceutica territoriale è dovuta principalmente alla introduzione di farmaci off-patent.
- Più si espande il mercato di un farmaci off-patent più si riduce il costo del relativo farmaco griffato (concorrenza)

Nella logica di allungare la sopravvivenza del nostro SSN l'uso dei farmaci off-patent, quando possibile, è un obbligo etico del prescrittore

Equivalenza e farmaci

farmaceutica

bioequivalenza

terapeutica



Equivalenti farmaceutici o Bioequivalenti???



Key Terms and Definitions Related to Therapeutic Interchange/Substitution

Pharmaceutical equivalence

Drug products that:

- ✓ contain the same active ingredient(s).
- ✓ are of the same dosage form and route of administration.
- ✓ are identical in strength or concentration.

Bioavailability

The rate and extent to which a drug's active ingredient is absorbed from the drug product and becomes available at its site of action

Bioequivalence

The absence of a significant difference in bioavailability between a drug product and its innovator when administered at the same molar dose under similar conditions in an appropriately designed study.

Therapeutic equivalent

Drug products that are approved as safe and efficacious; are pharmaceutical equivalents; are bioequivalent; and are manufactured in compliance with current Good Manufacturing Practice regulations.

Peters JR et al., *Generic drugs - safe, effective and affordable*. *Dermatologic Therapy* 2009; 22: 229-40

Argomenti.

Introduzione della “bioequivalenza”

Come si valuta la bioequivalenza

Effetto nocebo

Aderenza, come indicatore di efficacia

Riduzione dei costi

History of the bioequivalence concept

In early 1970s, generic digoxin formulations were increasingly prescribed in the United States, and a change in the manufacturing process of a company in Great Britain led to an unintentional increase in the bioavailability of one brand of digoxin tablets (1,2)

Public concern and ongoing discussion about bioequivalence started with those reports about digoxin intoxications.

It became clear that **drug products that are pharmaceutically equivalent, that is, products that contain the same drug in the same dose, are not necessarily bioequivalent** (3)

1. *Lindenbaum J et al., Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. N Engl J Med 1971; 285: 1244–1347.*
2. *Schulz H-U, Steinijans VW. Striving for standards in bioequivalence assessment: a review. Int J Clin Pharm Ther Toxicol 1991; 29: 293–298.*
3. *Skelly KP, Knapp G. Biologic activity of digoxin tablets. J Am Med Ass 1973; 224: 243.*

Hatch-Waxman Act: 1984

Authorizes the FDA to approve generic drugs that were demonstrated by the manufacturer to be bioequivalent.

The initial test-to reference ratio was 75% to 125% but was subsequently modified to 80% to 125%.

The components of this metric vary on dose administered, gut wall absorption, site of activity, therapeutic effect, the width of the narrow therapeutic window, and the ratio of treatment effect to drug side effects.

The definition of *biologically equivalent* is therefore of crucial importance and can vary based on inert binders, manufacturer curves, area under the curve, as well as the function of time.

A prespecified equivalence of 80% to 125% might be satisfactory to meet the criteria of equivalence if the risk– benefit ratio is wide.

For drugs with a more narrow risk– benefit ratio, that wide confidence interval would have important implications for risk or benefit.

U.S. Food and Drug Administration. Orange Book: Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. 2011. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>. Accessed February 6, 2011.

The FDA definition of *bioequivalence*

The absence of a significant difference in the rate and extent to which the active ingredient or active moiety in pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives become **available at the site of drug action (or bioavailability)** when administered at the same molar dose under similar conditions in an appropriately designed study.

In other words, **if the innovator and generic drugs are bioequivalent, then they should exhibit equivalent drug concentration-time profiles in the blood.**

Davit BM et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother.* 2009; 43:1583–97.

Argomenti.

Introduzione della “bioequivalenza”

Come si valuta la bioequivalenza

Effetto nocebo

Aderenza, come indicatore di efficacia

Riduzione dei costi

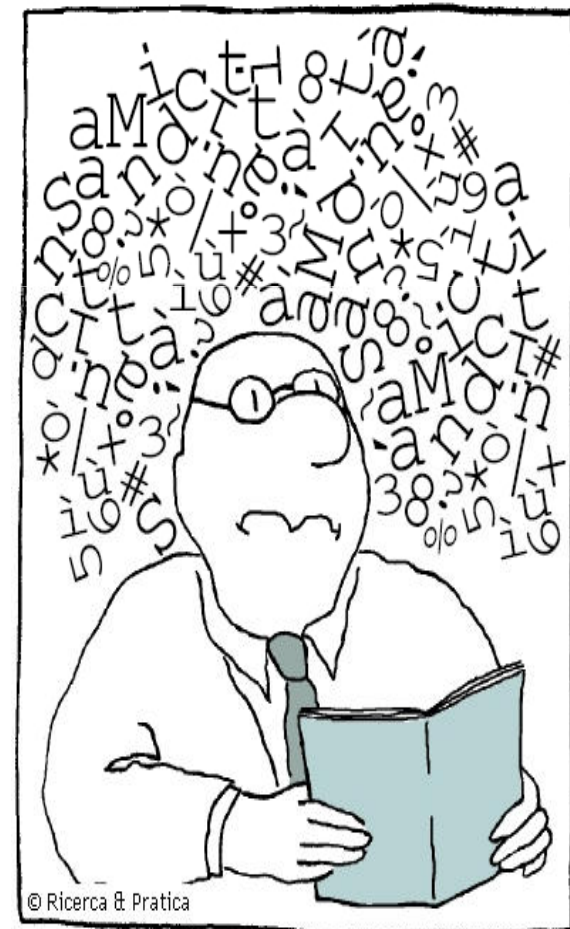
Summary of Bioequivalence Methods

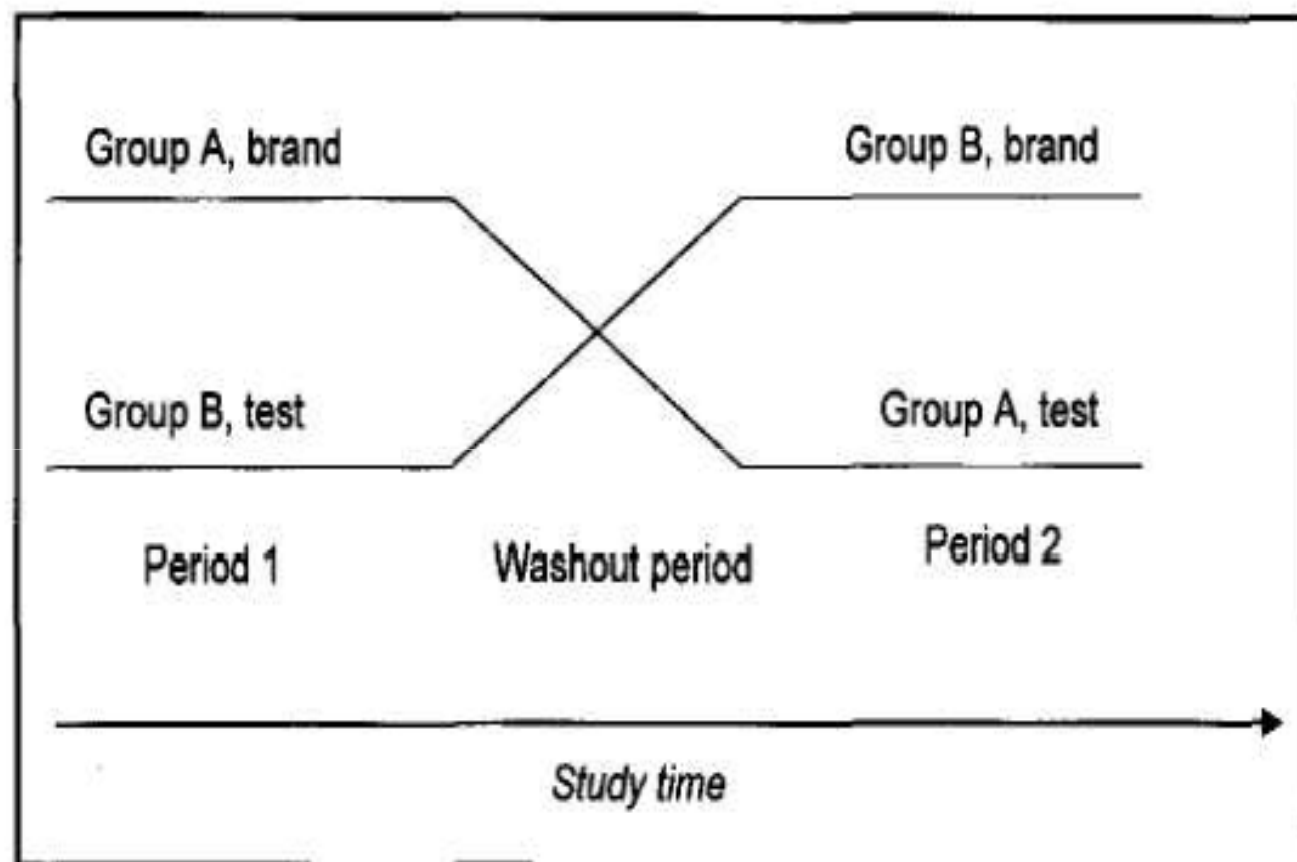
[Code of Federal Regulations, Title 21 Volume 5 Sec. 320.24]

1. Comparative in vivo pharmacokinetics.
 2. Comparative in vitro test for which an IVIVC is established.
 3. Comparative In vivo pharmacodynamics.
 4. Comparative clinical trials.
 5. Comparative vitro test acceptable to FDA
 6. Other approach deemed adequate by FDA
- 

Locally acting steroid suspension nasal sprays

- ✓ PK BE studies to ensure equivalent systemic exposure
- ✓ In vitro BE studies to assess actuator performance (including plume geometry, droplet size distribution, spray pattern, priming and re-priming, etc.),
- ✓ Clinical end point BE studies assessing change from baseline in total nasal symptom scores to ensure equivalent delivery of drug to the sites of action.





Come si dimostra la bioequivalenza di 2 farmaci?

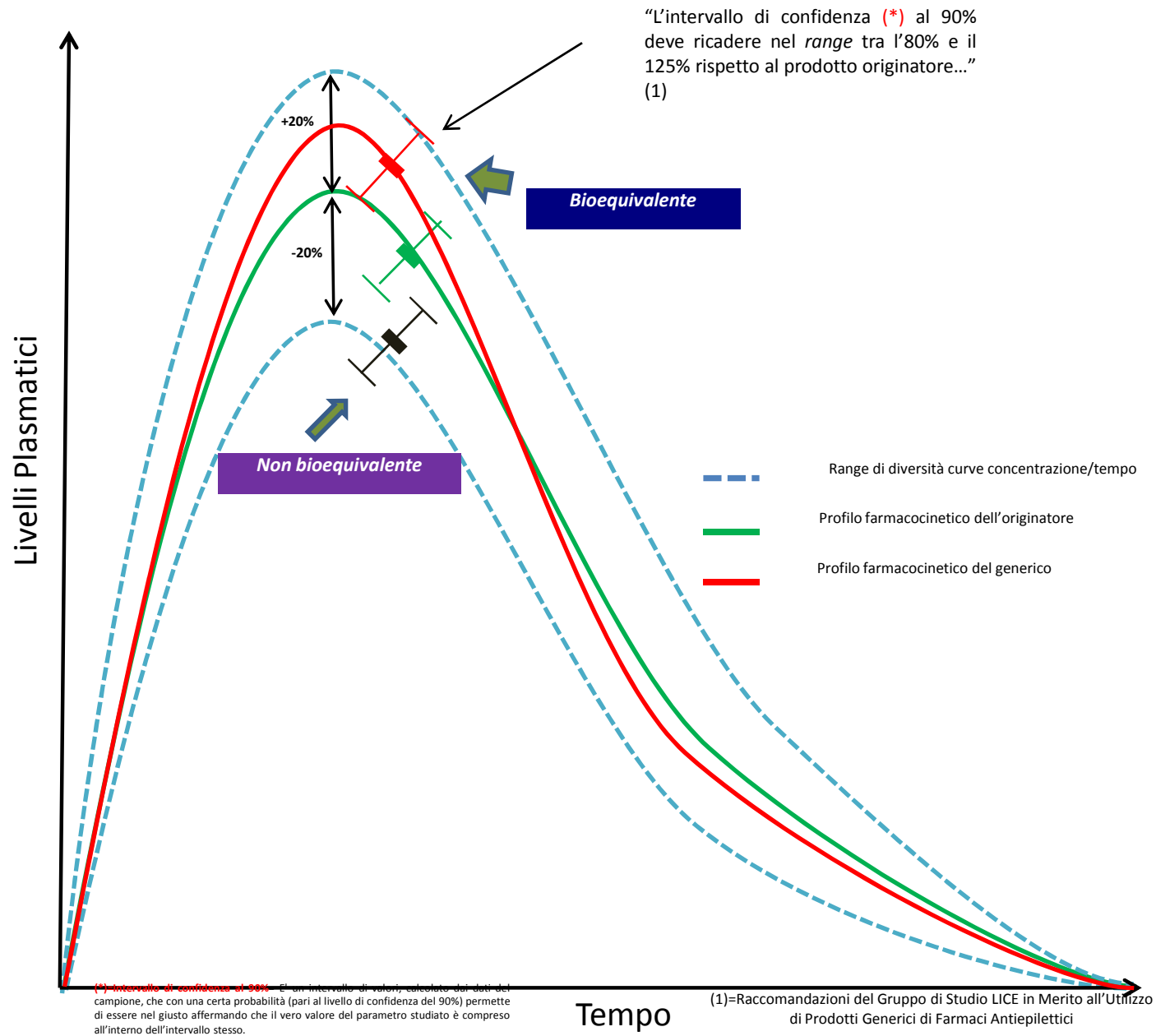
Si confronta il valore medio di alcuni parametri ottenuti dalla misurazione delle concentrazioni ematiche del farmaco in un gruppo di volontari sani (24-36) ai quali viene somministrata in due periodi successivi (studio cross-over) una singola dose a digiuno dei due prodotti a confronto.

Non esistendo alcun metodo statistico per dimostrare l'uguaglianza di due prodotti, gli studi di bioequivalenza si propongono di verificare l'assenza di una differenza clinicamente rilevante attraverso la stima di una differenza minima ammissibile.

“essential similarity”



Requisiti per la bioequivalenza imposti dalla FDA



Qual è l'intervallo accettabile per definire 2 prodotti bioequivalenti?

Il range di diversità che si può avere nelle curve concentrazione/tempo in seguito all'assunzione di due unità posologiche dello stesso farmaco, somministrate a due differenti soggetti è del $\pm 20\%$, ossia compreso tra 80-125%*

* *questi limiti sono asimmetrici a causa della trasformazione logaritmica dei dati impiegati per la comparazione.*

Qual è quindi la massima differenza ammessa?

Teoricamente la variazione fra un prodotto e l'altro potrebbe raggiungere il **45%**, in realtà l'obbligo di presentare un intervallo di confidenza entro i limiti stabiliti spinge i produttori a mantenersi abbastanza vicini al 100%.

Ma è vero ?

Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration

(Davit BM et al., Ann Pharmacother 2009; 43:1583-97)

This retrospective analysis compared the generic and innovator bioequivalence measures from **2070 single-dose clinical bioequivalence studies** of orally administered generic drug products approved by the **FDA** from 1996 to 2007 (**12 y**).

Bioequivalence measures evaluated were **C_{max}** and **AUC**, representing drug rate and extent of absorption, respectively.

Table 3. Distribution of Percent Absolute Differences Between Generic and Innovator Bioequivalence Parameter Geometric Means						
Range of Percent Differences	Percent of Total BE Studies (Studies, n)					
	All Drug Products (n = 2070) ^a		IR Drug Products (n = 1788)		MR Drug Products (n = 282)	
	C _{max}	AUC _{0-t}	C _{max}	AUC _{0-t}	C _{max}	AUC _{0-t}
0-5	64.1 (1327)	80.8 (1673)	66.1 (1182)	81.5 (1457)	51.4 (145)	76.3 (215)
6-10	27.5 (569)	16.8 (348)	26.2 (468)	16.3 (291)	36.2 (102)	19.8 (56)
11-15	5.0 (106)	2.3 (47)	7.3 (131)	2.1 (38)	12.1 (34)	3.5 (10)
>15	0.4 (8)	0.1 (2)	0.4 (7)	0.1 (2)	0.3 (1)	0.4 (1)

AUC = area under the concentration-time curve; BE = bioequivalence; C_{max} = peak drug plasma concentration; IR = immediate release; MR = modified release.

^aTotal number of studies in which the bioequivalence parameter was measured.

Solo nel 2.4% (49) degli studi (2070) l'AUC del generico varia rispetto al reference di più del 10%.

Nessuno degli studi con tale variazione riguarda farmaci con stretto indice terapeutico (antiepilettico, immunoppressore, ecc.)

Nell'analisi dei farmaci generici approvati in un periodo di 18 anni:

Differenza media nel fra generico e griffato:

C_{max} = 4.35%

AUC = 3.56%

Differenza molto di sotto del 10% nel 98% dei casi

Ann Pharmacother 2009;43:1583-97.



Argomenti.

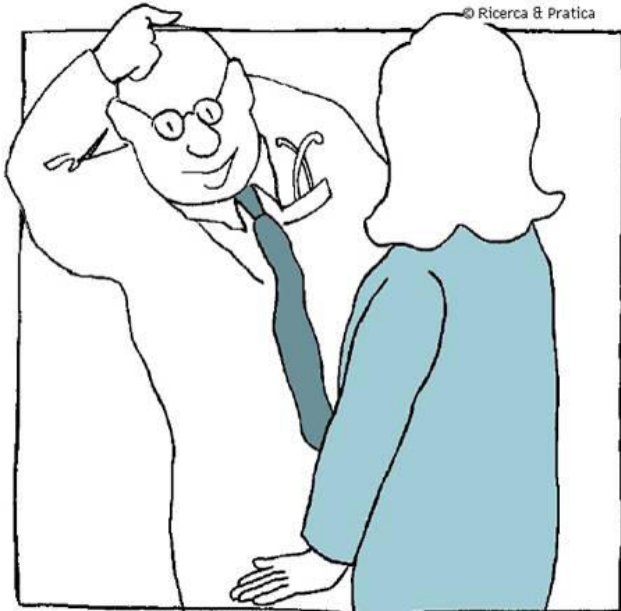
Introduzione della “bioequivalenza”

Come si valuta la bioequivalenza

Effetto nocebo

Aderenza, come indicatore di efficacia

Riduzione dei costi



«Ha una rara patologia chiamata 'buona salute'.
Francamente, non siamo affatto sicuri di come trattarla»



Il problema generale dei generici

“Poichè di solito i farmaci generici costano meno dei farmaci branded, molte persone credono erroneamente che i generici siano inferiori rispetto ai branded”

Doug Sporn

Director of FDA's Office of Generic Drugs

La "percezione" del generico

- There is an extensive publicity suggesting that generic prescribing is potentially problematic.
- A patient knowing that a generic is being prescribed might view this in a very negative way and might have an increased tendency to attribute any adverse event to the change.
- This is the "negative placebo" or "nocebo" effect, the opposite of a placebo effect

Generic antiepileptic drugs and increased health care utilization. Fact or myth?

Besag FMC. *Neurology* 2010; 74: 1562-3

Are Generic Drugs Really Inferior Medicines?

Moore N et al., Nature 2010; 88: 301-41.

40% (differences in pharmacokinetics)

There may be a risk of treatment failure or toxicity because of the differences in pharmacokinetics between the princeps (the originally patented formulation) and the generic, or between generics.

Even though the quantity of active ingredient in each tablet is determined within strict limits so that there are exactly the same quantities of active products, the individual absorption characteristics of each tablet might differ by as much as 40%, which is the range between the allowed upper and lower limits of the CI of the mean concentration ratios.

The probability of one drug being at the upper limit of the CI and the other being at the lower limit is less than 0.0025 (1 in 400), which for an individual patient might occur once in 33 years' continuous treatment while switching drugs every month.

Bioequivalenza dei farmaci branded

- Modifiche nel procedimento industriale o nell'impianto di produzione dei farmaci condizionano la bioequivalenza di tutti i farmaci.
- Necessaria per AIC di un farmaco in co-marketing.
- I farmaci con stesso principio attivo prodotti in co-marketing contengono spesso eccipienti differenti

In tutti questi casi si applicano gli stessi concetti di bioequivalenza validi per i generici

Una domanda.....

L'AIFA controlla la qualità dei farmaci sia griffati che generici.

Se si sospetta che l'AIFA non esegua i controlli, perché non si dubita anche che l'AIFA controlli i farmaci griffati e/o quelli innovativi?

Argomenti.

Introduzione della “bioequivalenza”

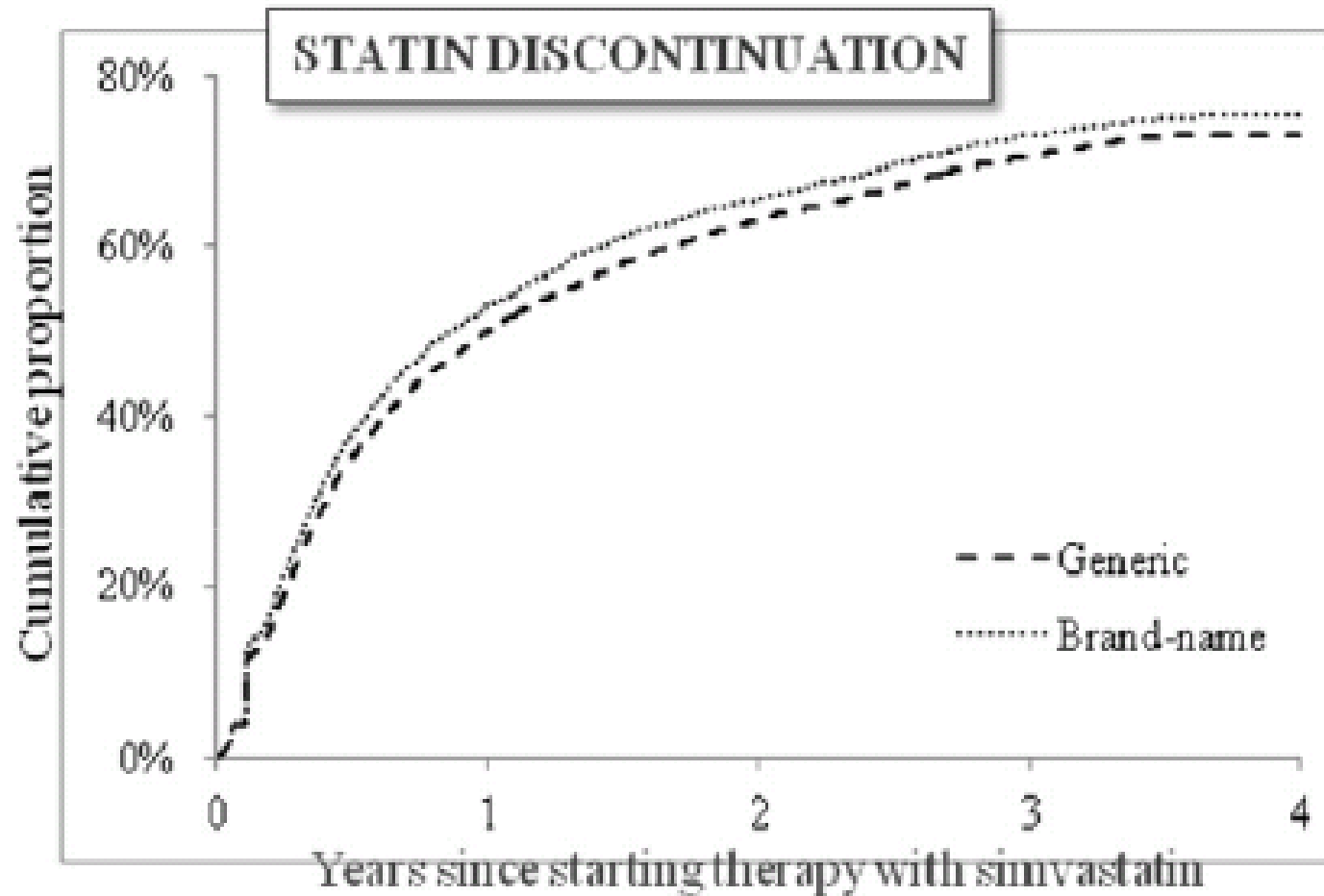
Come si valuta la bioequivalenza

Effetto nocebo

Aderenza, come indicatore di efficacia

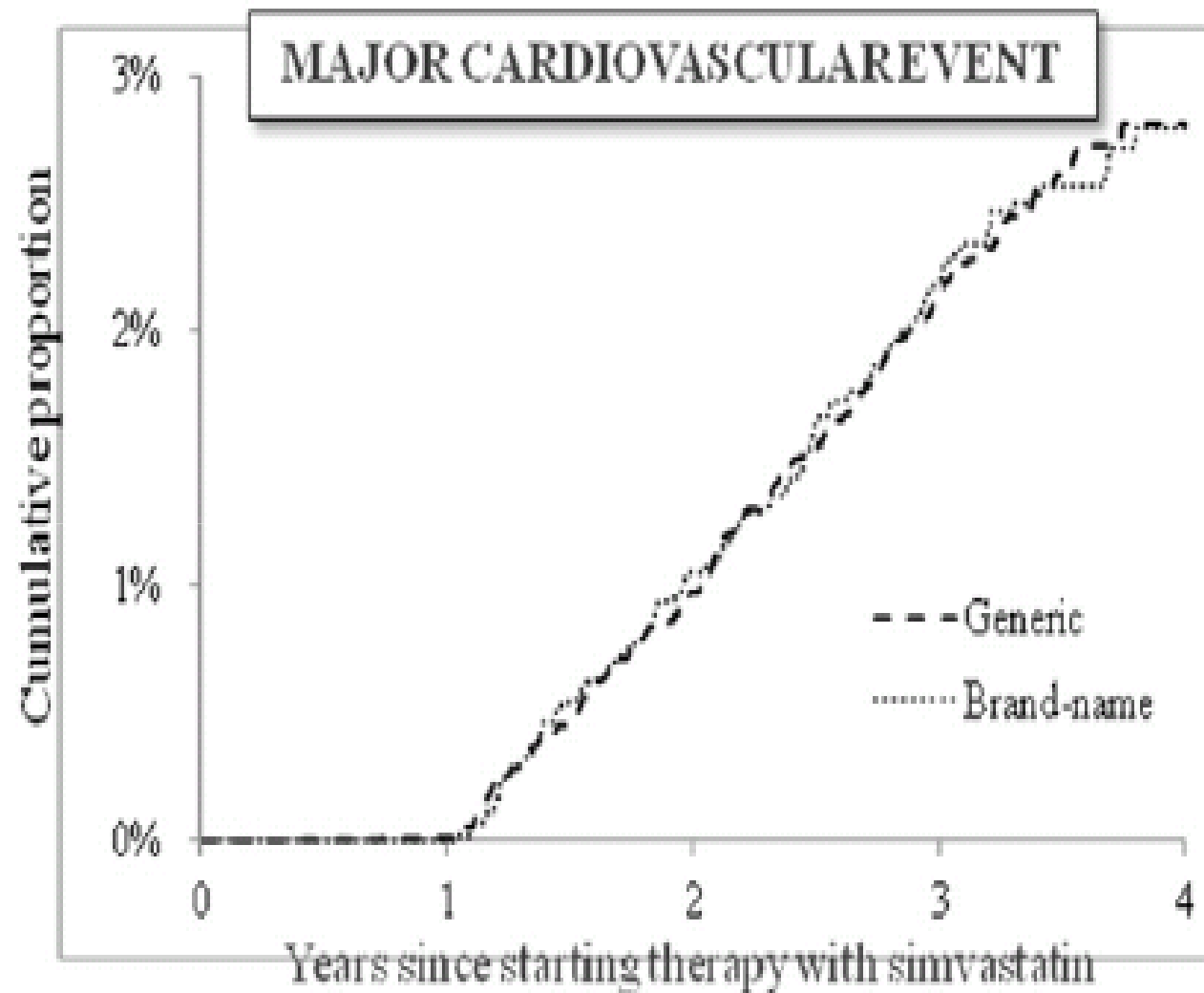
Riduzione dei costi

Cumulative proportion of patients discontinuing therapy



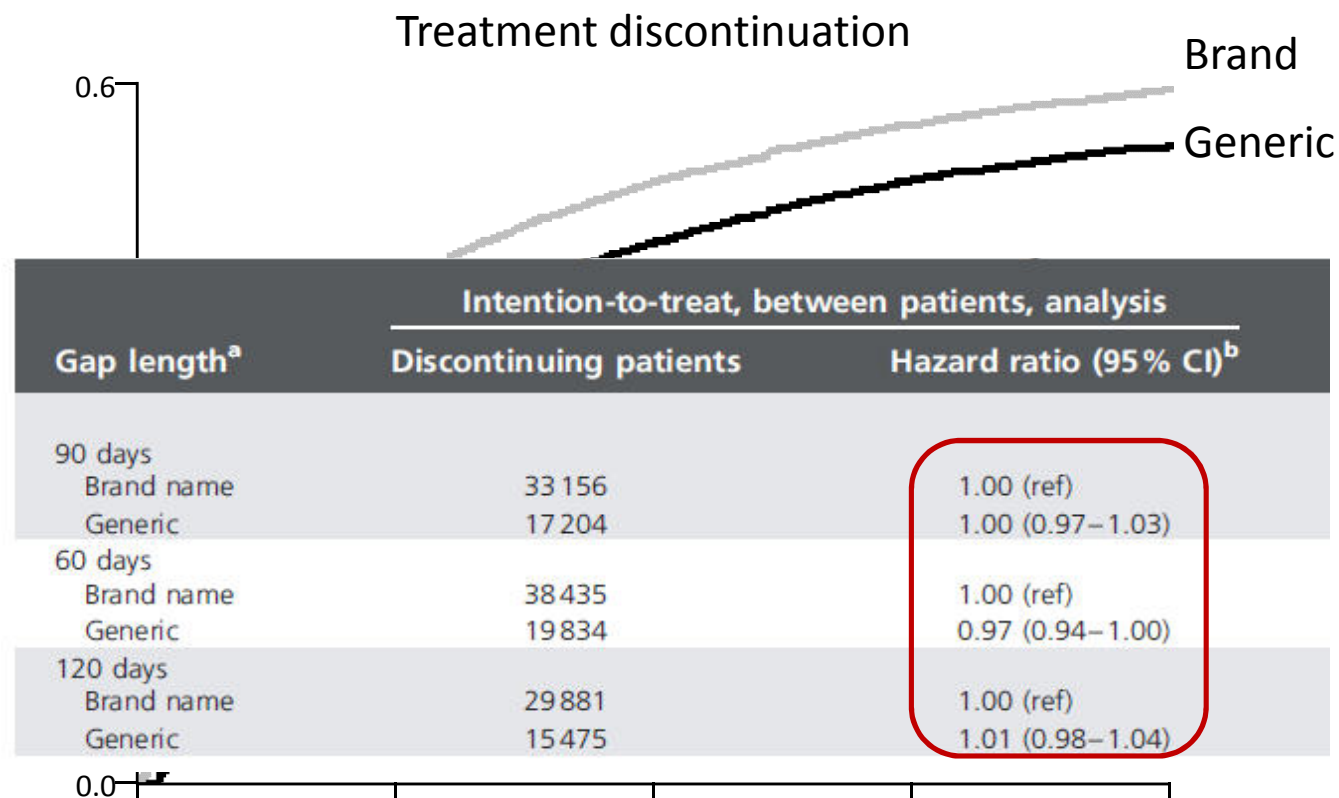
Are generic and brand-name statins clinically equivalent? Evidence from a real data-base Corrao G. et al., Eur J Int Med 2014; 25 745–50

Hospitalization for major CV events



Are generic and brand-name statins clinically equivalent? Evidence from a real data-base Corrao G. et al., Eur J Int Med 2014; 25 745–50

Cumulative proportion of patients discontinuing antihypertensive drug therapy according whether they start therapy on a brand-name or generic drug



“...Conclusion: Generic products are not responsible for the high rate of discontinuation from antihypertensive drug therapy...”

Antidepressant drug use in a general population of Southern Italy: differences between generic and brand drugs

Obiettivo:

Caratterizzare l'uso di farmaci antidepressivi generici o brand in una popolazione generale del Sud Italia (Banca dati Arianna – Caserta – circa 150.000 assistiti)

Metodi:

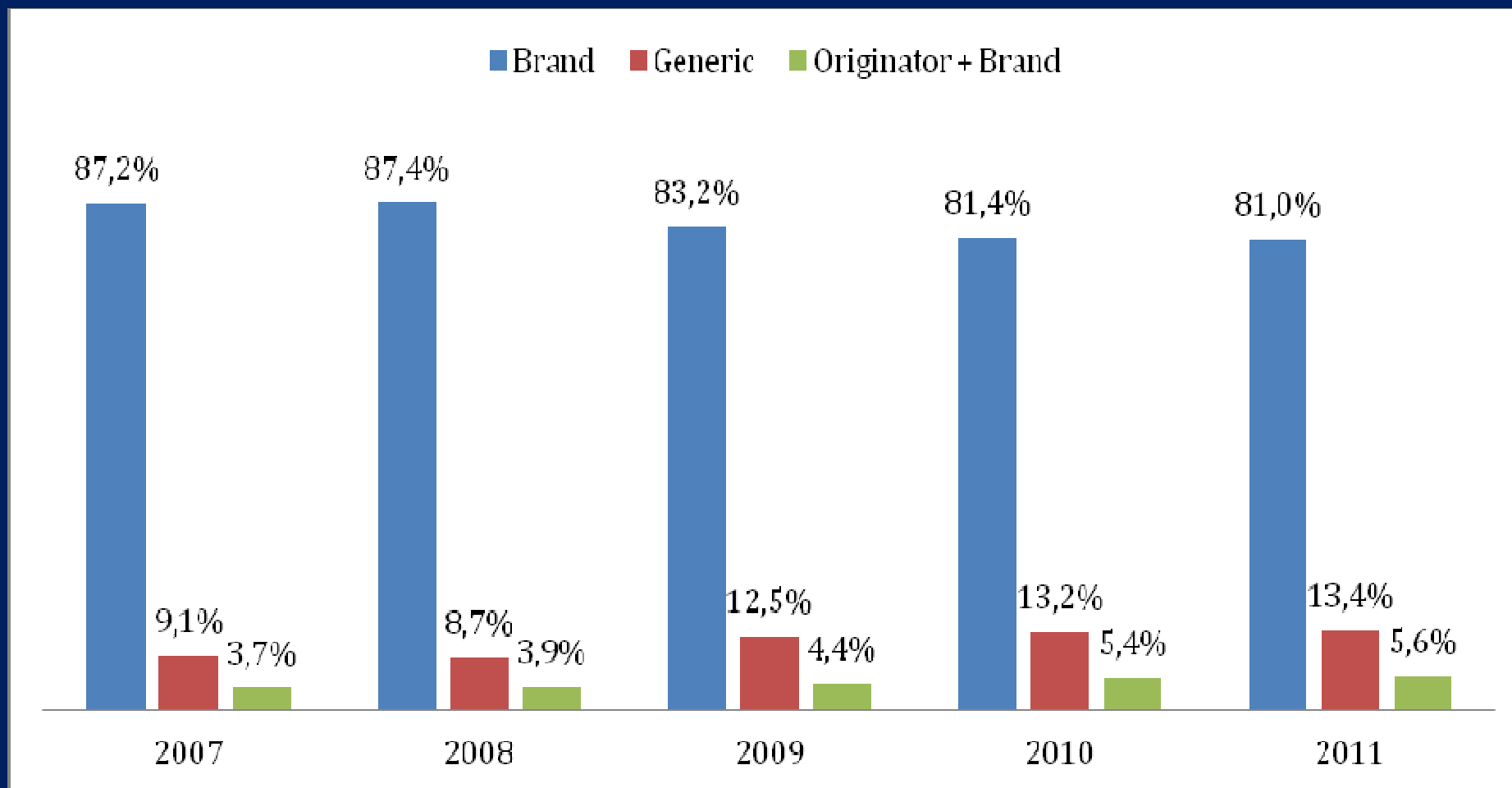
coorte (4.777 pazienti) con:

- un anno di follow-up minimo
- una diagnosi di depressione/ansia
- una prescrizione di farmaco antidepressivo durante gli anni 2007-2011,

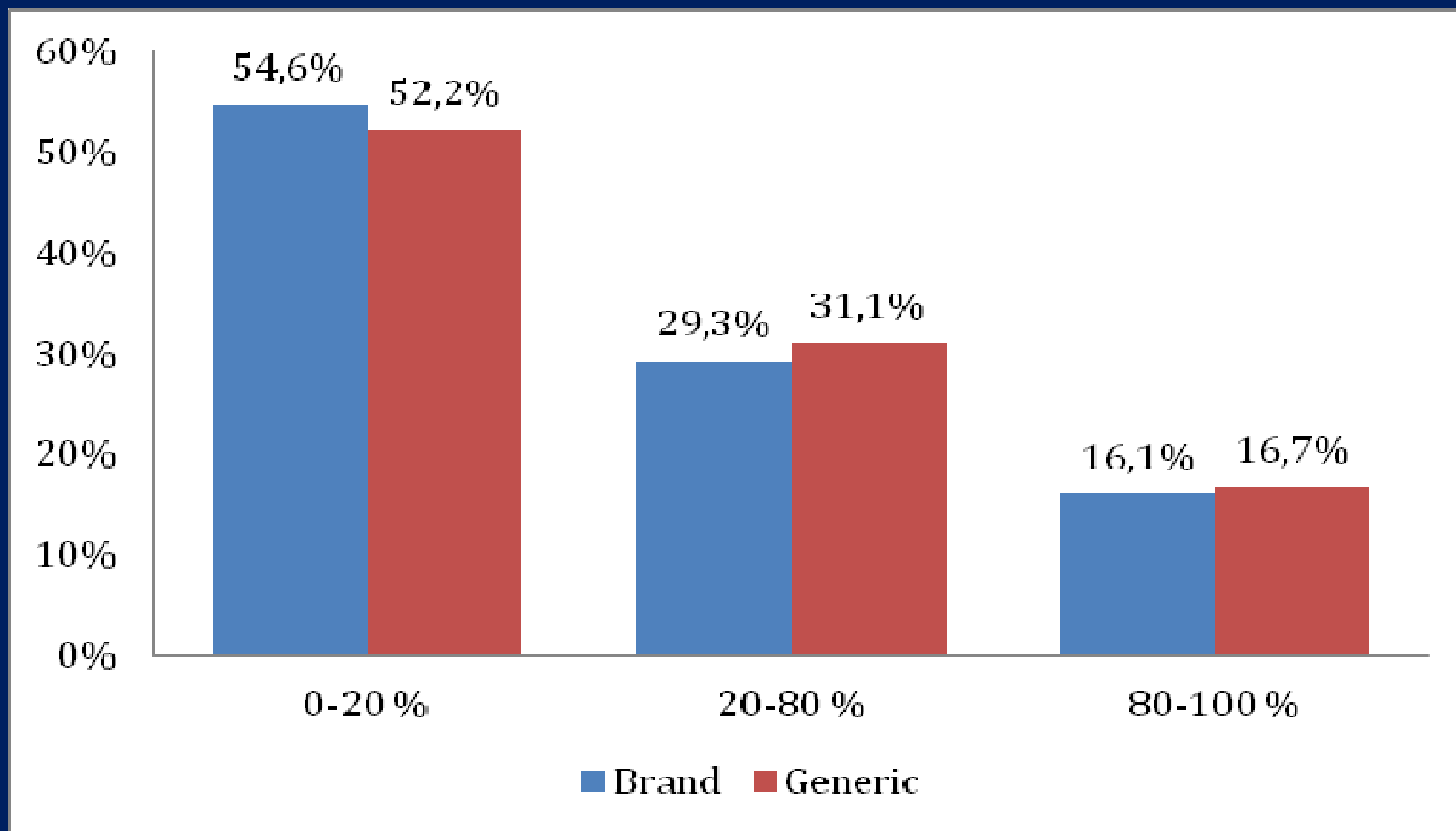
Valutazioni

- proporzione di utilizzatori di antidepressivi, generici, brand od entrambi per ogni anno di osservazione.
- aderenza nel primo anno di terapia
- switch

Distribuzione di utilizzatori di antidepressivi *brand*, generici o entrambi dal 2007 al 2011.



Percentuale di pazienti utilizzatori di antidepressivi generici o brand, stratificati per fasce di aderenza (0-19%, 20-80% e >80%)



Antidepressant drug use in a general population of Southern Italy: differences between generic and brand drugs

RISULTATI:

Utilizzo di:

Griffati = 73% (n. 3498)

Generici = 9,8% (n. 467)

Livelli di aderenza (>80%)

16,7% per i generici

16,1% per i griffato.

Switch

Griffato-generico = 2,1%

Generico-griffato = 2,6%

*Antidepressant drug use in a general population of Southern Italy:
differences between generic and brand drugs*

CONCLUSIONI:

L'uso di antidepressivi brand è stato molto più elevato di quelli generici in una popolazione generale del Sud Italia negli anni 2007-2011.

Il pattern di utilizzo di antidepressivi generici e brand comparabile per quanto riguarda l'aderenza al trattamento e gli switch, suggerendo l'assenza di rilevanti differenze di efficacia e tollerabilità tra antidepressivi generici e brand.

Discontinuation rates and health care costs in adult patients starting generic versus brand SSRI or SNRI antidepressants in commercial health plans

Vlahiotis A et al. J Manag Care Pharm. 2011;17:123-32

MarketScan database fra il 1 luglio 2005 ed il 30 giugno 2007

Identificati tutti gli utilizzatori di antidepressivi (fra 18 e 64 anni)
senza prescrizione per un SSRI/SNRI nei 180 giorni
antecedenti l'inizio di una terapia SSRI/SNRI (baseline) e
seguiti per i successivi 180 giorni (follow.up)

Discontinuation rates and health care costs in adult patients starting **generic versus brand SSRI or SNRI antidepressants (AD)** in commercial health plans

Vlahiotis A et al. J Manag Care Pharm. 2011;17:123-32

16,659 new SSRI/SNRI users,

- 47.8% (n = 7,955) initiated a brand-name medication
- 52.2% (n = 8,704) initiated a generic product.

Discontinued drug within 180 days of people who initiate with

- 46.8% (n = 3,723/7955) brand-name AD
- 44.2% (n = 3,843/8704) generic AD .

Adjusted OR of discontinuation among generic and brand drug users = 1.09 (95% CI = 0.98-1.22)

Not significantly differ!!!!

Discontinuation rates and **health care costs** in adult patients starting **generic versus brand SSRI or SNRI antidepressants (AD)** commercial health plans

Vlahiotis A et al. J Manag Care Pharm. 2011;17:123-32

Adjusted all-cause 6-month average health care costs in patients initiating therapy on:

- a generic AD= \$3,660 (\$3,538-\$3,787)
- a brand-name AD = with \$4,587 (\$4,422-\$4,757)

Adjusted average 6-month SSRI/SNRI AD costs were 43.7% lower in patients initiating on a generic drug (\$174 vs. \$309).

Argomenti.

Introduzione della “bioequivalenza”

Come si valuta la bioequivalenza

Effetto nocebo

Aderenza, come indicatore di efficacia

Riduzione dei costi

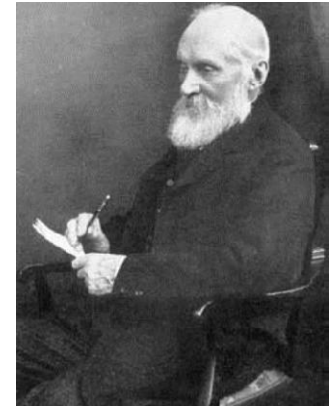
griffato

ATC	Princ_Activo	Dosaggi o	Form_Farm	Prodotto Branded Aggiudicato	Prezzo unitario di offerta IVA esclusa	Sconto offerto	Qta	Valore complessivo del lotto
N05AH03	OLANZAPINA	2,5 mg	COMPRESSE RIVESTITE	ZYPREXA 2.5 MG	0,75250	34,02505	207590	156211,475
N05AH03	OLANZAPINA	5 mg	COMPRESSE RIVESTITE	ZYPREXA 5 MG	1,50510	34,02067	885025	1332051,128
N05AH03	OLANZAPINA	10 mg	COMPRESSE RIVESTITE	ZYPREXA 10 MG	3,01080	34,01691	2100447	6324025,828
N05AH03	OLANZAPINA	5 mg	CPR ORODISPERSI B./SUBLINGUA LI	ZYPREXA VELOTAB 5 MG	1,50510	34,02067	257542	387626,4642
N05AH03	OLANZAPINA	10 mg	CPR ORODISPERSI B./SUBLINGUA LI	ZYPREXA VELOTAB 10 MG	3,01080	34,01691	951888	2865944,39
TOTALE								€ 11.065.859,28

generico

[illegible]

Previsione di Lord Kelvin, president of the Royal Society 1890-1895



- La radio non ha futuro
- Impossibile che ci siano macchine più leggere dell'aria
- I raggi X sono un imbroglio

*Migliorerà l'appropriatezza prescrittiva
nel nostro Paese?*

Grazie per l'attenzione