

## Il sotto-utilizzo dei farmaci equivalenti in Italia

Antonino Cartabellotta<sup>1\*</sup>, Corrado Iacono<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medico, Fondazione GIMBE, <sup>2</sup>Farmacista, Dipartimento Farmaceutico Azienda USL di Bologna

Il Rapporto GIMBE sulla sostenibilità del SSN 2016-2025<sup>1</sup> – presentato in Senato lo scorso giugno – ha indicato come strategia fondamentale per garantire la sopravvivenza della sanità pubblica il processo di disinvestimento (da servizi e prestazioni dal basso *value*) e la riallocazione delle risorse recuperate in servizi essenziali e innovazioni dall'elevato *value*. Secondo l'Osservatorio sulla sostenibilità del SSN, recentemente lanciato dalla Fondazione GIMBE<sup>2</sup>, nell'ambito dei farmaci a brevetto scaduto il sotto-utilizzo dei farmaci equivalenti (e il corrispondente sovra-utilizzo dei farmaci di marca) rappresenta una priorità rilevante, perché lo shift da brand vs equivalenti è una strategia concreta per aumentare il ritorno in termini di salute del denaro investito in sanità (*value for money*).

Purtroppo i farmaci equivalenti (più noti come generici) vengono spesso percepiti da medici, farmacisti e pazienti come un prodotto disponibile sul mercato esclusivamente per esigenze di risparmio economico, ma inferiore ai farmaci di marca per qualità, efficacia e sicurezza. Infatti, le limitate campagne istituzionali destinate a promuovere l'uso consapevole degli equivalenti hanno spesso sortito un paradossale effetto boomerang, generando più perplessità che cultura su questi prodotti. Di conseguenza, anche se negli ultimi 15 anni la quota di mercato degli equivalenti si è progressivamente espansa, in Italia rimangono ampiamente sotto-utilizzati rispetto agli altri paesi (figura 1): nel 2013 hanno infatti rappresentato solo il 19% del mercato farmaceutico totale in consumi (media OCSE 48%) e l'11% della spesa (media OCSE 24%)<sup>3</sup>.

Il sotto-utilizzo dei farmaci equivalenti è un fenomeno che non riflette i progressi della ricerca scientifica, che negli anni ha prodotto tre incontrovertibili evidenze: innanzitutto, il farmaco equivalente è altrettanto efficace e sicuro del farmaco di marca; in secondo luogo può contare su robuste evidenze di sperimentazioni e utilizzo (almeno 10 anni) del corrispondente farmaco di marca, che gli garantiscono un profilo rischio/beneficio molto più definito di qualunque nuovo farmaco; infine, il sotto-utilizzo degli equivalenti aumenta la spesa out-of-pocket e riduce la compliance terapeutica, in particolare nelle malattie croniche, con ulteriore aumento dei costi sanitari.

A livello normativo, il termine medicinale "generico" (traduzione letterale di *generic medicinal product*, riportato nella direttiva 2001/83/CE) è stato sostituito – in quanto ritenuto fuorviante – con medicinale

### Box 1. Terminologia

Il presente Position Statement:

- Ribadisce che i termini "farmaco equivalente" e "farmaco generico" sono sinonimi.
- Utilizza sempre il termine "farmaco equivalente".
- Propone di non utilizzare più il dequalificante termine "farmaco generico" che alimenta l'errata percezione di una minore qualità, efficacia e sicurezza dell'equivalente rispetto al farmaco di marca.
- Utilizza in maniera interscambiabile i termini "farmaco di marca" e "farmaco brand".
- Non utilizza i termini "farmaco di riferimento" e "farmaco (ex)originator" perché vaghi e/o poco comprensibili per professionisti sanitari e cittadini.
- Propone di non utilizzare l'aggettivo "griffato", non consono all'ambito sanitario.

"equivalente" dalla Legge 149 del 26 luglio 2005. Il DL 219/06, in attuazione della direttiva comunitaria, ha definito il farmaco equivalente come "un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento, nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità". Il farmaco "di riferimento" nel linguaggio comune viene definito con vari termini: "di marca", "brand", "(ex)originator" o "griffato" (box 1).

In altri termini, il farmaco equivalente è la copia di un medicinale autorizzato per il quale è scaduto il brevetto, ovvero il periodo di *data protection* (in genere 10 anni) durante il quale il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del farmaco brand può vender-

**Citazione.** Cartabellotta A, Iacono C. Il sotto-utilizzo dei farmaci equivalenti in Italia. *Evidence* 2016;8(10): e1000153.

**Pubblicato** 21 ottobre 2016

**Copyright.** © 2016 Cartabellotta et al. Questo è un articolo open access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

**Fonti di finanziamento.** Nessuna.

**Conflitti d'interesse.** Nessuno dichiarato

**Provenienza.** Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

\* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

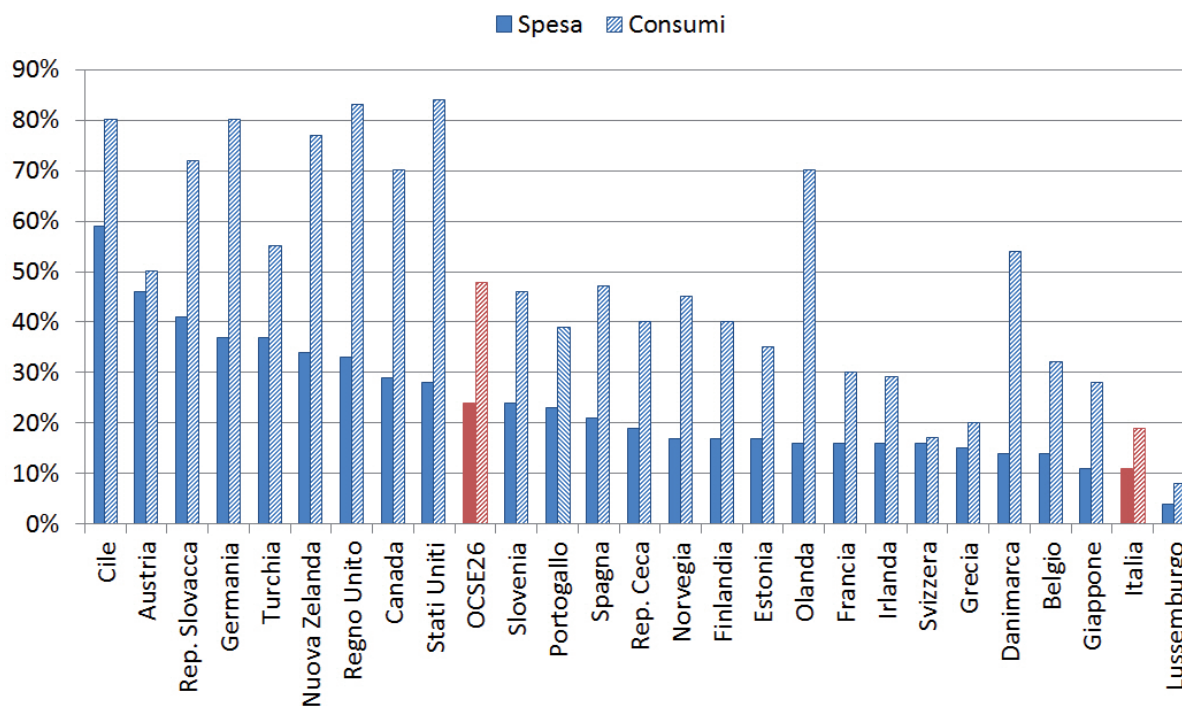


Figura 1. Percentuale di spesa e consumi dei farmaci equivalenti nei paesi dell'OCSE (anno 2013 o più recente)<sup>3</sup>

lo in esclusiva. Similitudini e differenze tra farmaci equivalenti e farmaci di marca sono riportati nel box 2.

**Liste di trasparenza AIFA.** I farmaci equivalenti immessi in commercio in Italia vengono inseriti nella cosiddetta lista di trasparenza AIFA<sup>4</sup>, aggiornata a cadenza mensile, che ha l'obiettivo di far conoscere a medici, farmacisti e pazienti non solo gli equivalenti disponibili per ciascun principio attivo ma, soprattutto, di informare sul prezzo di riferimento, ovvero la quota massima rimborsata dal SSN. Se l'azienda farmaceutica che continua a produrre il farmaco di marca a brevetto scaduto decide di non allineare il prezzo di vendita a quello di riferimento, la differenza è a carico del cittadino, ad eccezione dei pensionati di guerra e i titolari di pensioni vitalizie. In ogni caso, la lista di trasparenza AIFA è uno strumento di orientamento generale, in quanto sono le Regioni e le Province Autonome, attraverso proprie liste di trasparenza, a definire la disponibilità degli equivalenti nel ciclo distributivo locale.

**Normativa sulla prescrizione e sostituibilità.** Secondo le disposizioni sulla prescrizione dei farmaci previste dal DL 6 luglio 2012, n. 95 il medico è tenuto a riportare sulla ricetta il principio attivo del farmaco e il farmacista è tenuto a fornire al cittadino il medicinale con il prezzo più basso rimborsato dal SSN e può sostituire un medicinale equivalente con un altro. Se il medico, oltre al principio attivo, indica il nome del farmaco (di marca o equivalente), il farmacista è tenuto ad informare il cittadino dell'eventuale esistenza dell'equivalente a prezzo inferiore: il cittadino ha

libertà di scelta, ma dovrà pagare la differenza di prezzo tra il medicinale acquistato e quello rimborsato dal SSN. Se il medico indica, oltre al principio attivo, il nome di un farmaco specifico riportando la dicitura "non sostituibile", il farmacista deve consegnare il medicinale prescritto e il cittadino paga l'eventuale differenza di prezzo. I differenti scenari rispetto a ruoli e responsabilità di medico, farmacista e paziente sono riportati nella tabella 1 basata sulla normativa vigente<sup>5,6</sup>, sul successivo chiarimento del Ministero della Salute<sup>7</sup> e sul parere dell'ufficio legislativo del suddetto dicastero<sup>8</sup>. In ogni caso, quale disposizione generale, la normativa prevede che il medico è sempre tenuto ad informare il paziente della presenza in commercio di farmaci equivalenti per tutti i casi in cui non utilizza la clausola di non sostituibilità. Per particolari categorie terapeutiche (es. antiepilettici, immunosoppressori antirigetto), nei casi in cui il medico decida la non sostituibilità del farmaco prescritto, AIFA raccomanda con propri comunicati alle autorità sanitarie territoriali di non porre a carico dell'assistito la differenza tra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco, facendo eccezione a quanto stabilito dal quarto comma dell'art. 7 della legge 405/2001.

Per approfondimenti specifici su altri aspetti dei farmaci equivalenti (normativa, iter autorizzativo, composizione, eccipienti, bioequivalenza, etc.) si rimanda alla guida dell'AIFA per medici, farmacisti e pazienti<sup>9</sup> che aggiorna ed espande la precedente destinata esclusivamente ai pazienti<sup>10</sup>.

### Box 2. Farmaci equivalenti vs farmaci di marca

#### Similitudini

I farmaci equivalenti rispetto a quelli di marca, hanno:

- Stesso principio attivo
- Stessa quantità di principio attivo
- Stessa qualità, efficacia e sicurezza
- Stesse indicazioni e controindicazioni
- Stessa forma farmaceutica
- Stessa via di somministrazione
- Stesso numero di unità posologiche
- Stessa classe di rimborsabilità

I farmaci equivalenti, analogamente ai farmaci di marca, sono sottoposti:

- A procedura di registrazione
- Agli stessi controlli
- Alla stessa vigilanza

#### Differenze

• Nome: quello del farmaco di marca è scelto dal produttore ed è un marchio registrato, mentre per il farmaco equivalente coincide con la Denominazione Comune Internazionale (DCI) del principio attivo seguita dal nome del titolare dell'AIC.

• Eccipienti: il farmaco equivalente può contenere una diversa composizione di eccipienti rispetto a quelli del medicinale di marca, che possono causare effetti avversi in determinate categorie di pazienti<sup>†</sup>. Tali informazioni sono sempre riportate nel foglio illustrativo, generalmente alla sezione "Avvertenze speciali", paragrafo "Informazioni importanti su alcuni eccipienti del medicinale".

• Prezzo: rispetto ai farmaci di marca il prezzo degli equivalenti è inferiore di almeno il 20%, perché l'azienda che li produce non deve investire risorse nella ricerca sulla molecola, né condurre studi preclinici e clinici per dimostrare efficacia e sicurezza del farmaco nell'uomo.

- Colore, forma, sapore.
- Aspetto della confezione.

<sup>†</sup>es. glucosio in pazienti diabetici, amido di grano in soggetti celiaci, aspartame in pazienti affetti da fenilchetonuria

### METODI

L'ambito di applicazione del presente Position Statement è rappresentato dai farmaci equivalenti erogati nell'ambito della spesa farmaceutica convenzionata, con esplicita esclusione dei biosimilari e dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche.

Sulla base di una recente linea guida (box 3) elaborata dall'*American College of Physicians (ACP)*<sup>11</sup>, il presente Position Statement risponde a cinque domande sui farmaci equivalenti:

1. Quanto è frequente l'uso dei farmaci equivalenti?
2. L'utilizzo di farmaci equivalenti vs farmaci di marca influenza l'aderenza alla terapia?

3. Quali evidenze dimostrano che i farmaci equivalenti sono altrettanto efficaci e sicuri dei farmaci di marca?

4. Quali fattori contribuiscono al sotto-utilizzo dei farmaci equivalenti?

5. Quali strategie attuare per incrementare l'utilizzo dei farmaci equivalenti?

#### 1. Quanto è frequente l'uso dei farmaci equivalenti?

Sebbene l'uso dei farmaci equivalenti sia in progressivo aumento<sup>3,12</sup>, i medici continuano spesso a prescrivere farmaci di marca nonostante la disponibilità di equivalenti. Ad esempio, nel 2001 in USA oltre il 40% dei beneficiari del sistema Medicare con malattie cardiovascolari utilizzava ACE-inibitori e calcio-antagonisti di marca anziché identiche molecole equivalenti<sup>13</sup>. Più recentemente, Gellad et coll. hanno rilevato che nei pazienti diabetici l'utilizzo di farmaci di marca per i quali sono disponibili versioni equivalenti rappresenta dal 23% al 45% delle prescrizioni, a seconda della classe<sup>14</sup>. Questa percentuale è sostanzialmente più alta di quella osservata tra diabetici assistiti dal sistema *Veterans Affairs (VA)*, che utilizza un prontuario centralizzato orientato ad un maggiore uso dei farmaci equivalenti.

L'aumento delle prescrizioni dei farmaci equivalenti vs brand porterebbe a un notevole recupero di risorse economiche<sup>15</sup>: in USA Haas et coll. hanno esaminato tutte le prescrizioni per un campione rappresentativo di pazienti tra il 1997 e il 2000, stimando che l'impiego dei farmaci equivalenti al posto di quelli di marca avrebbe potuto ridurre la spesa farmaceutica di \$ 5,9 miliardi,

### Box 3. Metodi

Nel 2015 l'ACP *Clinical Guidelines Committee* ha effettuato una ricerca bibliografica su Google Scholar e, per ciascuna delle 5 domande, ha identificato 5 articoli principali di elevata qualità. Per ciascun articolo, sono stati quindi individuati 100 articoli correlati per un totale di 2.500 citazioni potenzialmente rilevanti sottoposte a dettagliata revisione con il contributo di 3 ricercatori esperti di farmaci equivalenti. Altri studi potenzialmente rilevanti sono stati identificati esaminando la bibliografia degli articoli di riferimento. Sono stati inclusi gli articoli che riportavano dati su outcome clinici direttamente correlati alle domande chiave ed esclusi gli studi che riportavano solo differenze di farmacocinetica o di farmacodinamica tra diverse molecole senza dati sugli outcome clinici. Sono stati esclusi i biosimilari per la loro complessità clinica e regolatoria e per le evidenze più limitate sul loro utilizzo. La Fondazione GIMBE ha integrato le evidenze selezionate dall'ACP con articoli internazionali rilevanti pubblicati nel 2016 e con diversi documenti nazionali: Rapporto OsMed 2015, position paper dell'AIFA sui farmaci equivalenti, normative nazionali, oltre a studi e rapporti condotti in Italia sui farmaci equivalenti.

**Tabella 1.** Prescrizione e sostituibilità dei farmaci: ruoli e responsabilità

	Medico	Farmacista	Paziente
<b>1. Paziente trattato per la prima volta per una patologia cronica o paziente affetto da un nuovo episodio di patologia non cronica</b>	Indica il principio attivo (obbligatorio) + nome del medicinale (facoltativo) sia esso di marca o equivalente	Consegna il medicinale con il prezzo più basso, tenendo conto dell'eventuale preferenza del paziente nel caso di più medicinali con lo stesso prezzo	Può scegliere tra i medicinali equivalenti o preferire il farmaco di marca e pagare l'eventuale differenza
	Indica il principio attivo + il nome del medicinale, inserendo la clausola di non sostituibilità con una sintetica motivazione	È obbligato a consegnare al paziente il farmaco prescritto dal medico	Riceve il farmaco prescritto dal medico, pagando l'eventuale differenza
<b>2. Paziente che necessita di continuare la terapia già in atto per una patologia cronica o non cronica</b>	Indica il nome del medicinale senza clausola di non sostituibilità	Informa il paziente dell'eventuale disponibilità di medicinali a prezzo inferiore	Può scegliere tra i medicinali proposti dal farmacista e il farmaco prescritto dal medico, pagando la differenza
	Indica il nome del medicinale, inserendo la clausola di non sostituibilità, senza obbligo di riportare sintetica motivazione	In assenza di disponibilità di medicinali a prezzo inferiore, consegna il farmaco prescritto dal medico	Riceve il medicinale prescritto dal medico
	Indica il solo principio attivo, se ritiene questa modalità idonea al raggiungimento dello scopo terapeutico	È obbligato a consegnare il farmaco prescritto dal medico	Riceve il farmaco prescritto dal medico, pagando l'eventuale differenza
		Consegna il medicinale con il prezzo più basso, tenendo conto dell'eventuale preferenza del paziente nel caso di più medicinali con lo stesso prezzo	Può scegliere tra i medicinali proposti, oppure richiedere il farmaco di marca pagando l'eventuale differenza

risparmio verosimilmente sovrastimato perché l'analisi si è basata sui prezzi all'ingrosso senza considerare gli sconti che i produttori riconoscono agli acquirenti<sup>16</sup>.

Lo switch terapeutico (sostituzione di una molecola di pari efficacia ma meno costosa) può fornire opportunità ancora maggiori per ridurre i costi. Per il trattamento delle malattie croniche più comuni, i medici spesso prescrivono i farmaci più recenti e costosi anche in disaccordo con le linee guida<sup>17,18</sup>. Ad esempio, Fischer e Avorn hanno valutato le prescrizioni degli anti-ipertensivi, stimando che nel 40% circa dei casi i medici hanno prescritto nuovi farmaci di marca anziché i tiazidici: prescrizioni aderenti alle linee guida nazionali<sup>19</sup> avrebbero permesso di risparmiare oltre \$ 1,2 miliardi/anno. Analogamente, Desai et coll.<sup>20</sup> hanno rilevato che il 35% dei pazienti diabetici che iniziano la terapia con un ipoglicemizzante orale non ha ricevuto metformina e che quasi il 10% ha ricevuto in monoterapia iniziale un inibitore della dipeptidil peptidasi-4, come il sitagliptin, per uno spreco stimato di oltre \$ 1.100/paziente/anno.

L'impiego del farmaco di marca può essere considerato clinicamente appropriato solo nei casi in cui non è possibile né la sostituzione con l'equivalente né lo switch

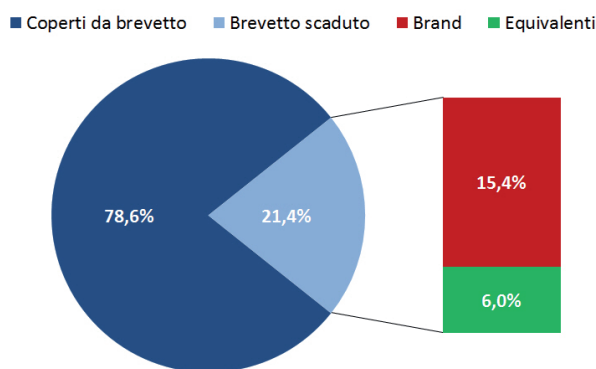
terapeutico. Ad esempio, sino a poco tempo fa non esistevano sul mercato equivalenti del clopidogrel; analogamente sebbene l'ipratropio può essere considerato appropriato per alcuni pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, non esistono per il tiotropio equivalenti alternativi a lunga durata d'azione. Inoltre, alcuni pazienti possono raggiungere una minore risposta terapeutica idiosincratca o possono sperimentare maggiori eventi avversi con l'utilizzo dei farmaci equivalenti, giustificando in questi casi l'utilizzo del corrispettivo farmaco di marca.

Il Rapporto Nazionale OsMed 2015 sull'uso dei farmaci in Italia pubblicato dall'AIFA riporta che i farmaci a brevetto scaduto rappresentano<sup>21</sup>:

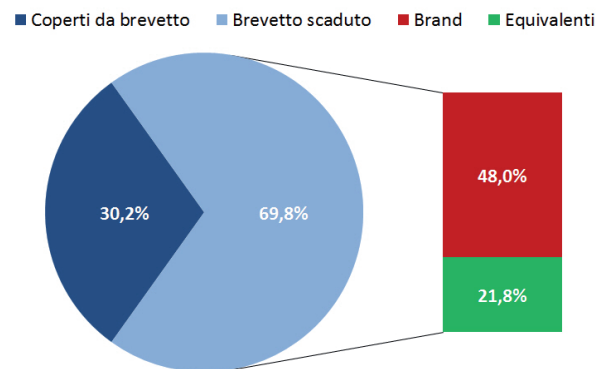
- il 21,4% della spesa pubblica: in particolare, il 54,2% della spesa netta convenzionata e il 2,1% della spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche.
- il 69,8% dei consumi a carico del SSN: in particolare, il 75,5% in regime di assistenza convenzionata e il 27% dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche. Tuttavia, tra i farmaci a brevetto scaduto gli equivalenti rappresentano solo il 28% della spesa e il 31% dei consumi. Ovvero, il 72% della spesa e il 69% dei consumi dei farmaci a brevetto scaduto viene assorbita da farmaci di

marca (figura 2, figura 3). Inoltre, se nell'ambito dell'assistenza convenzionata dal 2011 il trend di spesa e consumi dei farmaci a brevetto scaduto è in crescita, quelli dei farmaci equivalenti non crescono in pari misura: di conseguenza, per quanto riguarda la spesa, dal 2013 il rapporto tra equivalenti e farmaci a brevetto scaduto è in diminuzione (figura 4).

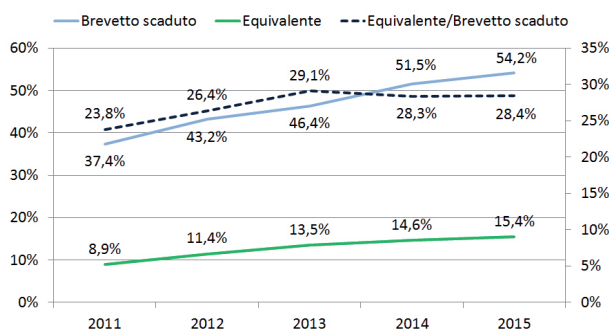
Pertanto, i dati OsMed 2015 dimostrano che la spesa dei farmaci a brevetto scaduto riguarda prevalentemente i



**Figura 2.** Spesa dei farmaci a carico del SSN per copertura brevettuale nel 2015 (dati da<sup>3</sup>)



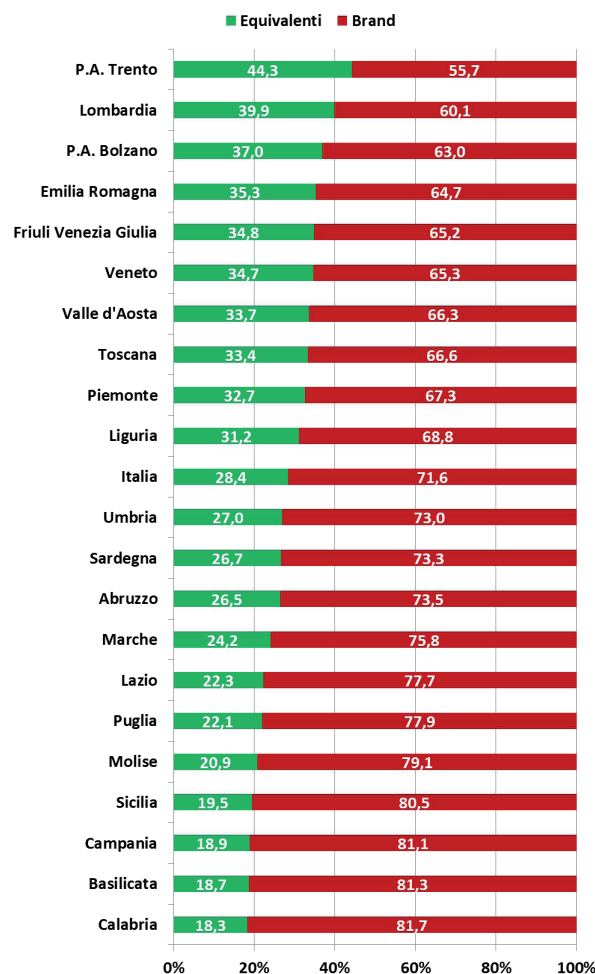
**Figura 3.** Consumo dei farmaci a carico del SSN per copertura brevettuale nel 2015 (dati da<sup>3</sup>)



**Figura 4.** Trend spesa netta per farmaci a brevetto scaduto e per equivalenti sul totale della spesa convenzionata (dati da<sup>3</sup>)

farmaci di marca, il cui prezzo è spesso più elevato (anche di molto) rispetto a quello di riferimento. Di conseguenza, il cittadino deve farsi carico della differenza che nel 2015 ha superato € 1 miliardo e nei primi 5 mesi del 2016 € 437 milioni, con un aumento del 2,6% rispetto allo stesso periodo del 2015<sup>22</sup>. In altri termini, se da un lato la riduzione dei consumi di farmaci in classe C con ricetta documenta la difficoltà dei cittadini a sostenere la spesa di farmaci a proprio carico, dall'altro l'aumento della spesa per coprire la differenza con il prezzo di riferimento dimostra che per la prescrizione e l'acquisto di farmaci in classe A esiste una "resistenza" del sistema (medico, farmacista, paziente) ad abbandonare il farmaco di marca in favore dell'equivalente dal prezzo più basso.

Inoltre, tra i farmaci a brevetto scaduto persistono rilevanti differenze regionali sulla spesa convenzionata per farmaci equivalenti sul totale della spesa per farmaci a brevetto scaduto (figura 5). Infine, rilevanti differenze esistono anche tra le varie classi ATC: sia rispetto alla % di spesa per farmaci con brevetto scaduto, sia rispetto alla



**Figura 5.** Ripartizione della spesa convenzionata netta regionale 2015 per i farmaci con brevetto scaduto (dati da<sup>3</sup>)

% di spesa degli equivalenti sul totale dei farmaci con brevetto scaduto.

## 2. L'utilizzo di farmaci equivalenti vs farmaci di marca influenza l'aderenza alla terapia?

È dimostrato che costi diretti più elevati per i pazienti si associano a una minore compliance terapeutica a lungo termine<sup>23</sup>. Ad esempio, considerato che le terapie con farmaci di marca hanno quasi il doppio della probabilità di essere sospese rispetto a quelle con farmaci equivalenti (farmaci prescritti e mai acquistati)<sup>24</sup>, un aumento delle prescrizioni degli equivalenti potrebbe aumentare l'aderenza terapeutica. Considerato che la compliance terapeutica nelle malattie croniche si associa ad una riduzione della spesa sanitaria, un maggiore uso dei farmaci equivalenti permetterebbe di ridurre anche i costi dell'assistenza sanitaria, oltre a quelli direttamente legati ai farmaci<sup>25,26,27</sup>.

Anche se non sono stati identificati trial randomizzati sugli effetti dei farmaci equivalenti sull'aderenza terapeutica, numerosi studi osservazionali<sup>28</sup> che hanno valutato l'impiego del farmaco equivalente vs farmaco di marca nel trattamento di una malattia cronica, mostrano una maggiore aderenza alla terapia a lungo termine nei casi in cui il trattamento iniziale era con equivalenti<sup>29,30,31</sup>. Shrank et coll. hanno valutato pazienti che iniziavano la terapia cronica con 6 classi di farmaci a lungo termine, rilevando che i pazienti che iniziavano il trattamento con farmaco equivalente avevano un tasso di aderenza più alta del 5-7% rispetto a quelli che cominciarono con un farmaco di marca<sup>29</sup>. Ovviamente, la natura osservazionale dello studio e l'aggiustamento relativamente limitato per le comorbidità, potrebbero introdurre dei bias e attribuire in parte i risultati a fattori confondenti non misurati.

Più recentemente Gagne et coll. hanno esaminato una coorte di oltre 90.000 pazienti che hanno iniziato un trattamento con statine, confrontando aderenza te-

rapeutica ed outcome tra pazienti in terapia con statina equivalente vs quelli trattati con la stessa statina di marca<sup>32</sup>. L'aderenza dei pazienti del primo gruppo era più elevata del 6%. Anche questo studio, nonostante l'utilizzo di un *propensity score matching*, è soggetto ai bias della ricerca osservazionale.

Negli USA la stampa generalista<sup>33</sup>, ripresa anche in Italia<sup>34</sup>, ha riportato un aumento di prezzo di alcuni farmaci equivalenti attribuiti, in parte, alla loro scarsa disponibilità sul mercato. Nel nostro Paese questo non sembra un rischio concreto, grazie alle policy dell'AIFA sui prezzi degli equivalenti.

## 3. Quali evidenze dimostrano che i farmaci equivalenti sono altrettanto efficaci e sicuri dei farmaci di marca?

Per essere approvati dalle autorità regolatorie, i farmaci equivalenti devono dimostrare la propria bioequivalenza rispetto al farmaco di marca, definita come l'assenza di differenze significative nella disponibilità del principio attivo a livello del sito d'azione del farmaco<sup>35</sup>. La bioequivalenza può essere stabilita sulla base della massima concentrazione ematica del farmaco, del tempo necessario a raggiungere la massima concentrazione o attraverso l'area sotto la curva costruita in base alla concentrazione ematica in funzione del tempo<sup>36</sup>. I requisiti necessari in Italia affinché un medicinale equivalente ottenga l'AIC sono riportati nel box 4.

Poiché per i farmaci equivalenti non è richiesta l'equivalenza terapeutica ma solo quella biologica con i farmaci di marca, medici e pazienti hanno espresso timori che la loro qualità efficacia e sicurezza possano essere inferiori, nonostante le evidenze dimostrino il contrario. Inoltre, considerato che rispetto ai trial registrati che confrontano efficacia e sicurezza tra farmaci di marca ed equivalenti, quelli pubblicati sono solo una parte, il bias di pubblicazione determina una distorsione delle evidenze disponi-

### Box 4. Autorizzazione all'Immissione in Commercio: requisiti necessari per i farmaci equivalenti (adattata da<sup>9</sup>)

- Deve esistere un medicinale originator di riferimento già approvato da un'autorità regolatoria dell'UE sulla base di un dossier completo. L'equivalente può essere immesso in commercio solo dopo 10 anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.
- Il titolare del medicinale equivalente deve:
  - dimostrare che il medicinale è bioequivalente al medicinale di riferimento;
  - documentare dettagliatamente la chimica, il processo di produzione e le misure adottate relativamente al controllo di qualità, in conformità alla normativa e alle linee guida europee per i principi attivi di uso consolidato;
  - garantire che le materie prime ed il prodotto finito soddisfino le specifiche della Farmacopea Europea;
  - dimostrare che il medicinale equivalente ha un profilo di impurezze confrontabile a quello del medicinale di riferimento e che quindi non siano necessari nuovi studi di sicurezza;
  - dimostrare che il medicinale mantiene le caratteristiche di stabilità per il periodo di validità indicato in etichetta;
  - dimostrare che il contenitore ed il sistema di chiusura non interagiscono con il medicinale.
- I titolari di medicinali sterili devono presentare dati di sterilità che dimostrino l'integrità microbiologica dei prodotti.
- Il "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto" e il "Foglietto Illustrativo" del medicinale equivalente devono essere armonizzati a quelli del medicinale di riferimento.

bili verosimilmente a svantaggio degli equivalenti<sup>37</sup>.

L'area più studiata è indubbiamente quella dei farmaci cardiovascolari: una revisione sistematica di 47 studi che valutavano l'efficacia comparativa in 9 classi di farmaci cardiovascolari tra equivalenti e brand non ha rilevato evidenze di superiorità dei farmaci di marca, anche tra anti-coagulanti e antiaritmici con stretta finestra terapeutica<sup>36</sup>. Un'altra revisione sistematica si è focalizzata specificatamente sul warfarin, includendo 11 studi tra randomizzati e osservazionali<sup>38</sup>: nei 5 trial randomizzati controllati non c'era alcuna differenza significativa nell'INR, nell'entità o nel numero delle modifiche di dosaggio tra i pazienti che avevano sostituito il warfarin di marca con l'equivalente. Un'ulteriore revisione sistematica pubblicata nel 2016 ha incluso 74 trial che confrontavano efficacia e sicurezza dei farmaci equivalenti vs farmaci di marca nell'area cardiovascolare (ACE inibitori, anticoagulanti, antiaggreganti, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, diuretici, statine), rinforzando ulteriormente le evidenze sull'equivalenza clinica tra le due categorie di medicinali<sup>39</sup>.

In Italia, Aronica et coll. hanno dimostrato che in 613 pazienti assistiti dai medici di medicina generale e affetti da patologie vascolari e metaboliche (ipertensione, stroke, malattia coronarica, diabete mellito) e trattati con statine non si riscontrano a 6 mesi differenze statisticamente significative di outcome clinici tra quelli trattati con farmaci brand a brevetto non scaduto vs scaduto, oltre che tra brand a brevetto scaduto e farmaci equivalenti<sup>40</sup>. Un altro studio italiano condotto su un campione di oltre 347.000 pazienti in 5 ASL lombarde ha confrontato tra 5 farmaci brand a brevetto scaduto e i corrispondenti equivalenti (amplodipina, simvastatina, sertralina, propafenone, alendronato) le differenze di outcome: persistenza e compliance alla terapia, mortalità, ospedalizzazioni, visite specialistiche, altri farmaci e costi totali<sup>41</sup>. Dopo 34 mesi di osservazione, compliance e persistenza sono a favore dei farmaci equivalenti in tutte le aree terapeutiche e statisticamente significative per metformina, amlodipina, simvastatina e sertralina senza alcuna differenza significativa negli outcome valutati tra farmaci equivalenti e farmaci brand a brevetto scaduto.

In altre aree terapeutiche, studi comparativi sull'efficacia degli inibitori di pompa protonica hanno dimostrato l'assenza di differenze rilevanti tra le varie formulazioni disponibili<sup>42</sup>. Ad esempio, sulla base di confronti "testa a testa", 4 settimane dopo l'inizio del trattamento in pazienti con esofagite erosiva trattati con omeprazolo e dosi equipotenti di altro inibitore della pompa protonica, le differenze del tasso di guarigione non erano statisticamente significative (-6% e 2%)<sup>43</sup>. Dopo 8 settimane dall'inizio del trattamento è stato osservato un trend positivo nell'esofagite curata con esomeprazolo vs omeprazolo [risk difference, 3% (95% CI, 0-6 %)], ma la significatività clinica di queste differenze non è chiara. Inoltre,

non sono state rilevate differenze tra i farmaci per la cura delle ulcere duodenali o gastriche<sup>43</sup>.

Nella classe degli antidepressivi i farmaci di marca sono tra i più venduti, a dispetto delle linee guida che, sulla base di evidenze di efficacia comparativa, non ne raccomandano l'utilizzo se non nei casi in cui terapie equivalenti a basso costo si siano dimostrate inefficaci<sup>44,45,46</sup>. Analogamente, in una revisione sistematica che ha confrontato l'efficacia comparativa degli antiepilettici di marca vs equivalenti, se gli studi osservazionali inclusi suggerivano un peggiore controllo degli attacchi nei pazienti in terapia con equivalenti, la probabilità di attacchi non controllati non differiva nei 7 studi randomizzati inclusi<sup>47</sup>: OR 1.1 (CI, 0.9 – 1.2).

Nello studio di Gagne et coll., l'outcome primario composto costituito da sindrome coronarica acuta, stroke e morte da tutte le cause era inferiore dell'8% nei pazienti che iniziavano il trattamento con il farmaco equivalente rispetto al prodotto di marca<sup>32</sup>. L'entità di questo effetto è in linea con l'aumentata aderenza osservata in altri studi<sup>48</sup> ma, come già rilevato, lo studio seppure rigoroso potrebbe essere soggetto agli effetti di confondenti non misurati.

Più recentemente, Berkowitz et coll. hanno valutato se le classi di ipoglicemizzanti orali con cui i pazienti diabetici iniziano il trattamento influenzino la probabilità di richiedere un'intensificazione del trattamento con un secondo ipoglicemizzante orale o con insulina<sup>49</sup>. Lo studio ha dimostrato che i pazienti che iniziano la terapia con metformina hanno una minore probabilità, statisticamente significativa, di richiedere un'intensificazione terapeutica rispetto a quelli che iniziano la terapia con tiazolidinedioni o con inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (disponibili solo come farmaci di marca) così come con sulfaniluree, senza differenze nella percentuale di eventi avversi. L'analisi riguarda solo pazienti che ricevono dosi terapeutiche efficaci di ipoglicemizzanti in monoterapia, ma come per altri studi non randomizzati rimane il rischio di confondenti non misurati. Inoltre, anche se la necessità di intensificare il trattamento è molto rilevante per i pazienti perché sembra ridurre la qualità della vita in relazione alle complicanze del diabete<sup>50,51</sup> non è stato stabilito il suo rapporto con altri outcome clinici rilevanti.

In contrasto con i dati di altre classi terapeutiche, alcune evidenze pubblicate suggeriscono una mancata equivalenza tra farmaci oftalmici di marca ed equivalenti<sup>52</sup>. Ad esempio, un piccolo studio crossover open-label condotto in India ha confrontato il latanoprost di marca e l'equivalente in pazienti con glaucoma rilevando una maggiore riduzione della pressione intraoculare con la versione di marca<sup>53</sup>. Viceversa, altri studi di piccole dimensioni non hanno evidenziato differenze nella pressione intraoculare tra le due versioni di questo farmaco<sup>54,55</sup>. Ad oggi, lo studio di maggiori dimensioni è un trial randomizzato in doppio cieco condotto in Italia su 184

pazienti, dimostrando la non inferiorità dell'equivalente del latanoprost rispetto al farmaco di marca<sup>56</sup>.

#### 4. Quali fattori contribuiscono al sotto-utilizzo dei farmaci equivalenti?

Tra le cause del limitato utilizzo dei farmaci equivalenti diversi studi riportano la percezione del paziente e del medico che un costo più basso del farmaco ne influenzi negativamente efficacia e sicurezza<sup>57,58,59</sup>. Una survey condotta in USA ha rilevato tra i pazienti la percezione diffusa che i farmaci equivalenti sono meno costosi e offrono un maggior *value* rispetto ai farmaci di marca e che, di conseguenza, “dovrebbero” essere più utilizzati; tuttavia, solo il 36% dei pazienti dichiara di preferirne personalmente l'utilizzo<sup>58</sup>. Le preoccupazioni dei pazienti sulla sicurezza degli equivalenti e la percezione di una minore efficacia, in conseguenza del costo minore, rappresentano verosimilmente gli ostacoli principali<sup>60,61</sup>. Anche le differenze nell'aspetto tra farmaci equivalenti identici a livello di molecole e tra equivalenti e relativi farmaci di marca potrebbero influenzare la percezione dei pazienti sull'efficacia o sulla sicurezza: infatti, le variazioni nell'aspetto delle compresse si associano ad una riduzione della compliance terapeutica<sup>62,63</sup>.

Il 25% circa dei medici esprime timori sulla sicurezza e l'efficacia degli equivalenti e preferisce non utilizzarli per sé o per i propri familiari<sup>59</sup>: questo atteggiamento di diffidenza può in parte conseguire alla scarsa consapevolezza delle norme che regolano l'approvazione dei farmaci equivalenti<sup>64</sup>, specialmente in un contesto mediatico che enfatizza i problemi relativi alla fabbricazione degli equivalenti, quando in realtà questi sono più comuni nei prodotti di marca<sup>65</sup> e 5 dei 10 maggiori produttori di equivalenti sono aziende che producono anche farmaci di marca<sup>66</sup>. Inoltre, considerato che anche in discussioni informali molti medici utilizzano il nome del farmaco brand anche quando sono disponibili identiche molecole equivalenti, questo può alimentare la prescrizione involontaria di farmaci di marca, soprattutto nei paesi dove non è consentita la sostituzione con l'equivalente da parte del farmacista<sup>67</sup>. Questo è documentato in particolare per gli specialisti, per i quali le probabilità di prescrivere un farmaco di marca sono il 78,5% in più rispetto ai medici di medicina generale ( $P < 0.001$ )<sup>68</sup>.

L'atteggiamento dei medici verso i farmaci equivalenti può anche essere influenzato dalle richieste dei pazienti: in una survey su un campione randomizzato di 3.500 medici di 7 specialità, 4 medici su 10 hanno riferito che a volte o spesso prescrivono un farmaco di marca, invece dell'equivalente, sulla base di un'esplicita richiesta del paziente<sup>69</sup>. L'incidenza di questo comportamento era significativamente più elevata tra i medici che hanno dichiarato di ricevere doni o prodotti dalle aziende farmaceutiche o che incontrano frequentemente gli informatori scien-

tifici, interazioni che possono contribuire all'incremento delle prescrizioni dei farmaci di marca anche quando sono disponibili i corrispondenti equivalenti<sup>70</sup>.

In Italia, nel periodo ottobre-novembre 2014 NomiSma ha condotto per conto di Assogenerici 3 survey su farmacisti (n. 449), medici (n. 560) e cittadini (n. 797)<sup>71</sup>. I risultati dell'indagine confermano la scarsa disponibilità dei medici alla prescrizione e l'elevata diffidenza dei pazienti per i farmaci equivalenti. Infatti, secondo i medici intervistati, a ostacolare la diffusione dei farmaci equivalenti sono soprattutto “l'eccessivo numero di aziende produttrici per lo stesso principio attivo”, “le informazioni insufficienti sulla affidabilità delle aziende produttrici di farmaci generici”, “la diffidenza del paziente”, “la diffusione pubblica di notizie inesatte o approssimative sui farmaci generici” e “la poca affidabilità dei farmaci generici (qualità, efficacia, sicurezza)”. Dal canto loro i pazienti, alla domanda “Per quale motivo non fa uso di farmaci generici?”, rispondono in ordine di importanza: “non mi fido” (47%), “li ho utilizzati una volta e li ho trovati inefficaci” (13%), “non me li hanno mai proposti” (13%), “il medico mi ha raccomandato di non usarli” (7%). Paradossalmente, sono gli stessi pazienti – in linea con la survey USA<sup>58</sup> – a dichiarare che gli equivalenti “permettono un risparmio personale e dello Stato”, che “in quanto farmaci autorizzati sono efficaci e sicuri”, oltre che “uguali a quelli di marca”. Infine, alla domanda “I pazienti stanno modificando il loro atteggiamento nei confronti del farmaco generico?”, i medici sono meno ottimisti dei farmacisti affermando nel 53% dei casi (vs 70% dei farmacisti) “Sì, hanno maggiore fiducia”, nel 12% (vs 8%) “No, hanno maggiore diffidenza” e nel 28% (vs 22%) “No, non stanno modificando l'atteggiamento”.

In Italia la normativa sulla prescrizione dei farmaci, oltre a presentare notevole complessità interpretativa e attuativa (tabella 1), prevede l'interazione di tre livelli decisionali: la prescrizione del medico, la proposta e l'eventuale sostituzione del farmacista e la preferenza del paziente. È ovvio che la variabile interazione tra ampi margini di discrezionalità, pregiudizi individuali sugli equivalenti e conflitti di interesse determina il sotto-utilizzo degli equivalenti e le notevoli variazioni regionali.

In tal senso, negli USA tutti gli stati hanno adottato leggi per consentire la sostituzione del farmaco brand con l'equivalente, ma queste variano rispetto alle autonomie decisionali di farmacista e paziente. In alcuni stati la sostituzione con l'equivalente da parte del farmacista è obbligatoria, tranne quando la ricetta riporta la dicitura “non sostituibile”; altri stati hanno adottato un approccio più permissivo, secondo cui i farmacisti possono (ma non devono) sostituire. Infine, gli stati che non richiedono il consenso del paziente per la sostituzione con l'equivalente ottengono migliori risultati: ad esempio, dopo la scadenza del brevetto del Zocor (Merck), negli stati



che richiedono ai pazienti il consenso per la sostituzione l'erogazione del farmaco equivalente è inferiore del 25% rispetto agli stati dove non vige questa norma<sup>72</sup>.

## 5. Quali strategie attuare per incrementare l'utilizzo dei farmaci equivalenti?

Le strategie per incoraggiare l'uso degli equivalenti, quando appropriato, potrebbero avere effetti importanti sulla spesa farmaceutica, visto che i brevetti di blockbuster come clopidogrel, olanzapina e atorvastatina sono recentemente scaduti e che entro il 2018 è prevista la scadenza di altre molecole di largo utilizzo che oggi incidono sulla spesa farmaceutica italiana per oltre € 3,7 miliardi. Tuttavia, sebbene molte strategie per aumentare le prescrizioni dei farmaci equivalenti sembrino promettenti, le evidenze a supporto sono complessivamente limitate ed è indispensabile un approccio multifattoriale al cambiamento, tenendo conto di ostacoli e fattori facilitanti a livello nazionale, regionale e locale.

### 5.1. Strategie per i medici

Un utilizzo più esteso delle cartelle cliniche elettroniche potrebbe migliorare l'impiego dei farmaci equivalenti, grazie all'aggiornamento continuo del prontuario farmaceutico. Ad esempio, in uno studio *before-after* con controlli concorrenti<sup>73</sup>, Fischer et coll. hanno rilevato che, con l'introduzione di un sistema di prescrizione online, le prescrizioni di farmaci equivalenti sono aumentate del 3%. Inoltre, Stenner et coll. hanno dimostrato che l'introduzione di supporti decisionali finalizzati a promuovere la prescrizione dei farmaci equivalenti ha determinato un loro aumento del 20% che si è mantenuto per oltre 2 anni dopo l'introduzione dell'intervento<sup>74</sup>. In particolare, considerata l'efficacia documentata dei reminder per modificare i comportamenti professionali<sup>75</sup>, i software utilizzati in Italia dai medici di medicina generale e dai pediatri di libera scelta, oltre a integrare e mantenere costantemente aggiornate le liste di trasparenza dell'AlFA (o quelle regionali), dovrebbero prevedere sistemi di reminder per suggerire al medico il farmaco equivalente dal costo minore al momento della prescrizione.

Nell'ambito delle attività di educazione continua in medicina, le metodologie didattiche interattive<sup>76</sup> e le *educational outreach visit*<sup>77</sup> (nota in Italia come "farmacista facilitatore"<sup>77,78</sup>) sono strategie efficaci per modificare i comportamenti dei medici e pertanto potrebbero contribuire a promuovere la prescrizione degli equivalenti.

Infine, considerato che la distribuzione di campioni omaggio si associa ad un aumento delle prescrizioni di farmaci di marca, fornire ai medici campioni gratuiti di equivalenti da distribuire ai propri assistiti potrebbe incrementarne l'utilizzo, anche se le evidenze in tal senso non sono definitive<sup>80,81</sup>. Infine la relazione tra regalie delle aziende farmaceutiche ai medici e una maggiore

propensione a soddisfare le richieste dei pazienti sui farmaci di marca suggeriscono che le restrizioni agli omaggi e analoghe policy potrebbero contribuire a promuovere l'utilizzo dei farmaci equivalenti<sup>69</sup>, anche se non esistono studi che hanno valutato l'efficacia di queste strategie.

### 5.2. Strategie per i pazienti

Rimuovere i pregiudizi e riconoscere gli ostacoli che limitano l'utilizzo dei farmaci equivalenti potrebbe promuoverne l'impiego. Infatti, dopo avere assunto per la prima volta farmaci equivalenti i pazienti sembrano più propensi ad utilizzarli successivamente<sup>82</sup>: di conseguenza, un'informazione mirata sugli standard di qualità dei farmaci equivalenti e sulla bioequivalenza potrebbe favorire scelte più consapevoli. Tuttavia, gli interventi educativi sulla popolazione per promuovere i farmaci equivalenti hanno avuto, sinora, un successo limitato<sup>83</sup>: campagne di sensibilizzazione sugli equivalenti, sulle differenze di prezzo o campagne pubblicitarie simili a quelle dei farmaci di marca potrebbero contribuire a modificare la percezione dei pazienti sui farmaci equivalenti, ma mancano ancora robuste evidenze in tal senso. Da segnalare nel nostro Paese la campagna "Io Equivalgo", promossa da Cittadinanzattiva-Tribunale per i Diritti del Malato<sup>84</sup>, finalizzata a favorire la trasparenza delle politiche dei prezzi e la sostenibilità della spesa per le famiglie e del SSN e la banca dati di Altroconsumo<sup>85</sup>.

### 5.3. Strategie per i decisori

Da tempo i decisori cercano di promuovere l'utilizzo dei farmaci equivalenti: tra le strategie più utilizzate vi sono sanzioni economiche a vari livelli e maggiorazione del ticket<sup>86</sup> finalizzate ridurre l'uso dei farmaci di marca in favore degli equivalenti<sup>23,87</sup>. Anche gli incentivi volti a limitare la dicitura "non sostituibile" sulle prescrizioni e le normative che eliminano la necessità del consenso del paziente per la sostituzione del farmaco equivalente si sono dimostrati efficaci<sup>72,88,89,90</sup>.

La tendenza generale a riallineare incentivi di professionisti e organizzazioni al fine di premiare appropriatezza e *value* dovrebbe incoraggiare i medici a incrementare l'uso dei farmaci equivalenti<sup>91,92</sup>, in particolare utilizzando programmi di *pay-for-performance*<sup>93,94,95</sup>.

In Italia, la Conferenza delle Regioni ha recentemente avanzato alcune proposte per la riforma della governance farmaceutica, ma quella relativa agli equivalenti permetterebbe solo di ridurre la spesa a carico del cittadino, limitando la differenza di prezzo tra il prodotto brand e il prezzo di riferimento del farmaco equivalente<sup>96</sup>. Altro impatto sul contenimento della spesa farmaceutica e sul maggior utilizzo dei farmaci equivalenti avrebbe, invece, una misura più drastica quale l'esclusione dalla rimborsabilità dei farmaci brand il cui prezzo superi quello di riferimento di una determinata percentuale<sup>97</sup>.

Tra gli interventi per la governance della spesa farmaceutica del DL Enti Locali n. 78/2015 era prevista anche la riduzione da parte dell'AIFA del prezzo di riferimento dei prodotti della lista di trasparenza. Tuttavia il prezzo di riferimento è stato ridotto solo per il 21% delle confezioni (1.257/5.881 presenti nella lista del 16 novembre 2015) e per il 33% di esse non è stato ridotto il prezzo di vendita al pubblico del farmaco di marca<sup>98</sup>. Di conseguenza, la differenza rispetto al prezzo di riferimento è rimasta, addirittura maggiorata, a carico del paziente<sup>99</sup>.

### 6. Conclusioni

Se è vero che l'utilizzo dei farmaci equivalenti è tendenzialmente in aumento, esistono ampi margini di miglioramento. Considerate le notevoli differenze di prezzo tra i farmaci equivalenti e quelli di marca, si stima che anche piccoli aumenti incrementali nell'uso degli equivalenti possano avere importanti implicazioni economiche sia per i pazienti sia per i contribuenti, tenendo conto in particolare della scadenza dei brevetti di molti farmaci di ampio utilizzo.

Il presente Position Statement mette in luce come le percezioni di pazienti e professionisti rimangano i maggiori ostacoli per aumentare l'uso dei farmaci equivalenti. Nonostante le norme che regolano il processo di approvazione dei farmaci equivalenti siano ormai consolidate, per alcune classi di farmaci molto utilizzate (es. antidepressivi, ormoni tiroidei), sarebbe opportuno produrre ulteriori evidenze per eradicare definitivamente i pregiudizi sugli equivalenti<sup>69</sup>.

Accanto alla necessità di disporre di evidenze affidabili, occorre poi individuare e sperimentare strategie utili a tradurre queste evidenze in un maggiore utilizzo di farmaci equivalenti da parte di pazienti e professionisti. Ad esempio, gli strumenti di supporto decisionale delle cartelle cliniche elettroniche sembrano promettenti, anche se le evidenze sul loro potenziale *value* sono al momento limitate. Potrebbe essere efficace una più stretta regolamentazione delle interazioni tra case farmaceutiche e medici<sup>69</sup>. Campagne educative per i pazienti o l'uso di strategie comportamentali come il colloquio motivazionale<sup>100</sup> e il processo decisionale condiviso<sup>101</sup>, che hanno dato buoni risultati in altri ambiti della medicina, potrebbero essere efficaci per promuovere l'utilizzo degli equivalenti. Anche una armonizzazione dell'aspetto dei farmaci equivalenti e di marca (*trade dress*) potrebbe aumentare l'adozione dei farmaci equivalenti<sup>62,63</sup>. Infine, se è vero che le leve di governance sembrerebbero efficaci per orientare i pazienti all'uso dei farmaci equivalenti, l'attuale differenza di prezzo a carico del cittadino tra equivalenti e farmaci di marca non sembra un deterrente sufficiente<sup>102</sup>.

Indubbio che "innovazioni di rottura", come quelle proposte da Sarpatwari et coll.<sup>103</sup> determinerebbero un

impatto dirompente sull'uso degli equivalenti: secondo gli autori, una volta scaduto il brevetto il farmaco brand non dovrebbe più mantenere il nome commerciale o, addirittura, il produttore del farmaco equivalente potrebbe adottare il nome del corrispettivo originator brand.

### Ringraziamenti

La Fondazione GIMBE ringrazia la Dott.ssa Paola Scana- vacca, Direttore del Dipartimento Farmaceutico Interaziendale di Ferrara, per i preziosi suggerimenti.

### BIBLIOGRAFIA

1. Rapporto sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale 2016-2025. Fondazione GIMBE: Bologna, giugno 2016. Disponibile a: [www.rapportogimbe.it](http://www.rapportogimbe.it). Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.
2. Cartabellotta A. #salviamoSSN: dal Rapporto GIMBE all'Osservatorio sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale. Evidence 2016;8(9): e1000151.
3. OECD. Uno sguardo sulla sanità 2015: come si posiziona l'Italia. Disponibile a: [www.oecd.org/italy/Health-at-a-Glance-2015-Key-Findings-ITALY-In-Italian.pdf](http://www.oecd.org/italy/Health-at-a-Glance-2015-Key-Findings-ITALY-In-Italian.pdf). Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Liste di trasparenza e rimborsabilità. Disponibile a: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-ditrasparenza-e-rimborsabilit%C3%A0](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-ditrasparenza-e-rimborsabilit%C3%A0). Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.
5. Art. 15 c. 11 bis D.L. 95/2012 convertito in L. 135/2012
6. Art. 11 c. 12 D.L. 1/2012 convertito in L. 27/2012
7. Ministero della Salute. Nuove ricette: cosa devono fare medici e farmacisti. Aggiornamento al 9 gennaio 2013. Disponibile a: [www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=456](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=456). Ultimo accesso 21 ottobre 2016.
8. Parere dell'Ufficio Legislativo del Ministero della Salute del 15/04/2015. Disponibile a: [www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2355\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2355_allegato.pdf). Ultimo accesso 21 ottobre 2016.
9. Agenzia Italiana del Farmaco. Medicinali Equivalenti: qualità, sicurezza ed efficacia. Roma, dicembre 2015. Disponibile a: [www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/medicinali\\_equivalenti-qualita\\_sicurezza\\_efficacia.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/medicinali_equivalenti-qualita_sicurezza_efficacia.pdf). Ultimo accesso: 21 ottobre 2016
10. Agenzia Italiana del Farmaco. "Equivalenti o generici: quello che i pazienti devono sapere". Statement e documento di domande e risposte. Roma, settembre 2012. Disponibile a: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/%E2%80%9Cequivalenti-o-generici-quello-che-i-pazienti-devono-sapere%E2%80%9D-statement-e-documento-di-domand](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/%E2%80%9Cequivalenti-o-generici-quello-che-i-pazienti-devono-sapere%E2%80%9D-statement-e-documento-di-domand). Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.
11. Choudhry NK, Denberg TD, Qaseem A; Clinical Guidelines Committee of American College of Physicians. Improving Adherence to Therapy and Clinical Outcomes While Containing Costs: Opportunities From the Greater Use of Generic Medications: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med 2016;164:41-9.
12. U.S. Department of Health and Human Services. Expanding the Use of Generic Drugs. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2010. Disponibile a: <https://aspe.hhs.gov/basic-report/expanding-use-generic-drugs>. Ultimo accesso 21 ottobre 2016.

13. Federman AD, Halm EA, Siu AL. Use of generic cardiovascular medications by elderly Medicare beneficiaries receiving generalist or cardiologist care. *Med Care.* 2007;45:109-15.
14. Gellad WF, Donohue JM, Zhao X, Mor MK, Thorpe CT, Smith J, et al. Brand-name prescription drug use among Veterans Affairs and Medicare Part D patients with diabetes: a national cohort comparison. *Ann Intern Med.* 2013;159:105-14.
15. Mott DA, Cline RR. Exploring generic drug use behavior: the role of prescribers and pharmacists in the opportunity for generic drug use and generic substitution. *Med Care* 2002;40:662-74.
16. Haas JS, Phillips KA, Gerstenberger EP, Seger AC. Potential savings from substituting generic drugs for brand-name drugs: Medical Expenditure Panel Survey, 1997–2000. *Ann Intern Med* 2005;142: 891-7.
17. Choudhry NK, Levin R, Avorn J. The economic consequences of non-evidence-based clopidogrel use. *Am Heart J.* 2008;155:904-9.
18. Fischer MA, Avorn J. Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? *JAMA* 2004; 291:1850-6.
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
20. Desai NR, Shrank WH, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, et al. Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: quality and cost implications. *Am J Med.* 2012;125:302.e1-7.
21. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, giugno 2016. Disponibile a: [www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2015](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2015). Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.
22. Agenzia Italiana del Farmaco. Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale Gennaio-Maggio 2016. Riunione CdA del 15 settembre 2016. Disponibile a: [www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Estratto\\_Monitoraggio\\_della\\_Spesa\\_gen-mag\\_2016.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Estratto_Monitoraggio_della_Spesa_gen-mag_2016.pdf). Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.
23. Goldman DP, Joyce GF, Zheng Y. Prescription drug cost sharing: associations with medication and medical utilization and spending and health. *JAMA.* 2007;298:61-9.
24. Shrank WH, Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Powell M, Schneeweiss S, et al. The epidemiology of prescriptions abandoned at the pharmacy. *Ann Intern Med.* 2010;153:633-40.
25. Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Aff (Millwood).* 2011;30:91-9.
26. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005;43:521-30.
27. Stuart BC, Simoni-Wastila L, Zhao L, Lloyd JT, Doshi JA. Increased persistency in medication use by U.S. Medicare beneficiaries with diabetes is associated with lower hospitalization rates and cost savings. *Diabetes Care* 2009;32:647-9.
28. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Medication adherence and use of generic drug therapies. *Am J Manag Care* 2009;15:450-6.
29. Shrank WH, Hoang T, Ettner SL, Glassman PA, Nair K, DeLapp D, et al. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch Intern Med* 2006;166:332-7.
30. Taira DA, Wong KS, Frech-Tamas F, Chung RS. Copayment level and compliance with antihypertensive medication: analysis and policy implications for managed care. *Am J Manag Care* 2006;12:678- 83.
31. Sedjo RL, Cox ER. Lowering copayments: impact of simvastatin patent expiration on patient adherence. *Am J Manag Care* 2008;14: 813-8.
32. Gagne JJ, Choudhry NK, Kesselheim AS, Polinski JM, Hutchins D, Matlin OS, et al. Comparative effectiveness of generic and brandname statins on patient outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:400-7.
33. Rosenthal E. Officials question the rising costs of generic drugs. *The New York Times.* 8 October 2014:B9.
34. Montebelli MR. Usa. La guerra dei generici, tra aumenti iperbolici di prezzo e offerte da discount. *Quotidiano Sanità,* 28 ottobre 2015. Disponibile a: [www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo\\_id=32751](http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=32751). Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.
35. Strom BL. Generic drug substitution revisited. *N Engl J Med* 1987;316:1456-62.
36. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2514-26.
37. Flacco ME, Manzoli L, Boccia S, Puggina A, Rosso A, Marzuillo C, et al. Registered randomized trials comparing generic and brand-name drugs: a survey. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1021-34.
38. Dentali F, Donadini MP, Clark N, Crowther MA, Garcia D, Hylek E, et al; Warfarin Associated Research Projects and Other Endeavors (WARPED) Consortium. Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy* 2011;31:386-93.
39. Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, D'Andrea E, Panic N, Marzuillo C, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:351-68.
40. Aronica A, Colombo GL, Di Matteo S, Visconti M, gruppo di ricerca MySearch, Co.S – Consorzio Sanità. Il farmaco equivalente nella pratica clinica. I risultati di una survey in area cardiovascolare presso cooperative di Medici di Medicina Generale. *Clinico Economics* 2011 6:15-26.
41. Colombo GL, Agabiti-Rosei E, Margonato A, Mencacci C, Montecucco CM, Trevisan R. Off-patent generic medicines vs. off-patent brand medicines for six reference drugs: a retrospective claims data study from five local healthcare units in the Lombardy Region of Italy. *PLoS One* 2013;8(12):e82990.
42. Ip S, Chung M, Moorthy D, et al. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Gastroesophageal Reflux Disease: Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Sep. (Comparative Effectiveness Reviews, No. 29.). Disponibile a: <https://effectivehealthcare>

- re.ahrq.gov/ehc/products/165/755/CER29-GERD\_20110926.pdf. Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.
43. McDonagh MS, Carson S, Thakurta S. Drug Class Review: Proton Pump Inhibitors: Final Report Update 5. Portland: Oregon Health & Science University; 2009.
  44. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD003491.
  45. Gartlehner G, Hansen RA, Kahwati L, Lohr KN, Gaynes B, Carey T. Drug Class Review on Second Generation Antidepressants: Final Report. Portland: Oregon Health & Science University; 2006.
  46. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of American College of Physicians. Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;149:725-33.
  47. Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JL, et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and metaanalysis. *Drugs* 2010;70:605-21.
  48. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, Antman EM, Schneeweiss S, Toscano M, et al; Post-Myocardial Infarction Free Rx Event and Economic Evaluation (MI FREEE) Trial. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;365:2088-97.
  49. Berkowitz SA, Krumme AA, Avorn J, Brennan T, Matlin OS, Spettell CM, et al. Initial choice of oral glucose-lowering medication for diabetes mellitus: a patient-centered comparative effectiveness study. *JAMA Intern Med* 2014;174:1955-62.
  50. Grant RW, Pabon-Nau L, Ross KM, Youatt EJ, Pandiscio JC, Park ER. Diabetes oral medication initiation and intensification: patient views compared with current treatment guidelines. *Diabetes Educ* 2011;37:78-84.
  51. Huang ES, Brown SE, Ewigman BG, Foley EC, Meltzer DO. Patient perceptions of quality of life with diabetes-related complications and treatments. *Diabetes Care* 2007;30:2478-83.
  52. Stewart WC, Sharpe ED, Stewart JA, Hott CE. The safety and efficacy of timolol 0.5% in xanthan gum versus timolol gel forming solution 0.5%. *Curr Eye Res.* 2002;24:387-91.
  53. Narayanaswamy A, Neog A, Baskaran M, George R, Lingam V, Desai C, et al. A randomized, crossover, open label pilot study to evaluate the efficacy and safety of Xalatan in comparison with generic latanoprost (Latanoprost) in subjects with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55: 127-31.
  54. Hashemi M, Miraftebi A, Nilforoushan N, Ghasemi Falavarjani K, Pakdel F, Soudi R, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of Xalatan® and Xalabiost (generic latanoprost) in adults with openangle glaucoma or ocular hypertension: a two-center, randomized, crossover trial. *Iran J Ophthalmol* 2012;24:11-8.
  55. Golan S, Rosenfeld E, Shemesh G, Kurtz S. Original and generic latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: are they really the same? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42:220-4.
  56. Digiuni M, Manni G, Vetrugno M, Uva M, Milano G, Orzalesi N, et al. An evaluation of therapeutic noninferiority of 0.005% latanoprost ophthalmic solution and Xalatan in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2013;22:707-12.
  57. Brennan TA, Lee TH. Allergic to generics. *Ann Intern Med* 2004; 141:126-30.
  58. Shrank WH, Cox ER, Fischer MA, Mehta J, Choudhry NK. Patients' perceptions of generic medications. *Health Aff (Millwood)* 2009;28:546-56.
  59. Shrank WH, Liberman JN, Fischer MA, Girdish C, Brennan TA, Choudhry NK. Physician perceptions about generic drugs. *Ann Pharmacother* 2011;45:31-8.
  60. Frisk P, Rydberg T, Carlsten A, Ekedahl A. Patients' experiences with generic substitution: a Swedish pharmacy survey. *J Pharm Health Serv Res* 2011;2:9-15.
  61. Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA* 2008;299:1016-7.
  62. Kesselheim AS, Bykov K, Avorn J, Tong A, Doherty M, Choudhry NK. Burden of changes in pill appearance for patients receiving generic cardiovascular medications after myocardial infarction: cohort and nested case-control studies. *Ann Intern Med* 2014;161:96-103.
  63. Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH, Greene JA, Doherty M, Avorn J, et al. Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. *JAMA Intern Med* 2013;173:202-8.
  64. Banahan BF 3rd, Kolassa EM. A physician survey on generic drugs and substitution of critical dose medications. *Arch Intern Med* 1997;157:2080-8.
  65. Wang B, Gagne JJ, Choudhry NK. The epidemiology of drug recalls in the United States. *Arch Intern Med.* 2012;172:1109-10.
  66. Helfand C. Top 10 generics makers by 2012 revenue. *Fierce Pharma.* 21 October 2013.
  67. Steinman MA, Chren MM, Landefeld CS. What's in a name? Use of brand versus generic drug names in United States outpatient practice. *J Gen Intern Med.* 2007;22:645-8.
  68. Shrank WH, Liberman JN, Fischer MA, Avorn J, Kilabuk E, Chang A, et al. The consequences of requesting "dispense as written". *Am J Med.* 2011;124:309-17.
  69. Campbell EG, Pham-Kanter G, Vogeli C, Iezzoni LI. Physician acquiescence to patient demands for brand-name drugs: results of a national survey of physicians. *JAMA Intern Med* 2013;173: 237-9.
  70. Campbell EG. Doctors and drug companies—scrutinizing influential relationships. *N Engl J Med* 2007;357:1796-7.
  71. Nomisma. Il sistema dei farmaci generici in Italia. Scenari per una crescita sostenibile. Bologna: maggio 2015. Disponibile a: [https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg17/attachments/documento\\_evento\\_procedura\\_commissione/files/000/002/688/STUDIO\\_NOMISMA\\_2.pdf](https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg17/attachments/documento_evento_procedura_commissione/files/000/002/688/STUDIO_NOMISMA_2.pdf). Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.
  72. Shrank WH, Choudhry NK, Agnew-Blais J, Federman AD, Liberman JN, Liu J, et al. State generic substitution laws can lower drug outlays under Medicaid. *Health Aff (Millwood)* 2010;29:1383-90.
  73. Fischer MA, Vogeli C, Stedman M, Ferris T, Brookhart MA, Weissman JS. Effect of electronic prescribing with formulary decision support on medication use and cost. *Arch Intern Med* 2008;168:2433-9.
  74. Stenner SP, Chen Q, Johnson KB. Impact of generic substitution decision support on electronic prescribing behavior. *J Am Med Inform Assoc* 2010;17:681-8.
  75. Johnson MJ, May CR. Promoting professional behaviour change in healthcare: what interventions work, and why? A theory-led overview of systematic reviews *BMJ Open* 2015;5:e008592.

76. Forsetlund L, Bjørndal A, Rashidian A, Jamtvedt G, O'Brien MA, Wolf F, Davis D, Odgaard-Jensen J, Oxman AD. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD003030.
77. O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, Oxman AD, Odgaard-Jensen J, Kristoffersen DT, Forsetlund L, Bainbridge D, Freeman-tle N, Davis D, Haynes R.B, Harvey E. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD000409
78. Agenzia Sanitaria e Sociale Emilia Romagna. Programma farmacista facilitatore e audit & feedback. Disponibile a: [http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/aree\\_attivita/valutazione-del-farmaco/informazione-indipendente/programma\\_farmacista\\_facilitatore](http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/aree_attivita/valutazione-del-farmaco/informazione-indipendente/programma_farmacista_facilitatore). Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.
79. Petrucci P, Peluso E. L'attività del farmacista: facilitatore per i medici di medicina generale per il raggiungimento degli obiettivi regionali. *Boll SIFO* 2011;57:252-254
80. Shrank WH, Choudhry NK, Solomon DH, Snedden TM, Lee TH, Glynn RJ, et al. Rationale and design of the Study Assessing the Effect of Cardiovascular Medications Provided as Low-cost, Evidence-based Generic Samples (SAMPLES) trial. *Am Heart J* 2009;157:613-9.
81. Scott AB, Culley EJ, O'Donnell J. Effects of a physician office generic drug sampling system on generic dispensing ratios and drug costs in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm.* 2007;13:412-9.
82. Rathe J, Larsen P, Andersen M, Paulsen M, Jarbøl D, Thomsen J, et al. Associations between generic substitution and patients' attitudes, beliefs and experiences. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1827-36.
83. O'Malley AJ, Frank RG, Kaddis A, Rothenberg BM, McNeil BJ. Impact of alternative interventions on changes in generic dispensing rates. *Health Serv Res* 2006;41:1876-94.
84. Cittadinanzattiva. Io Equivalgo. Disponibile a: [www.ioequivalgo.it](http://www.ioequivalgo.it). Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.
85. Altroconsumo. Farmaci, confronto i prezzi e trova il meno caro. Disponibile a: [www.altroconsumo.it/salute/farmaci/calcolarisparmia/banca-dati-farmaci](http://www.altroconsumo.it/salute/farmaci/calcolarisparmia/banca-dati-farmaci). Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.
86. Huskamp HA, Deverka PA, Epstein AM, Epstein RS, McGuigan KA, Frank RG. The effect of incentive-based formularies on prescription-drug utilization and spending. *N Engl J Med* 2003;349: 2224-32.
87. Rector TS, Finch MD, Danzon PM, Pauly MV, Manda BS. Effect of tiered prescription copayments on the use of preferred brand medications. *Med Care.* 2003;41:398-406.
88. Kelton CM, Chang LV, Kreling DH. State Medicaid programs missed \$220 million in uncaptured savings as generic fluoxetine came to market, 2001-05. *Health Aff (Millwood)* 2013;32:1204-11.
89. Fischer MA, Avorn J. Economic consequences of underuse of generic drugs: evidence from Medicaid and implications for prescription drug benefit plans. *Health Serv Res* 2003;38:1051-63.
90. Holmes DR Jr, Becker JA, Granger CB, Limacher MC, Page RL 2nd, Sila C. ACCF/AHA 2011 health policy statement on therapeutic interchange and substitution: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Quality Committee. *Circulation* 2011;124:1290-310.
91. Sanfèlix-Gimeno G, Franklin JM, Shrank WH, Carlo M, Tong AY, Reisman L, et al. Did HEDIS get it right? Evaluating the quality of a quality measure: adherence to  $\beta$ -blockers and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *Med Care* 2014;52:669-76.
92. Centers for Medicare & Medicaid Services. Five-Star Quality Rating System. Baltimore: Centers for Medicare & Medicaid Services; 2015. Disponibile a: <https://www.cms.gov/Medicare/Provider-Enrollment-and-Certification/CertificationandComplianc/FSQRS.html>. Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.
93. Doran T, Fullwood C, Gravelle H, Reeves D, Kontopantelis E, Hiroeh U, et al. Pay-for-performance programs in family practices in the United Kingdom. *N Engl J Med* 2006;355:375-84.
94. Lindenauer PK, Remus D, Roman S, Rothberg MB, Benjamin EM, Ma A, et al. Public reporting and pay for performance in hospital quality improvement. *N Engl J Med* 2007;356:486-96.
95. Petersen LA, Woodard LD, Urech T, Daw C, Sookanan S. Does pay-for-performance improve the quality of health care? *Ann Intern Med* 2006;145:265-72.
96. Maragò E. Governance farmaceutica. La rivoluzione delle Regioni in nove mosse. *Quotidiano Sanità*, 5 maggio 2016. Disponibile a: [www.quotidianosanita.it/regioni-e-asl/articolo.php?articolo\\_id=39364](http://www.quotidianosanita.it/regioni-e-asl/articolo.php?articolo_id=39364). Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.
97. Zanchetta G, Salvador A, Bozzini L, Font M, Mezzalana L. L'uso dei generici e la lista di trasparenza. *Infofarma* 2016 n°3-4:2-6. Disponibile a: [www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/2\\_Forum\\_clinico\\_LISTA\\_DI%20TRASPARENZA-revAS-revMF.pdf](http://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/2_Forum_clinico_LISTA_DI%20TRASPARENZA-revAS-revMF.pdf). Ultimo accesso: 21 ottobre 2016.
98. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina n. 1525/2015 del 24 novembre 2015. Procedura di pay-back (articolo 9-ter, commi 10, lettera b) e 11 del decreto-legge n. 78/2015, convertito con modificazioni dalla legge n. 125/2015) – Anni 2015-2016-2017. GU n.282 del 03.12.2015.
99. Salvador A, Bozzini L, Font M. Farmaci meno costosi per chi? gli effetti della determina AIFA sul prezzo dei medicinali. *Info Farma* 2015;n°6: 18-21.
100. Easthall C, Song F, Bhattacharya D. A meta-analysis of cognitive based behaviour change techniques as interventions to improve medication adherence. *BMJ Open.* 2013;3.
101. Stacey D, Légaré F, Col NF, Bennett CL, Barry MJ, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD001431.
102. Choudhry NK, Cox ER, Fischer MA, Mehta J, Shrank WH. Setting prices for generic medications: a survey of patients' perceptions. *Am J Pharm Benefits* 2010;2:33-8.
103. Sarpatwari A, Kesselheim AS. The case for reforming drug naming: should brand name trademark protections expire upon generic entry? *PLoS Med* 2016 ;13:e1001955.