



**SOCIETÀ MEDICA  
DI SANTA MARIA NUOVA**

**XI EDIZIONE**

**Giornate Mediche di  
Santa Maria Nuova 2019**

**L'Ospedale dei Fiorentini**



**PROGETTUALITÀ E INNOVAZIONI  
A SANTA MARIA NUOVA E  
NELL'AZIENDA USL TOSCANA CENTRO**

*Tra scienza, aspetti normativi e sostenibilità*

**3-4 Ottobre 2019**

Sala Verde - Palazzo Incontri - Banca CR Firenze  
Via De' Pucci, 1 - Firenze

# **Innovazione farmacologica, medicina di precisione e sostenibilità; una sfida per il futuro**

**Giuseppe Traversa**

# L'argomento

Innovazione nelle terapie e medicina di precisione aumentano le opportunità di cura

- ... ma sono sostenibili? è possibile garantire l'accesso universale?
- e la medicina di precisione:
  - cambia i modi per acquisire conoscenza?

# Un approccio possibile all'innovazione

- Lasciare fare
  - alla scienza, al mercato, alle aziende
- La ricerca è costosa
  - bisogna essere disponibili a pagare di più

# Un caso emblematico di innovazione: sofosbuvir e nuovi DAA

# Il caso sofosbuvir

## le richieste di Wyden & Grassley



The screenshot shows the website for Chuck Grassley, United States Senator for Iowa. The header includes a photo of Grassley, his name, and his title. Navigation links for Home, Calendar, Contact, and Sign up for E-Newsletter are in the top right. A search bar and social media icons (Facebook, Twitter, YouTube, Instagram) are also present. The main navigation menu includes: ABOUT GRASSLEY, EXPLORE IOWA, CONSTITUENT SERVICES, ISSUES & LEGISLATION, NEWS CENTER, STUDENTS, and CONTACT. The breadcrumb trail reads: Home » News Center » News Releases. A sidebar on the left lists: News Releases, Commentary, Events, and Photo Galleries. The main content area features a news release titled "Senators Seek Details on Sovaldi Pricing" dated Jul 11, 2014. The text of the release states: "WASHINGTON – Senate Finance Committee Chairman Ron Wyden, D-Ore., and senior Finance Committee member Chuck Grassley, R-Iowa, today requested detailed pricing information on a costly new Hepatitis C virus (HCV) drug."

- ... it is unclear how Gilead set the price for Sofosbuvir. That price appears to be higher than expected given the cost of development and production...
- ... its pricing raises serious questions about the extent to which the market for this drug is operating efficiently and rationally

# ... e un approccio possibile alla medicina di precisione

- Oggi trattiamo un 'paziente medio'
- Con le terapie 'confezionate' sul singolo paziente tratteremo il paziente per il quale il rapporto beneficio-rischio è positivo

# ... troppo costoso rispetto a cosa?

- Rispetto al bilancio disponibile
- Rispetto agli investimenti fatti
- Rispetto alle alternative terapeutiche

# Ancora sul sofosbuvir

- Prezzo iniziale negli Usa: 84.000 \$ per 12 settimane
  - 1000 \$ per compressa
- Stime iniziali sul numero di pazienti atteso in Italia: 1-2 milioni
  - Spesa stimata Ssn: 84-168 miliardi \$ (75-150 miliardi €)
- Totale spesa Ssn 2018: 113 miliardi €

# Big Pharma is hurting drug innovation

By Mariana Mazzucato

October 17, 2018 at 12:54 PM



by Mariana Mazzucato

Professor in the Economics of Innovation and Public Value, University College London

Founder and Director of the UCL Institute for Innovation and Public Purpose

What's more, while taxpayers are largely footing the bill for drug research, pharmaceuticals are reaping all the gains. Sofosbuvir, which treats hepatitis C, emerged from over 10 years of U.S. taxpayer-funded research – through the Department of Veterans Affairs and the National Institutes of Health. But when the private biotech company Gilead Sciences later acquired the drug, it priced a 12-week course of pills at \$84,000 in the U.S. market. By the end of 2017, Sofosbuvir had generated over \$50 billion in sales.

# Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010–2016

Ekaterina Galkina Cleary<sup>a</sup>, Jennifer M. Beierlein<sup>a,b</sup>, Navleen Surjit Khanuja<sup>a</sup>, Laura M. McNamee<sup>a,b</sup>, and Fred D. Ledley<sup>a,b,c,1</sup>

<sup>a</sup>Center for Integration of Science and Industry, Bentley University, Waltham, MA 02452; <sup>b</sup>Department of Natural and Applied Sciences, Bentley University, Waltham, MA 02452; and <sup>c</sup>Department of Management, Bentley University, Waltham, MA 02452

Edited by Solomon H. Snyder, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, and approved December 27, 2017 (received for review September 1, 2017)

This work examines the contribution of NIH funding to published research associated with 210 new molecular entities (NMEs) approved by the Food and Drug Administration from 2010–2016. We identified > 2 million publications in PubMed related to the 210 NMEs ( $n = 131,092$ ) or their 151 known biological targets ( $n = 1,966,281$ ). Of these, >600,000 (29%) were associated with NIH-funded projects in RePORTER. This funding included >200,000 fiscal years of NIH project support (1985–2016) and project costs >\$100 billion (2000–2016), representing ~20% of the NIH budget over this period. NIH funding contributed to every one of the NMEs approved from 2010–2016 and was focused primarily on the drug targets rather than on the NMEs themselves. There were 84 first-in-class products approved in this interval, associated with >\$64 billion of NIH-funded projects. The percentage of fiscal years of project funding identified through target searches, but not drug searches, was greater for NMEs discovered through targeted screening than through phenotypic methods (95% versus 82%). For targeted NMEs, funding related to targets preceded funding related to the NMEs, consistent with the expectation that basic research provides validated targets for targeted screening. This analysis, which captures basic research on biological targets as well as applied research on NMEs, suggests that the NIH contribution to research associated with new drug approvals is greater than previously appreciated and highlights the risk of reducing federal funding for basic biomedical research.

- NIH funding contributed to everyone of the NMEs approved from 2010–2016
- ... funding was focused primarily on the drug targets rather than the drugs themselves

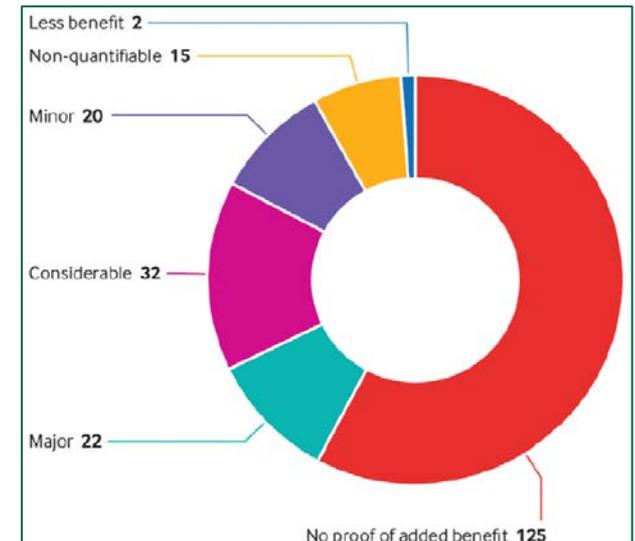


# ANALYSIS

## New drugs: where did we go wrong and what can we do better?

More than half of new drugs entering the German healthcare system have not been shown to add benefit. **Beate Wieseler** and colleagues argue that international drug development processes and policies are responsible and must be reformed

- 211 farmaci analizzati da IQWiG (2011-2017)
- 74 con miglioramento da minore a importante



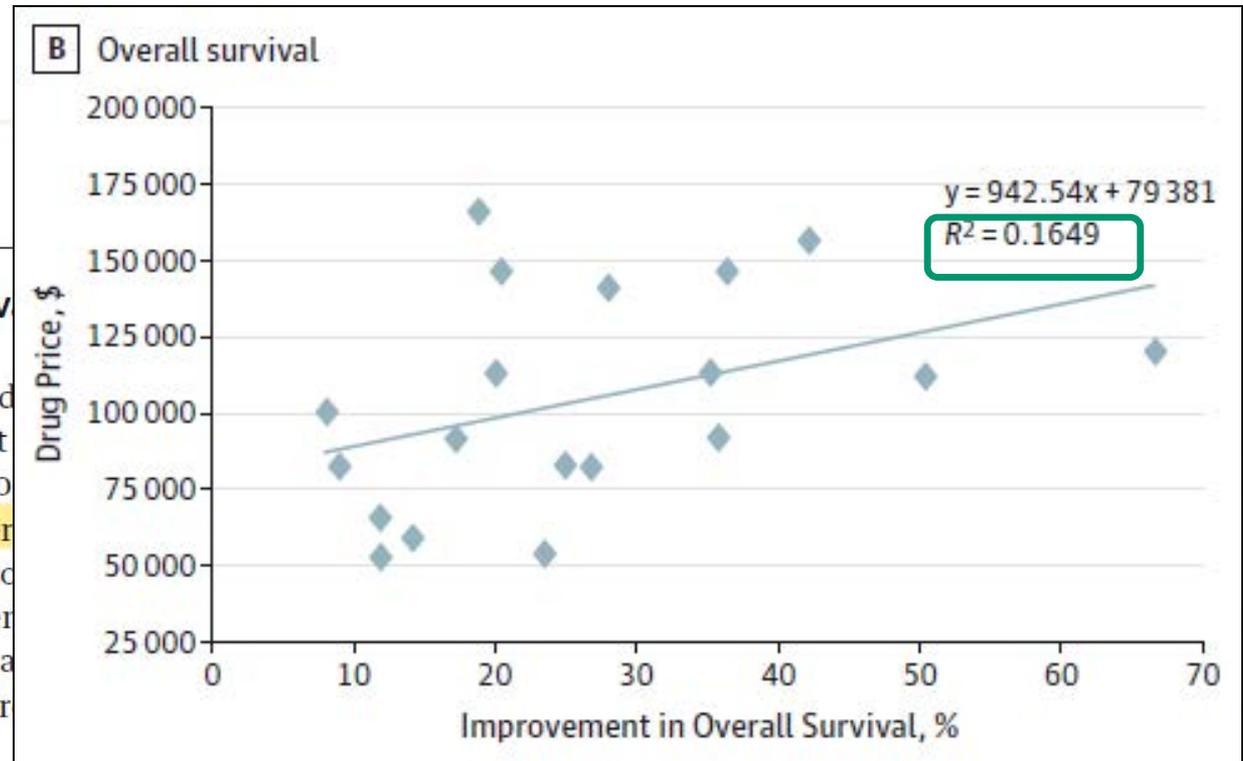
# Five Years of Cancer Drug Approvals: Innovation, Efficacy, and Costs

(Mailankody & Prasad, *Jama oncology* 2015)

## RESEARCH LETTER

### Five Years of Cancer Drug Approvals: Innovation, Efficacy, and Costs

The price of cancer drugs has risen, leading academics.<sup>1,2</sup> The annual cost of cancer drug development now routinely exceeds \$100,000,000, and has become the single largest cause of pharmaceutical R&D, although some contend that the high cost is necessary to support re-search and development. The main argument remains that when costs and revenues are high, the pharmaceutical industry generates high prices.



‘Our results suggest that current pricing models are not rational but simply reflect what the market will bear’

# ... e la medicina di precisione?

- Oggi trattiamo un 'paziente medio'
- Con le terapie 'confezionate' sul singolo paziente tratteremo il paziente per il quale il rapporto beneficio-rischio è positivo
- **Ma per capire se una terapia funziona**, mirata o meno a un individuo con un determinato patrimonio genetico:

servono **studi su popolazioni** di pazienti

## Gene Therapy for Immunodeficiency Due to Adenosine Deaminase Deficiency

Alessandro Aiuti, M.D., Ph.D., Federica Cattaneo, M.D., Stefania Galimberti, Ph.D., Ulrike Benninghoff, M.D., Barbara Cassani, Ph.D., Luciano Callegaro, R.N., Samantha Scaramuzza, Ph.D., Grazia Andolfi, Massimiliano Mirolo, B.Sc., Immacolata Brigida, B.Sc., Antonella Tabucchi, Ph.D., Filippo Carlucci, Ph.D., Martha Eibl, M.D., Memet Aker, M.D., Shimon Slavin, M.D., Hamoud Al-Mousa, M.D., Abdulaziz Al Ghoniaim, M.D., Alina Ferster, M.D., Andrea Duppenhaller, M.D., Luigi Notarangelo, M.D., Uwe Wintergerst, M.D., Rebecca H. Buckley, M.D., Marco Bregni, M.D., Sarah Marktel, M.D., Maria Grazia Valsecchi, Ph.D., Paolo Rossi, M.D., Fabio Ciceri, M.D., Roberto Miniero, M.D., Claudio Bordignon, M.D., and Maria-Grazia Roncarolo, M.D.

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

We investigated the long-term outcome of gene therapy for severe combined immunodeficiency (SCID) due to the lack of adenosine deaminase (ADA), a fatal disorder of purine metabolism and immunodeficiency.

#### METHODS

We infused autologous CD34+ bone marrow cells transduced with a retroviral vector containing the ADA gene into 10 children with SCID due to ADA deficiency who lacked an HLA-identical sibling donor, after nonmyeloablative conditioning with busulfan. Enzyme-replacement therapy was not given after infusion of the cells.

#### RESULTS

All patients are alive after a median follow-up of 4.0 years (range, 1.8 to 8.0). Transduced hematopoietic stem cells have stably engrafted and differentiated into myeloid cells containing ADA (mean range at 1 year in bone marrow lineages, 3.5 to 8.9%) and lymphoid cells (mean range in peripheral blood, 52.4 to 88.0%). Eight patients do not require enzyme-replacement therapy, their blood cells continue to express ADA, and they have no signs of defective detoxification of purine metabolites. Nine patients had immune reconstitution with increases in T-cell counts (median count at 3 years,  $1.07 \times 10^9$  per liter) and normalization of T-cell function. In the five patients in whom intravenous immune globulin replacement was discontinued, antigen-specific antibody responses were elicited after exposure to vaccines or viral antigens. Effective protection against infections and improvement in physical development made a normal lifestyle possible. Serious adverse events included prolonged neutropenia (in two patients), hypertension (in one), central-venous-catheter-related infections (in two), Epstein-Barr virus reactivation (in one), and autoimmune hepatitis (in one).

#### CONCLUSIONS

Gene therapy, combined with reduced-intensity conditioning, is a safe and effective treatment for SCID in patients with ADA deficiency. (ClinicalTrials.gov numbers, NCT00598481 and NCT00599781.)

From the San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (HSR-TIGET) (A.A., F.C., U.B., B.C., L.C., S. Scaramuzza, G.A., M.M., I.B., S.M., M.-G.R.), University of Milan-Bicocca (S.G., M.G.V.), Ospedale San Giuseppe (M.B.), San Raffaele Scientific Institute (F.C.), Università Vita-Salute San Raffaele (C.B., M.-G.R.), and MolMed (C.B.) — all in Milan; Tor Vergata University (A.A., P.R.) and Children's Hospital Bambino Gesù (P.R.) — both in Rome; University of Siena, Siena (A.T., F.C.); and University of Turin, Turin (R.M.) — all in Italy; Immunologische Tagesklinik, Vienna, Austria (M.E.); Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel (M.A., S. Slavin); King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Saudi Arabia (H.A.-M., A.A.G.); Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola-Université Libre de Bruxelles, Brussels (A.F.); University Children's Hospital, Bern, Switzerland (A.D.); Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston (L.N.); Universitäts-Kinderklinik München, Munich, Germany (U.W.); and Duke University Medical Center, Durham, NC (R.H.B.). Address reprint requests to Dr. Roncarolo at HSR-TIGET, Via Olgettina 58, 20132 Milan, Italy, or at [m.roncarolo@hsr.it](mailto:m.roncarolo@hsr.it).

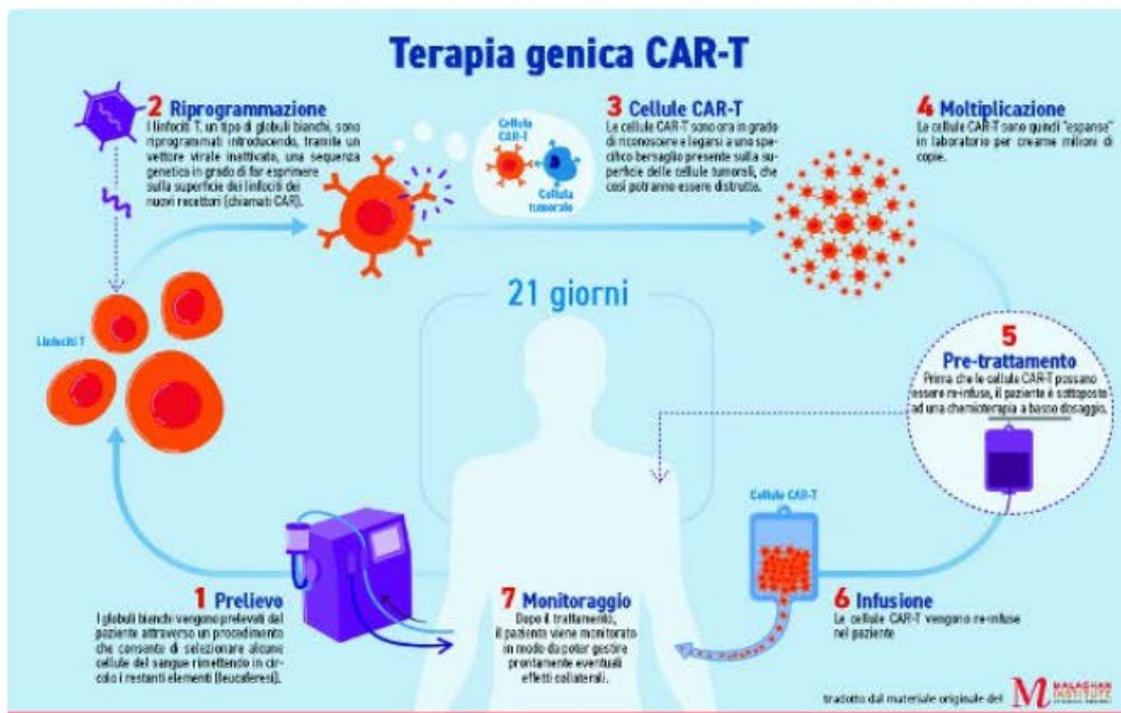
N Engl J Med 2009;360:447-58.  
Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.

- Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID)

- I risultati hanno mostrato l'efficacia della terapia genica

- Progetto Telethon (con co-finanziamento Aifa nel 2005)

## AIFA approva la rimborsabilità della prima terapia CAR-T



**Comunicato stampa n. 583** - L'Agenzia Italiana del Farmaco ha dato il via libera alla rimborsabilità della prima terapia a base di cellule CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) disponibile in Italia.

La nuova terapia, denominata Kymriah (tisagenlecleucel), potrà essere prescritta secondo le indicazioni approvate da EMA e utilizzata presso i centri specialistici selezionati dalle Regioni, per pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) resistenti alle altre terapie o nei quali la malattia sia ricomparsa dopo una risposta ai trattamenti standard e per pazienti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B.

# Efficacia e sicurezza CAR-T

(fonte: Aifa 2019. Le CAR-T in Europa e in Italia)

## ■ Efficacia

Negli studi clinici<sup>1</sup> valutati ai fini dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) della terapia CAR-T per la leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva, sono stati osservati i seguenti dati di efficacia:

- l'81% dei pazienti che ha ricevuto la terapia CAR-T ha ottenuto una remissione completa della leucemia;
- l'80% dei pazienti che ha ottenuto una remissione completa di malattia era ancora libero da malattia 6 mesi dopo l'infusione della terapia CAR-T;
- il 76% dei pazienti che ha ricevuto la terapia CAR-T era ancora in vita a distanza di un anno dal trattamento.

## ■ Sicurezza

- sindrome da rilascio di citochine: 12-47% dei pazienti
- reazioni avverse neurologiche: 13-31% dei pazienti

ORIGINAL ARTICLE

N Engl J Med 2013.

DOI: 10.1056/NEJMoa1300615

# Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves

John W. Eikelboom, M.D., Stuart J. Connolly, M.D., Martina Brueckmann, M.D.,

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

EDITORIAL



## Dabigatran and Mechanical Heart Valves — Not as Easy as We Hoped

Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H.

**... e il da farsi?**

# Valutare il valore relativo (e correlare il prezzo al valore relativo)

- Farmaci uguali o terapeuticamente equivalenti devono avere lo stesso prezzo di rimborso a carico del SSN
- Prezzi di rimborso più elevati possono essere riconosciuti solo a fronte di un valore terapeutico aggiunto per i pazienti

# Favorire la competizione: caso imatinib

**Sanità24** | **24 ORE**

Home | Analisi | Sanità risponde | Scadenze fiscali | Sanità in borsa

**13** apr 2017

SEGNALIBRO | ☆  
FACEBOOK | f  
TWITTER | t

**TAQ**  
Farmaci

**AZIENDE E REGIONI**

## Ribasso del 90% per antitumorale in Piemonte

di *Emiliano Calabrese*

Zero, quattro e sette. Non si tratta dei numeri di un prefisso telefonico, bensì del nuovo prezzo per singola capsula (0,47€) dell'Imatinib mesiliato, farmaco antitumorale tra i più usati grazie alla sua capacità di agire in modo selettivo rispetto alla chemioterapia tradizionale. La base d'asta del medicinale, che ha visto la scadenza del certificato complementare di protezione il 21 dicembre scorso, era stata fissata dalla società di committenza regionale del Piemonte (SCR) a 4,76€, prezzo ex factory dei vari equivalenti autorizzati dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA). A conti fatti, La Regione Piemonte ha ottenuto un risparmio superiore ai 10 milioni di euro l'anno sul farmaco antitumorale Imatinib



- Prezzo ex-factory originatore:
  - 3147 €
- Prezzo ex-factory generico:
  - 570 €
- Prezzo esito della gara :
  - 56 €

Ascolta

SANITÀ

## Alleanza fra 5 Regioni per acquistare un farmaco e prezzo ridotto del 65%

29/10/2018

Condividi con:   

### adalimumab

- Prezzo ex-factory originatore:
  - 424 € (1 siringa)
- Prezzo ex-factory biosimilare:
  - 298 €
- Prezzo esito della gara:
  - 146 €

Continuano i risparmi per l'acquisizione di medicinali: nei giorni scorsi Scr, la società di committenza della Regione Piemonte, ha aggiudicato la gara per la fornitura di adalimumab, un farmaco biologico usato per malattie come l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica e il morbo di Crohn.

Per la prima volta in Italia il bando è stato sovraregionale, in quanto al Piemonte si sono associate Lazio, Sardegna, Valle d'Aosta e Veneto. L'indizione in contemporanea con la scadenza del brevetto del farmaco "originatore" e all'immissione sul mercato del biosimilare ha consentito **una riduzione del 65% del costo sostenuto e un risparmio di oltre 31 milioni di euro: il prezzo unitario delle 111.929 fiale richieste è sceso dai 424,32 euro pagati inizialmente ai 298 euro della base d'asta, fino ai 146,72 euro** del prezzo dell'effettiva aggiudicazione grazie all'ulteriore ribasso avvenuto. Dai 47,5 milioni spesi prima della gara si è così passati agli attuali 16,4.

# ... 1 mese dopo in Toscana

quotidiano**sanità**.it

Il Quotidiano della Sanità italiana

QS Edizioni  
anno IV • numero 2134  
19 novembre 2018

Quotidiano Sanità aderisce alla rete

WelfareLink

## Regioni e Asl

### Farmaci. In Toscana risparmi per quasi 12 milioni l'anno grazie al biosimilare

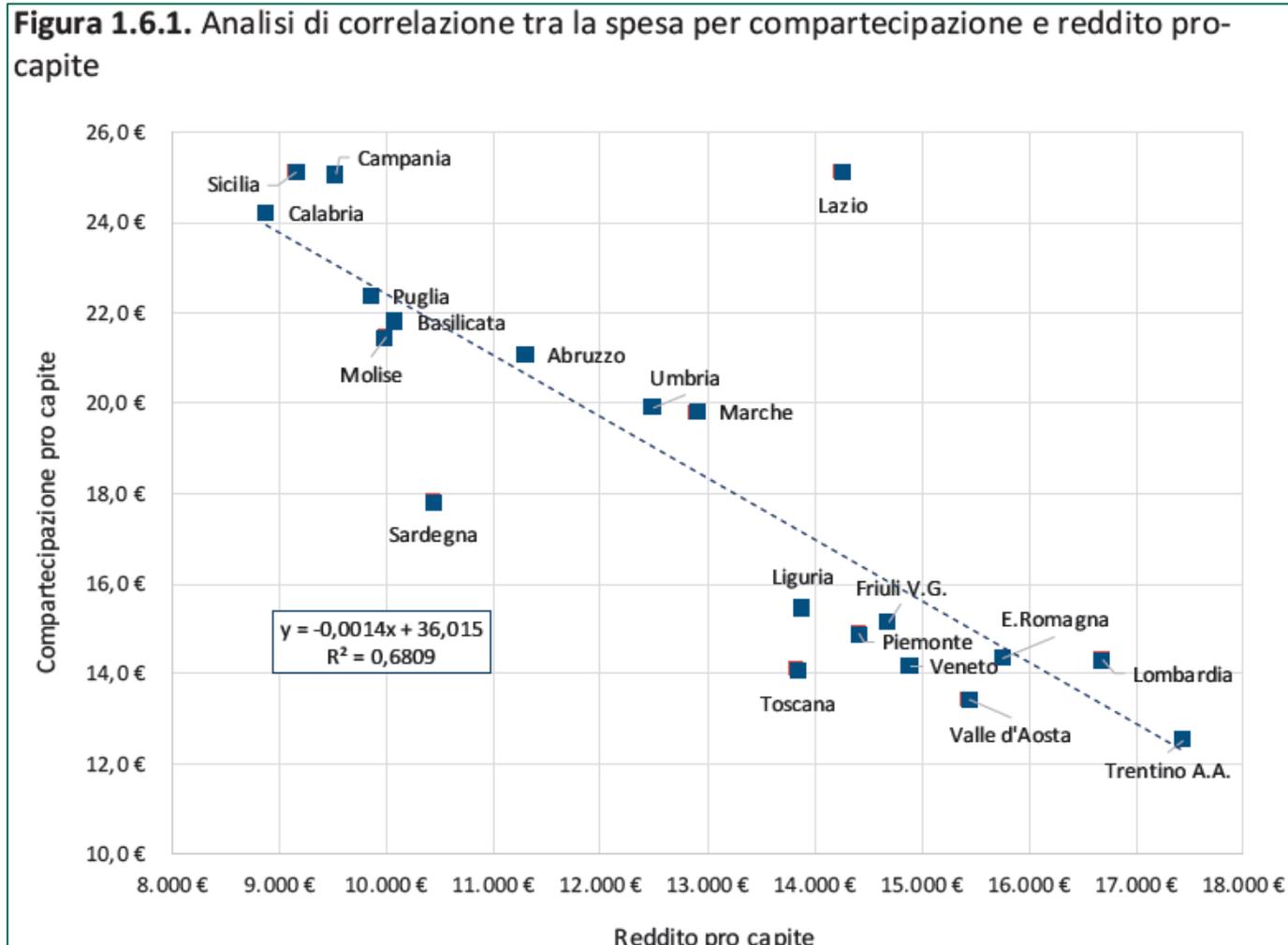


19 NOV - A meno di 30 giorni dalla perdita del brevetto di Humira, Estar avvia una gara, vinta dal biosimilare Imraldi a 85 euro. Humira ha numerose indicazioni in ambito reumatologico, dermatologico e in gastroenterologia, ed è il più usato in Toscana, con un fatturato annuo di poco superiore a 23 milioni di euro l'anno. "Risultato eccezionale, basti pensare che la gara del Piemonte per 5 regioni aveva aggiudicato un biosimilare a 146 euro", evidenzia la Regione Toscana. [Leggi >](#)

- Prezzo ex-factory originatore:
  - 424 € (1 siringa)
- Prezzo ex-factory biosimilare:
  - 298 €
- Prezzo esito della gara:
  - 146 €

L'esito della gara in  
Toscana:  
**85 €**

# Un fallimento informativo: il ticket di 1,1 miliardi € sul prezzo di riferimento



Fonte: Rapporto

Osmed 2018

# Sorvegliare uso appropriato ed esiti

Ad esempio per i nuovi farmaci ad alto costo

- Registri
- Payment by result (per le CAR-T): pagamento condizionato alla valutazione effettuata all'infusione, a sei e a dodici mesi  
(<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/08/12/19A05147/SG>)

# Investire in ricerca indipendente

In particolare dove manca di interesse commerciale

Traversa et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:36  
DOI 10.1186/s13023-016-0420-4

Orphanet Journal of  
Rare Diseases

RESEARCH

Open Access

Italian program for independent research  
on drugs: 10 year follow-up of funded  
studies in the area of rare diseases



Giuseppe Traversa<sup>1\*</sup>, Lucia Masiero<sup>2</sup>, Luciano Sagliocca<sup>3</sup> and Francesco Trotta<sup>4</sup>

AN INNOVATIVE APPROACH  
TO R&D FOR NEGLECTED PATIENTS

## TEN YEARS OF EXPERIENCE & LESSONS LEARNED BY DNDi



DNDi is an independent,  
international not-for profit R&D  
organization, established in 2003

**DNDi**  
Drugs for Neglected Diseases Initiative

### Towards 'gold standard' licensing terms

After several years of experience in negotiations with pharmaceutical companies and other partners, DNDi has come to define what is deemed the 'gold standard' of licensing terms to ensure equitable and affordable access to treatments, which can be summarized as follows:

- Perpetual royalty-free, non-exclusive, sub-licensable licenses in the specific disease areas determined in the contract;
- Worldwide research and manufacturing rights;
- Commitment to make the final product available at cost, plus a minimal margin, in all endemic countries, regardless of their income level;
- Non-exclusivity, enabling technology transfer and local production to multiply sources of production and decrease cost of product.

## Series



## Genomic Medicine 4

# Family health history: underused for actionable risk assessment

*Geoffrey S Ginsburg, R Ryanne Wu, Lori A Orlando*

**Lancet 2019; 394: 596–603**

Published Online

August 5, 2019

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31275-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31275-9)

This is the fourth in a **Series** of five papers about genomic medicine

Duke Center for Applied Genomics & Precision Medicine, Department of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA  
(Prof G S Ginsburg MD,

**Family health history (FHH) is the most useful means of assessing risk for common chronic diseases.** The odds ratio for risk of developing disease with a positive FHH is frequently greater than 2, and actions can be taken to mitigate risk by adhering to screening guidelines, genetic counselling, genetic risk testing, and other screening methods. Challenges to the routine acquisition of FHH include constraints on provider time to collect data and the difficulty in accessing risk calculators. Disease-specific and broader risk assessment software platforms have been developed, many with clinical decision support and informatics interoperability, but few access patient information directly. Software that allows integration of FHH with the electronic medical record and clinical decision support capabilities has provided solutions to many of these challenges. Patient facing, electronic medical record, and web-enabled FHH platforms have been developed, and can provide greater identification of risk compared with conventional FHH ascertainment in primary care. FHH, along with cascade screening, can be an important component of population health management approaches to overall reduction of risk.

# In conclusione ...

- L'innovazione pone problemi di sostenibilità, ma ci sono strumenti per governarla
- La medicina di precisione allarga le opportunità, ma non cambia i modi per acquisire le conoscenze

E poi, non perdiamo di vista:

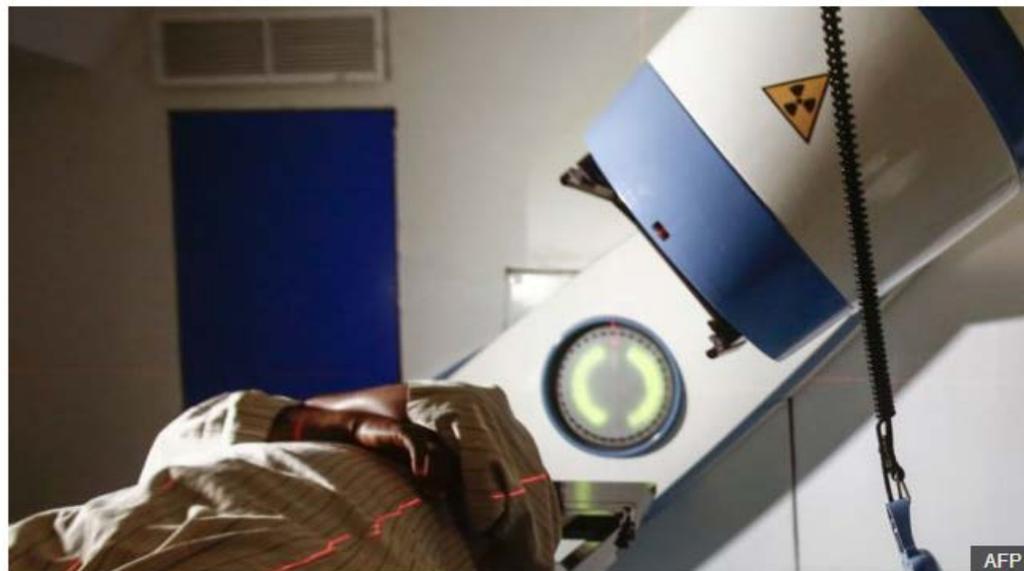
- Il mondo intorno a noi
- Da dove veniamo

## Do US dogs have better access to radiotherapy than Nigerian people?

12 October 2017

f m t e Share

Reality Check



**The claim:** A dog in the US is more likely to receive radiotherapy than a person in Nigeria.

# 4words

## Le parole dell'innovazione in sanità 3° Riunione annuale di Forward

# Farmaci: razionalizzare la prescrizione

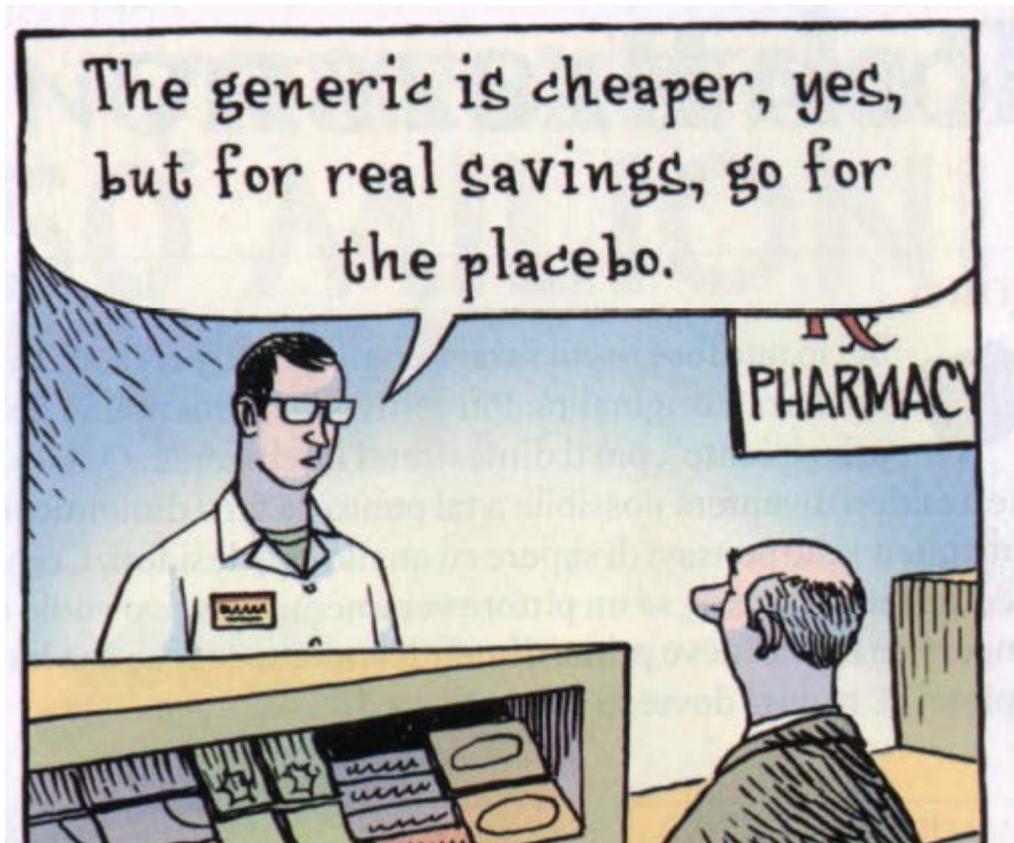
(Raschetti R et al, Prospettive sociali e sanitarie, 1992)

Tabella 2. - Elenco delle 30 sostanze più prescritte a Roma (1991)

Rango	Sostanze	Prescrizioni	
		%	% cum.
1	Ranitidina	1,9	1,9
2	Benzidamina	1,6	3,5
3	Diclofenac	1,3	4,8
4	Idroclorotiazide + captopril	1,3	6,1
5	Complesso vitaminico (*)	1,2	7,3
6	Enalapril	1,2	8,5
7	Digossina	1,2	9,7
8	Vaccino subtilico	1,1	10,8
9	Pirossicam	1,0	11,8
10	Nitroglicerina	1,0	12,8
11	Calcitonina	0,9	13,7
12	Ambroxolo	0,8	14,5
13	Betametasona	0,8	15,3
14	Metamizolo sodico	0,7	16,0
15	Nifedipina	0,7	16,7
16	Acido acetilsalicilico + acido ascorbico	0,7	17,4
17	Glibenclamide + fenformina	0,7	18,1
18	Carbocisteina	0,7	18,8
19	Levocarnitina	0,7	19,5
20	Ganglioside	0,7	20,2
21	Amiloride cloridato + idroclorotiazide	0,7	20,9
22	Verapamil	0,6	21,5
23	Chetoprofene	0,6	22,1
24	Algedrato + magnesio idrossido	0,6	22,7
25	Lattulosio	0,6	23,3
26	Indobufene	0,6	23,9
27	Mirtillina	0,6	24,5
28	Amoxicillina	0,6	25,1
29	Nimesulide	0,6	25,7
30	Paracetamolo	0,6	26,3

(\*) Cianocobalamina + nicotinamide + piridossina + riboflavina + tiamina

- 2. Benzidamina
- 5. Complesso vitaminico
- 8. Vaccino subtilico
- 11. Calcitonina
- 12. Ambroxolo
- 18. Carbocisteina
- 19. Levocarnitina
- 20. Ganglioside



**Grazie per l'attenzione!**

“Il generico è meno caro, sì. Ma se vuole risparmiare davvero prenda il placebo”.