

SOCIETÀ ITALIANA DI DIABETOLOGIA

POSITION STATEMENT

Insuline biosimilari e antidiabetici generici

Roberto Miccoli, Antonio Bossi, Daniela Bruttomesso, Angelo De Pascale, Gabriella Gruden, Davide Lauro, Frida Leonetti, Edoardo Mannucci, Annalisa Natalicchio, Gianluca Perseghin, Francesco Purrello, Giorgio Sesti *a nome della Società Italiana di Diabetologia*

Questo documento rappresenta la posizione ufficiale della Società Italiana di Diabetologia. In mancanza di studi scientifici o di pubblicazioni rilasciati da organizzazioni o enti pubblici, gli estensori del documento si sono avvalsi del proprio giudizio e della loro esperienza. È stato fatto ogni sforzo per raggiungere un consenso tra tutti gli autori. Questo documento di Position Statement deve essere considerato una guida, ma non può essere visto come prescrittivo per il singolo paziente e non può sostituire, in ogni caso, il giudizio clinico.

SOMMARIO

La Società Italiana di Diabetologia (SID) condivide quanto espresso dalle Agenzie Regolatorie Europea (EMA) e italiana (AIFA) sulle caratteristiche dei farmaci generici e biosimilari e sulle opportunità che possono derivare dal loro impiego in termini di riduzione della spesa farmaceutica e allargamento del numero di pazienti che potrebbero accedere a farmaci innovativi. Al tempo stesso, la SID desidera richiamare l'attenzione su alcuni aspetti relativi all'impiego di questi farmaci e ai possibili interventi regolatori nazionali, regionali e locali a cui possono essere soggetti. Tali aspetti riguardano in particolare la continuità terapeutica, i rischi attribuibili alla prescrizione e le modalità prescrittive che devono essere clinicamente coerenti con il principio di tutela della salute.

Messaggi chiave

Insulina biosimilare

- Dopo l'approvazione da parte dell'autorità regolatoria europea (EMA), e la valutazione positiva di AIFA, nel Settembre 2015 è stata autorizzata anche in Italia l'immissione in commercio del biosimilare dell'insulina glargine. Tale insulina è indicata per il trattamento del diabete tipo 1 e tipo 2.
- Essendo ormai disponibili numerosi tipi di insuline appare necessario conoscere le insuline biosimilari e rendere consapevoli i pazienti del loro significato.
- In accordo con le linee guida correnti, la SID ritiene che l'insulina umana, ed in particolare gli analoghi dell'insulina anche biosimilari, dovrebbero essere prescritti ai pazienti che necessitano della terapia insulinica per un controllo ottimale del diabete.
- La scelta del tipo più appropriato di insulina dovrebbe essere sempre condivisa tra la persona con diabete e il medico.
- L'insulina biosimilare ha un profilo di efficacia, sicurezza ed immunogenicità simile, anche se non identico, a quello del farmaco originario. Si differenzia, comunque, per un diverso dispositivo iniettivo.

- L'eventuale passaggio dall'insulina *originator* al suo biosimilare non dovrebbe comportare cambiamenti di efficacia e/o di sicurezza, ma deve essere accompagnato da un attento monitoraggio del paziente e da un suo addestramento all'impiego del nuovo dispositivo.
- Se si sceglie di passare a glargine biosimilare, occorre incoraggiare e sostenere la persona con diabete a monitorare la glicemia e verificare che venga raggiunto un adeguato controllo glicemico.
- La scelta di iniziare un trattamento con insulina glargine *originator* (di riferimento) o con glargine biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore.
- I prodotti contenenti insulina glargine (*originator* o biosimilare) dovrebbero essere sempre prescritti con il nome commerciale per evitare errori relativi alle modalità prescrittive.

Antidiabetici generici

- Il farmaco generico è un farmaco bio-equivalente al prodotto con brevetto scaduto.
- I farmaci generici sono rappresentati in diverse categorie di farmaci antidiabetici orali, come acarbosio, metformina, pioglitazone, repaglinide e sulfoniluree anche in associazioni precostituite.
- Il farmaco generico viene prodotto con gli stessi standard di qualità con cui viene prodotto il farmaco di riferimento. Esso, inoltre, deve caratterizzarsi per la stessa sostanza attiva, la stessa via di somministrazione, la stessa efficacia e poter essere impiegato alla stessa dose per il trattamento e per la cura della stessa malattia.
- Il farmaco generico e quello di riferimento possono presentare alcune minori differenze, quali ingredienti inattivi (ad es. conservanti, aromatizzanti), colore, forma e confezione.
- Una delle barriere associate all'introduzione di un generico è data dal fatto che sia il medico sia il paziente non credono che il farmaco generico prescritto possa essere così efficace come quello *originator*.
- La sostituzione di un farmaco antidiabetico orale *originator* con un generico o la sostituzione tra farmaci generici non sembra influenzare l'aderenza alla terapia né il controllo glicemico.
- I farmaci generici dovrebbero sempre soddisfare i requisiti di qualità. Da questo punto di vista i medici dovrebbero indirizzare le prescrizioni verso farmaci prodotti da aziende di provata affidabilità e dovrebbero scoraggiare la pratica del cambio di prodotto da parte dei farmacisti.

INTRODUZIONE

I nuovi farmaci sono in genere protetti da brevetto. In Italia, un nuovo farmaco può essere immesso in commercio dopo aver ricevuto l'autorizzazione da parte delle agenzie regolatorie, sia a livello europeo (EMA) sia a livello nazionale (AIFA). A distanza di 8 anni dalla commercializzazione di un farmaco originale, può essere prodotta una versione generica di tale farmaco e sottomessa una richiesta di autorizzazione a EMA (1-2) e successivamente ad AIFA (3-4). Se tali richieste vengono approvate, la versione generica del farmaco può essere successivamente commercializzata. Tale processo porta ad una riduzione del prezzo di mercato di tale farmaco, dal momento che il produttore ha realizzato una copia del farmaco *originator* ed è stato in grado di dimostrarne la bioequivalenza prima di ottenere l'approvazione EMA.

Per dimostrare tale caratteristica non è necessario che la versione generica del farmaco sia sottoposta a trial condotti su larga scala come avviene per il farmaco *originator*. I farmaci generici commercializzati in Italia sono tendenzialmente meno costosi di quelli originali.

Per quanto riguarda l'insulina, nonostante il brevetto di alcune di quelle esistenti fosse già scaduto da alcuni anni, solo di recente è stata approvata la commercializzazione di una versione di insulina biosimilare. Con i farmaci biologici, come gli analoghi dell'insulina umana, è difficile produrre una copia esatta in grado di garantire un comportamento uguale a quello del farmaco *originator* di riferimento.

Si definisce biologico il farmaco il cui principio attivo è costituito da una sostanza (in genere una proteina ad alto peso molecolare) prodotta naturalmente da un organismo vivente (microrganismi o cellule animali), oppure prodotto sempre da fonte biologica ma mediante l'impiego delle tecniche basate su DNA ricombinante (in tal caso si parla di farmaci biotecnologici). Rispetto ai farmaci ottenuti attraverso sintesi chimica, la struttura molecolare di un farmaco biologico dipende dal processo produttivo, che richiede passaggi complessi e tempi lunghi.

INSULINA BIOSIMILARE

Cosa si intende per farmaco biosimilare?

La copia di un farmaco biologico viene definito biosimilare, in quanto contiene un principio attivo analogo ma non identico a quello del farmaco *originator* di riferimento. Il farmaco biosimilare ed il farmaco *originator* di riferimento, essendo stati ottenuti attraverso processi produttivi differenti, non possono essere considerati identici, ma devono possedere caratteristiche simili per qualità, efficacia e sicurezza. Gli enti regolatori, come EMA, richiedono al produttore di un biosimilare studi di "esercizio di comparabilità", attraverso i quali il biosimilare viene confrontato con l'*originator* in studi di comparabilità fisico-chimica-biologica e in studi clinici comparativi per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza, incluso lo studio dell'immunogenicità allo scopo di dimostrare la similarità dei due prodotti (2). Sulla base di tali considerazioni, il termine biosimilare non è sinonimo di bioequivalente. Di conseguenza, la sostituzione automatica, spesso applicata ai farmaci generici, non può essere estesa ai farmaci biosimilari. In altri termini la sostituzione di un prodotto *originator* con un prodotto biologico, o la sostituzione tra biologici, deve essere gestita dal medico, così come avviene per la prescrizione.

Quale insulina biosimilare è commercializzata in Italia?

In Europa, EMA ha autorizzato la commercializzazione di un solo tipo di biosimilare di insulina, quello di glargine, nel Settembre 2014. L'immissione in commercio in Italia di glargine biosimilare, dopo l'autorizzazione di AIFA, è avvenuta nel Settembre 2015. L'introduzione in commercio delle insuline biosimilari pone alle società scientifiche ed alle associazioni di pazienti la necessità di disporre di linee guida per il personale medico e sanitario. Al momento attuale sia l'European Association for the Study of Diabetes sia l'American Diabetes Association non hanno rilasciato un documento ufficiale sull'argomento, mentre altre organizzazioni quali Diabetes Australia, the Australian Diabetes Society and the Australian Diabetes Educators Association hanno prodotto dei documenti di consenso sul loro uso (5).

Quali sono le differenze tra l'insulina biosimilare e il farmaco originator di riferimento?

L'insulina glargine biosimilare condivide la stessa sequenza aminoacidica primaria dell'insulina glargine di riferimento, le stesse indicazioni terapeutiche, la stessa forma farmaceutica (soluzione per iniezione) e concentrazione (100 unità per ml) (6), ma differisce da quest'ultima per gli eccipienti usati nella formulazione: zinco ossido in sostituzione al cloruro di zinco e presenza del 100% di glicerolo rispetto all'85% del farmaco di riferimento (7).

Come dovrebbe essere prescritta l'insulina biosimilare?

La prescrizione dell'insulina glargine con l'indicazione del nome commerciale è essenziale per differenziare il prodotto *originator* da quello biosimilare, anche per una corretta effettuazione di processi di farmacovigilanza post-marketing e per garantire la sicurezza per il paziente (ad es. evitare il cambio inavvertito).

L'insulina biosimilare è interscambiabile?

La possibilità di passare da una insulina *originator* di riferimento ad un biosimilare rappresenta un aspetto importante sia per il personale sanitario, sia per il sistema sanitario in generale. Come già riportato sopra, nel caso dell'insulina non dovrebbe essere applicata la sostituzione automatica di glargine *originator* con il suo biosimilare, in quanto i prodotti biologici non sono bioequivalenti e quindi interscambiabili. A tale proposito EMA non ha preso una posizione ufficiale, demandando eventuali decisioni sull'interscambiabilità alle politiche farmaceutiche dei singoli stati membri dell'Europa Unita (8). L'AIFA ha chiarito che i farmaci biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica. Proprio perché i farmaci biologici di riferimento ed i biosimilari sono medicinali simili, ma non identici, l'AIFA ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti. È auspicabile che il farmacista dispensi solo l'insulina glargine prescritta con il nome commerciale e non con quello generico di prodotto (nel nostro caso glargine) per assicurare che il prodotto fornito sia quello corretto per il paziente come da prescrizione medica. Sebbene il soddisfacimento dei criteri regolatori che portano all'approvazione di un biosimilare per una data indicazione sulla base di studi comparativi con il prodotto *originator* di riferimento possano essere sufficienti per giustificare il passaggio al biosimilare, la sostituzione dell'insulina biosimilare a livello della farmacia può richiedere ulteriori studi clinici di verifica, ad esempio studi di crossover con switching multipli per un sufficiente periodo di tempo in gruppi di pazienti appropriati (9). D'altra parte occorre sottolineare che anche eventuali decisioni a sostegno dello switching, basate essenzialmente su criteri di risparmio sulla spesa farmaceutica, devono tenere conto del fatto che ogni cambio di terapia insulinica richiede un monitoraggio addizionale della glicemia, il cambio del dispositivo iniettivo, e un intervento educativo aggiuntivo del paziente all'uso del nuovo dispositivo iniettivo da parte del personale sanitario. Inoltre, come indicato nel sommario delle caratteristiche di prodotto, nel caso dell'insulina "il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o forma commerciale dovrebbe essere eseguita sotto stretta sorveglianza medica" (6). L'AIFA afferma che "la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore" (4).

Ci sono differenze nella forma commerciale tra i vari tipi di insulina glargine?

L'insulina glargine biosimilare è disponibile in penna pre-riempita contenente una cartuccia da 3 ml, equivalenti a 300 unità (6). Il dispositivo iniettivo di glargine biosimilare è diverso per forma e colore rispetto a quello di glargine *originator* di riferimento. Appare necessario, quindi, che il paziente sia adeguatamente informato sulla diversità dei vari dispositivi iniettivi e che sia in grado di riconoscere il dispositivo iniettivo corrispondente al tipo di insulina glargine prescritta dal medico.

Quali sono le indicazioni dell'insulina biosimilare?

L'insulina glargine biosimilare è indicata per il trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età (6).

Gli studi comparativi previsti dalla regolamentazione EMA per i farmaci biosimilari, sia quelli di farmacocinetica e farmacodinamica sia quelli di efficacia e sicurezza (studi ABEB e ABEC) dimostrano che glargine biosimilare è comparabile in termini di qualità, efficacia e sicurezza all'insulina glargine *originator* di riferimento. La comparabilità tra le due insuline si applica anche in termini di immunogenicità (6).

Secondo il Position Paper di AIFA sui farmaci biosimilari (4) la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore. L'AIFA considera, tuttavia, che i biosimilari non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento di soggetti "naïve", cioè mai trattati in precedenza con insulina. Successive disposizioni amministrative (TAR, Consiglio di stato) sottolineano che anche in presenza di disposizioni regolatorie sull'impiego preferenziale di un farmaco biosimilare al posto del farmaco

biologico *originator* di riferimento, il medico prescrittore ha la possibilità di decidere quale prodotto prescrivere, anche in presenza di un paziente “naïve”, solo mediante una relazione motivata.

Esistono linee guida specifiche sul passaggio a glargine biosimilare?

Non esistono specifiche linee guida sulla sostituzione del prodotto glargine *originator* di riferimento con il biosimilare. In ogni caso si raccomanda un attento monitoraggio glicemico e l'eventuale aggiustamento della dose di insulina, oltre ad una adeguata conoscenza della nuova insulina da parte del paziente e uno specifico addestramento all'uso del nuovo dispositivo iniettivo.

Quali sono i potenziali vantaggi per la spesa sanitaria dell'impiego di glargine biosimilare rispetto a quella *originator*?

L'insulina glargine biosimilare ha un prezzo inferiore di circa il 20% a quello di glargine *originator*. Secondo i dati OSMED 2014 (12), la spesa in Italia per glargine è stata pari a 115.331.594 €. Si stima che il 4% dei pazienti potrebbe essere trattato con insulina biosimilare nel corso del primo anno, fino al 18% dopo 5 anni (13), arrivando quindi ad un risparmio annuo pari a 4 milioni di €.

ANTIDIABETICI GENERICI

Qual è la differenza tra farmaco biosimilare e farmaco generico?

Mentre il biosimilare è un prodotto biologico (originato da organismi o cellule animali) altamente simile al prodotto biologico *originator* di riferimento e con trascurabili diversità nelle componenti clinicamente inattive, il farmaco generico o più correttamente definito come equivalente è un medicinale che, oltre a contenere nella propria formulazione, la stessa quantità di principio attivo, ha anche una bioequivalenza, dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità, con un altro medicinale di riferimento (meglio noto come medicinale “di marca”) con brevetto scaduto. Il farmaco equivalente può presentare piccole differenze rispetto a quello di riferimento, quali ingredienti inattivi, colore, forma e confezione (5).

A tutti gli effetti il farmaco generico si può considerare una copia di un farmaco *originator* in possesso di autorizzazione, ma che ha esaurito il suo periodo di “*data protection*” (detto comunemente “periodo di brevetto”).

Quando può essere autorizzata la commercializzazione di un generico?

Per ottenere l'autorizzazione a mettere in commercio un farmaco generico, l'azienda produttrice deve dimostrare l'equivalenza tra il nuovo farmaco e quello di riferimento attraverso studi di bioequivalenza, in cui siano dimostrati i risultati di equivalente “biodisponibilità” tra i due medicinali. I dati di sicurezza e di efficacia di un farmaco generico non possono essere inferiori a quelli del farmaco di riferimento, così come il prerequisito della qualità (5).

I farmaci generici sono sicuri?

Non contenendo un principio attivo nuovo, le prove sulla sicurezza di un farmaco generico si basano sull'analisi puntuale, da parte dell'autorità regolatoria, dei risultati degli studi già pubblicati sui dati originali e acquisiti nel tempo sul medicinale di riferimento. Quindi un medicinale equivalente è considerato più sicuro al momento della sua commercializzazione, essendo stati già raccolti anche i dati di sorveglianza post-marketing del farmaco di riferimento, in un periodo di almeno 10 anni. Anche i farmaci generici rientrano nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (5).

L'efficacia di un farmaco generico è la stessa di quella del farmaco di riferimento?

L'efficacia di un farmaco generico deve essere dimostrata da studi di bioequivalenza, quindi esso deve possedere l'equivalenza terapeutica del farmaco di riferimento contenente lo stesso principio attivo. Secondo le linee guida EMA due prodotti sono considerati bioequivalenti quando i loro profili concentrazione/tempo ottenuti a parità di dose di medicinale assunto, sono così simili da non comportare differenze significative in termini di sicurezza e di efficacia (1).

Il farmaco generico deve essere considerato interscambiabile?

Un farmaco generico è interscambiabile se oltre a possedere tutte le caratteristiche già discusse (qualità e quantità di principio attivo, bioequivalenza, efficacia sovrapponibile) viene commercializzato senza marchio ed ad un prezzo inferiore di almeno 20% rispetto al farmaco di riferimento. Così come gli altri medicinali, anche quelli equivalenti possono essere autorizzati solo se contengono una quantità pari al 95%-105% del principio attivo indicato in etichetta. La cosiddetta tolleranza del 20%, attribuita al generico, non si riferisce al suo contenuto in principio attivo, né alla biodisponibilità, ma rappresenta l'intervallo di confidenza dei dati di bioequivalenza (5).

Quali farmaci generici antidiabetici sono commercializzati in Italia?

In Italia sono commercializzati numerosi farmaci antidiabetici generici orali. Essi appartengono alla classe degli insulino-sensibilizzanti (metformina e pioglitazone), dei secretagoghi (glibenclamide, gliclazide, glimepiride, repaglinide) e inibitori alfa-glicosidasi. Nel complesso, considerando anche le diverse formulazioni, sono reperibili oltre 100 antidiabetici generici. I più rappresentati contengono metformina e sulfoniluree anche in associazioni precostituite (14).

La prescrivibilità di un farmaco generico segue una normativa specifica?

Con la legge n. 95/2012 è stato stabilito che il medico deve indicare nella ricetta il solo nome del principio attivo e non quello del farmaco con nome ("griffato"). Qualora l'intento del medico sia quello di voler prescrivere una specialità specifica, deve riportare sulla ricetta la dicitura "non sostituibile" con relativa motivazione. La "non sostituibilità" vale anche per il generico proprio per evitare, come nel caso del diabete, che il paziente riceva nel corso del tempo medicinali con biodisponibilità molto diversa, per quanto all'interno dell'intervallo di variabilità ammesso nei confronti dell'*originator*, con la conseguenza di un imprevedibile aumento o riduzione di efficacia o diversità del profilo di sicurezza. La continuità terapeutica dovrebbe essere garantita non solo in termini di principio attivo ma anche, quanto più possibile, di nome del prodotto commerciale e di sua presentazione (forma della scatola, scritte e colori sulla confezione, caratteristiche della compressa, capsula, fiala) e non dalla sostituzione ripetuta di un farmaco equivalente con un altro. Un medesimo principio attivo può essere scambiato per un altro farmaco, generando problemi di corretta assunzione, quando confezionato in maniera diversa. Le persone con diabete sono trattate con molti farmaci e la possibilità che si verifichi un errore è concreta e riguarda milioni di persone ogni giorno.

Quali problemi può comportare la sostituibilità di un antidiabetico generico?

La sostituzione di un farmaco *originator* con un generico o la sostituzione tra generici contenenti lo stesso principio attivo può comportare in un paziente, soprattutto se affetto da patologia cronica come il diabete, i seguenti problemi: riduzione della compliance, inefficacia terapeutica, reazioni avverse, ansia e insicurezza, necessità di informazione e counseling da parte del personale sanitario (medici, infermieri e farmacisti). Alcuni studi condotti in Italia hanno dimostrato che la sostituzione di un farmaco antidiabetico *originator* con un generico o la sostituzione tra farmaci generici non influenza negativamente l'aderenza alla terapia (15), mentre altri hanno evidenziato che la sostituzione ripetuta porta ad una riduzione della persistenza terapeutica (16).

BIBLIOGRAFIA

1. EMA procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications. EMA/544563/2010. Date: January 2011. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC50004018.pdf.
2. Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **Date: 20 January 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
3. AIFA – Medicinali equivalenti. Qualità, sicurezza ed efficacia. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/medicinali_equivalenti-qualita_sicurezza_efficacia.pdf.

4. AIFA – Position paper sui farmaci biosimilari. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf.
5. Position statement use of “biosimilar” insulins for diabetes <https://diabetessociety.com.au/documents/BiosimilarSubstitutionPositionStatementDAADSADEATBFV20150911.pdf>.
6. Abasaglar – Riassunto delle caratteristiche di prodotto http://www.siditalia.it/jdownloads/Schede_Farmaci/Abasaglar.pdf.
7. Lantus – Riassunto delle caratteristiche di prodotto http://www.siditalia.it/jdownloads/Schede_Farmaci/lantus.pdf.
8. DeVries HS, Gough SCL, Kiljanski J, Heinemann L. Biosimilar insulins: a European perspective. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17: 445-451, 2015.
9. Davis GC, Beals JM, Johnson C et al. Recommendations regarding tecnica standards for follow-on biologics: comparability, similarity, interchangeability. *Curr Med Res Opin* 25: 1655-1661, 2009.
10. La prescrivibilità dei farmaci biosimilari. <http://www.federalismi.it/document/o8o62015143935.pdf>.
11. Biosimilari. Sentenza del Consiglio di Stato <https://www.giustiziaamministrativa.it/cdsintra/cdsintra/AmministrazionePortale/DocumentViewer/index.html?ddocname=PKA6R5QYZRZM3QUDSPEARO3HFM&q=>.
12. NICE – Diabete mellitus type 1 and type 2: insulin glargine biosimilr (Abasaglar) <https://www.nice.org.uk/guidance/esnm64/resources/diabetes-mellitus-type-1-and-type-2-insulin-glargin-biosimilar-abasaglar-1502681105222341>.
13. OSMED – L’uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2014. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2014_o.pdf.
14. AIFA – Liste di trasparenza e rimborsabilità. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-e-rimborsabilita>.
15. Maggini M, Rossi M, Traversa G. Generic substitution of antidiabetic drugs in the elderly does not affect adherence. *Ann Ist Super Sanità* Vol. 50, No. 4: 333-340, 2014.
16. Colombo GL, Agabiti-Rosei, Margonato A, Mencacci L, Montecucco CL, Trevisan R, Catapano AL. Impact of substitution among generic drugs on persistence and adherence: A retrospective claims data study from 2 Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy. *Atherosclerosis Supplement* 21: 1-8, 2016.