

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

## Rischio di fratture e riduzione della densità minerale ossea in associazione all'uso di PPI

Lau YT, Ahmed NN

### Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors

Pharmacotherapy 2012; 32: 67-79

#### Riassunto

Molto pazienti sono in terapia prolungata con gli inibitori di pompa protonica (*proton pump inhibitor*, PPI) per i disturbi gastrointestinali della parte superiore dell'addome, ma la sicurezza a lungo termine di questa classe di farmaci, riguardante nello specifico il rischio aumentato di fratture all'anca e non solo, è stata messa in discussione. Dati osservazionali recenti hanno sollevato preoccupazioni in merito ad effetti avversi conseguenti a un uso prolungato dei PPI, come la diarrea associata al *Clostridium difficile*, la polmonite acquisita in comunità e le fratture.

Nel maggio 2010, la *Food and Drug Administration* americana ha rivisto il foglietto illustrativo dei PPI, includendo informazioni sui rischi potenziali di fratture ad anca, vertebre o radio, sulla base dei risultati tratti da sette studi epidemiologici.

È stata effettuata una revisione della letteratura pubblicata dal 1980 fino a febbraio 2011 e focalizzata sul rischio di diminuzione della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) e sulle fratture associate alla terapia con PPI.

Gli studi osservazionali suggerivano un incremento modesto del rischio di fratture associato all'uso di PPI. La maggior parte dei lavori ha preso in esame l'utilizzo di questi farmaci per un periodo superiore all'anno; è stato dimostrato in modo consistente un aumento del rischio di fratture all'anca del 20%-62% e di fratture vertebrali del 40%-60%. La durata dell'esposizione cumulativa o continua non sempre influenzava il rischio di frattura, ma in alcuni studi, le dosi più alte di PPI sembravano essere associate a un rischio maggiore di fratture rispetto alle dosi più basse. Solo tre studi hanno valutato nelle analisi per sottogruppi l'effetto della terapia a breve termine con PPI (<1 mese) o di 30 dosi cumulative, e due di questi non hanno osservato una correlazione tra PPI e rischio di fratture.

Allo stesso modo, varie metanalisi hanno recentemente

riportato che i PPI sono associati a un aumento del 20%-56% del rischio di frattura all'anca, fratture vertebrali e qualsiasi altro tipo di frattura, tranne quella del polso che non ha raggiunto una significatività statistica. Queste metanalisi hanno rilevato che il rischio aumentava indipendentemente dalla dose o dalla durata dell'esposizione. Analisi per sottogruppi con differenti disegni sperimentali, rischi di bias e punteggi di qualità metodologica, hanno rilevato che queste caratteristiche non influenzavano l'associazione positiva tra uso di PPI e rischio di fratture. Tuttavia, le stesse metanalisi hanno riportato una eterogeneità significativa tra gli studi che valutavano il rischio di frattura all'anca. Le cause di eterogeneità comprendevano le differenze tra i pazienti inclusi e il disegno dello studio. Gli studi hanno utilizzato database europei, nord americani e asiatici. Le popolazioni di questi continenti si differenziano per livello di attività fisica, assunzione di calcio e vitamina D, indice di massa corporea e fumo di tabacco, che sono fattori notoriamente correlati al rischio di fratture. I pazienti in terapia con PPI hanno anche dimostrato di avere più comorbidità, una storia più frequente di fratture e una limitata attività fisica.

Poiché ciascuno studio ha aggiustato per variabili di confondimento differenti e dato che alcuni fattori di rischio noti per fratture non sono stati presi in considerazione, i confondenti non misurati e il confondimento residuo possono aver influenzato l'entità dell'associazione osservata tra rischio di fratture e PPI.

Un'altra potenziale causa di eterogeneità era costituita dalle diverse definizioni di esposizione a lungo termine ai PPI. Mentre la maggior parte degli studi ha valutato pazienti con uso cumulativo di PPI da 1 a 2 anni, uno studio ha dimostrato che i farmaci non erano associati a un rischio aumentato di frattura all'anca fino a 5 anni o più di terapia continua. Pertanto, la soglia temporale relativa all'aumento del rischio era variabile tra gli studi e necessita di essere ulteriormente valutata.

Al contrario, tutti e cinque gli studi che hanno determinato il rischio di fratture vertebrali hanno mostrato un'associazione positiva con l'uso di PPI, e le metanalisi non hanno segnalato eterogeneità tra gli studi. Tuttavia, i dati sulle fratture vertebrali sono limitati dalla scarsa accuratezza nella rilevazione dell'end-point. Sebbene i database utilizzati negli studi sulla frattura all'anca fossero stati validati, alcuni studi sulle fratture vertebrali si sono basati sulle auto-segnalazioni, che si sono dimostrate accurate solo nel 51% dei casi.

In conclusione si può affermare che i dati attualmente disponibili suggeriscono un rischio leggermente aumen-

---

Corrispondenza:

Elena Tragni, SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, via Balzaretti 9, 20133 Milano, e-mail: elena.tragni@unimi.it

tato di fratture vertebrali e all'anca associato all'uso di PPI, ma sono necessari ulteriori studi per valutare se si tratta di una relazione causale e per determinare la reale entità dell'effetto dopo aver eliminato il confondimento residuo. La terapia con PPI dovrebbe quindi essere ancora prescritta per le indicazioni appropriate. Tuttavia, i pazienti in trattamento con questi farmaci dovrebbero essere valutati periodicamente in relazione alla necessità di continuare o sospendere la cura, al fine di ridurre al minimo l'uso prolungato di PPI ingiustificato o di evitare un uso non appropriato di questi farmaci nei pazienti senza una chiara indicazione clinica.

## Effetti correlati al sesso del trattamento con statine: una metanalisi di trial

Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, et al.  
**Meta-analysis of statin effects in women versus men**  
J Am Coll Cardiol 2012; 59: 572-82

### Contesto

Trial clinici randomizzati controllati e metanalisi hanno dimostrato un beneficio delle statine nel ridurre morbilità e mortalità per eventi cardiovascolari sia nei soggetti apparentemente sani che in quelli con malattia cardiovascolare clinicamente evidente (CVD). Tuttavia, vi è una scarsa informazione sui benefici delle statine nelle donne, soprattutto in prevenzione primaria. Recensioni e metanalisi sulle statine hanno mostrato un miglioramento degli end point sia nelle donne che negli uomini. Tuttavia l'effetto non raggiungeva la significatività statistica nelle donne, probabilmente per una minore rappresentatività di questa sottopopolazione negli studi, sottolineando la necessità di esplorare le differenze correlate al sesso che potrebbero fornire una base per strategie cliniche mirate. Lo scopo di questo lavoro è presentare i risultati di una metanalisi sugli end point sesso-specifici di trial clinici controllati randomizzati sul trattamento con statine.

### Metodi

Le ricerche di dati pubblicato e i contatti con i ricercatori hanno portato all'identificazione di 18 trial clinici randomizzati sulle statine con end point sesso-specifici (N=141.235, di cui 40.275 donne; 21.468 eventi cardiovascolari). Gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC) per gli eventi cardiovascolari sono stati calcolati separatamente per donne e uomini mediante metanalisi a effetti random.

### Risultati

Una riduzione statisticamente significativa dell'end point primario è stata osservata nelle donne (OR 0,81; IC al 95% 0,75-0,89;  $p < 0,0001$ ) così come negli uomini (OR 0,77; 0,71-0,83;  $p < 0,0001$ ), con riduzioni simili in entrambi i sessi ( $p$  per l'interazione 0,1837) (tabella 1). Nelle donne, il beneficio rispetto all'evento primario sembrava più pronunciato nei trial di prevenzione secondaria rispetto a quelli di prevenzione primaria (OR 0,78; 0,70-0,88;  $p < 0,0001$  e OR 0,85; 0,75-0,98;  $p = 0,0209$ , rispettivamente;  $p$  per l'interazione 0,3397). Inoltre, il beneficio del trattamento con statine negli studi che utilizzavano come controllo placebo/cure tradizionali o statine a basse dosi era simile (OR 0,81; 0,72-0,91;  $p = 0,0005$  per entrambi i tipi di studi,  $p$  per l'interazione = 0,4545).

Quando venivano esaminati tutti gli studi, l'end point primario risultava più basso anche negli uomini (OR 0,77; 0,72-0,84;  $p < 0,0001$ ), similmente quando i trial di prevenzione primaria venivano analizzati separatamente da quelli di prevenzione secondaria (OR 0,73; 0,63-0,84;

**Tabella 1** Outcome correlati al sesso

Studio clinico	RR end-point primari		RR mortalità	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
4S	66,7	111,4	66,7	111,4
AF-TEXCAPS	64,1	53,7	98,5	156,8
ALLHAT-LLT	101,5	94,4	101,5	94,9
ASCOT-LLA	58,9	109,9	—	—
AURORA	94,8	100,6	—	—
CARE	81,6	58,3	91,5	92,6
CORONA	95,5	88,1	—	—
GISSI-P	84,7	106,7	71,4	151,1
GREACE	50,1	46,0	60,1	47,7
HPS	78,0	81,5	88,5	86,2
JUPITER	57,4	54,9	81,9	76,8
LIPID	79,8	84,0	76,1	95,4
MEGA	62,5	74,4	79,0	58,1
A to Z	86,0	92,4	—	—
PROSPER	80,3	96,5	105,0	89,5
PROVE-IT	87,8	75,1	64,7	82,2
TNT	83,5	85,9	95,1	131,6
SEARCH	96,4	87,7	—	—

$p < 0,0001$  e OR 0,79; 0,72-0,87,  $p < 0,0001$  rispettivamente,  $p$  per l'interazione per tipo di prevenzione 0,2122).

La metanalisi per livello di rischio indicava un beneficio statisticamente significativo sull'end point primario derivante dalla terapia con statine a tutti i livelli di rischio sia nelle donne (OR 0,88; 0,81-0,95;  $p = 0,0014$  per il rischio alto; OR 0,75; 0,64-0,89;  $p = 0,0011$  per il rischio moderato, OR 0,59; 0,41-0,87;  $p = 0,0066$  per il rischio basso) che negli uomini (OR 0,87; 0,77-0,98;  $p = 0,0254$ ; OR 0,73; 0,67-0,80;  $p < 0,0001$ ; OR 0,61; IC 0,41-0,92;  $p = 0,0170$ ).

Nella metanalisi di 3 studi con end point sesso-specifici è stato osservato un beneficio statisticamente significativo sull'evento ictus (OR 0,74; 0,55-0,99;  $p = 0,0396$  nelle donne; OR 0,70; 0,57-0,84;  $p = 0,0002$  negli uomini). Anche il beneficio sulla malattia coronarica (CHD) era statisticamente significativo (OR 0,78; 0,67-0,94;  $p = 0,0090$  nelle donne; OR 0,73; 0,66-0,81;  $p < 0,0001$ ). Nei 2 studi con segnalazioni di eventi avversi suddivisi per sesso, non vi erano differenze significative tra uomini e donne.

Quando venivano esaminati tutti gli studi la mortalità per tutte le cause risultava più bassa nelle donne (OR 0,90; 0,82-0,99;  $p = 0,0344$ ) (tabella 1); la stessa evidenza si aveva quando i trial di prevenzione primaria venivano analizzati separatamente (OR 0,87; 0,78-0,97;  $p = 0,0142$ ;  $p$  per l'interazione 0,5122). Questo effetto non era statisticamente significativo nei trial di prevenzione secondaria nelle donne (OR 1,03; 0,84-1,25;  $p = 0,7926$ ). Anche la mortalità per tutte le cause, dopo la valutazione di tutti gli studi, risultava inferiore negli uomini (OR 0,84; 0,77-0,92;  $p = 0,0003$ ), così

come dopo l'analisi separata degli studi di prevenzione secondaria (OR 0,76; 0,66-0,87;  $p = 0,0001$ ). D'altra parte negli uomini, la mortalità per tutte le cause non era significativamente inferiore nel gruppo di intervento (statine) nei trial di prevenzione primaria (OR 0,92; 0,84-1,01;  $p = 0,0664$ ). Tuttavia, non vi era alcuna interazione statisticamente significativa tra la diminuzione della mortalità e il tipo di prevenzione negli uomini ( $p$  per l'interazione 0,2122).

Le limitazioni dello studio comprendono un possibile bias di pubblicazione, anche se è improbabile che questo abbia un effetto sesso-specifico significativo, in quanto in tutti gli studi le ipotesi e gli end-point primari analizzati non erano specifici. L'esclusione degli studi senza dati specifici per sesso ha diminuito il numero degli studi disponibili per la metanalisi riducendone di conseguenza la forza. Questa analisi indica che la terapia con statine apporta benefici sia nelle donne che negli uomini. Il trend che suggerisce maggiore beneficio negli uomini deve essere interpretato con cautela, poiché la potenza dello studio in questo senso era bassa (24%). L'analisi dei dati a livello del paziente, che dovrebbero essere disponibili, fornirà stime più precise e magari più consistenti rispetto a quelle presentate in questo report.

### Conclusioni

Le statine riducono gli eventi cardiovascolari e la mortalità per tutte le cause sia negli uomini che nelle donne. L'effetto sugli eventi cardiovascolari è presente sia nei trial di prevenzione primaria che secondaria. Pertanto, il trattamento con statine dovrebbe essere utilizzato in pazienti clinicamente idonei, senza porre attenzione specifica al sesso.

## Regimi di regolamentazione dei mercati farmaceutici: evidenze dall'Italia e dagli USA

Atella V, Bhattacharya J, Carbonari L  
**Pharmaceutical price controls and minimum efficacy regulation: evidence from the United States and Italy**  
*Health Serv Res* 2012; 47: 293-308

### Contesto

La regolamentazione del mercato svolge un ruolo cruciale in ambito farmaceutico. La logica alla base è duplice: garantire e migliorare la salute e la sicurezza del paziente e limitare le spese (in particolare la spesa pubblica) per i farmaci. Di conseguenza, i mercati farmaceutici sono caratterizzati da interazioni strette tra i produttori e il settore pubblico. Questa interazione è più forte quando lo Stato è contemporaneamente erogatore unico del servizio sanitario nazionale e regolatore (come, ad esempio, in Italia, Francia, Spagna). In un tale contesto, le Agenzie regolatorie in genere perseguono tre obiettivi: qualità del farmaco, accesso e controllo della spesa, anche se le autorità di rado definiscono esplicitamente delle priorità accettabili. Negli Stati Uniti, senza assicurazione sanitaria nazionale, questa interazione è limitata a garantire la salute e sicurezza del paziente.

### Obiettivo

L'obiettivo di questo lavoro è di studiare come i sistemi di regolamentazione modifichino il rapporto tra prezzo e qualità nel mercato farmaceutico.

### Metodi

È stato sviluppato un modello in cui le aziende farmaceutiche applicano prezzi diversi per i farmaci innovativi. Gli acquirenti si differenziano per la loro diversa disponibilità a pagare (*willingness to pay*) la qualità (*efficacy*) del farmaco.

Sono stati considerati due regimi normativi: (1) un regime con standard minimi di efficacia (*minimum efficacy standards* [MES]) e (2) un regime MES combinato con il controllo dei prezzi del farmaco (*price controls* [PC]) (MES+PC). Il primo regime riproduce la struttura di regolamentazione del mercato farmaceutico negli Stati Uniti, mentre il secondo quella di molti altri Paesi, tra cui in particolare l'Italia. In realtà, in Italia coesistono due sistemi PC differenti: il prezzo medio europeo (*Average European Price* [AEP]) – per i prodotti più vecchi e i *me too* – e uno schema basato sulla negoziazione del prezzo – per i nuovi farmaci registrati dall'EMA o per tutti quei farmaci per i quali l'AEP non può essere attuato –. Inoltre, in Italia esiste un libero sistema di definizione dei prezzi per gli *over-the-counter* (OTC) e per i farmaci non rimborsabili. Tuttavia, l'analisi empirica nel contesto italiano si è concentrata solo sui farmaci da prescrizione rimborsabili che sono sottoposti a PC.

Gli standard minimi di qualità sono tra i più importanti

strumenti del regolatore. Quando sviluppa un composto innovativo, l'industria farmaceutica presenta una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. L'azienda è quindi tenuta a valutare ampiamente la sicurezza e l'efficacia del nuovo composto. Solo una piccola frazione dei composti testati nei laboratori finiranno in sperimentazione sull'uomo e solo una frazione di questi saranno approvati dalla *European Medicines Agency* (EMA), nella UE, o dalla *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti. Sia la FDA che l'EMA richiedono alle aziende di stabilire la sicurezza e l'efficacia di nuovi prodotti per ottenerne la licenza. Gli standard di efficacia e sicurezza sono raggiunti attraverso risposte positive in diversi trial clinici randomizzati precedenti al lancio sul mercato. Se il farmaco rispetta gli standard e gli effetti collaterali sono accettabili, riceve l'approvazione e può essere commercializzato. Questo è ciò che viene definito un regime normativo che impone degli standard minimi di efficacia. Una volta che il prodotto è commercializzato, sono imposti svariati altri requisiti per consentire il rimborso da parte dei piani sanitari. Possono anche essere applicate diverse forme di controllo dei prezzi (ad esempio, tetti di spesa, prezzi di riferimento, percentuale di ritorno, e così via), insieme a liste positive (farmaci rimborsabili) e negative (farmaci a carico del consumatore). Pertanto, la regolamentazione può avere un impatto sostanziale sul portfolio di farmaci disponibili in un mercato, così come sul loro prezzo. Sui farmaci più innovativi, il contesto normativo può avere notevoli effetti a monte, mediante l'influenza sugli incentivi per lo sviluppo.

Il grado di controllo dei prezzi sui farmaci varia notevolmente tra diversi Paesi. Stati come la Germania consentono la liberalizzazione delle tariffe solo per i farmaci innovativi. Negli Stati Uniti i prezzi sono liberi, ma le *Health Maintenance Organizations* (HMO) e altri *Pharmacy Benefit Managers* (PBM) creano formulari di farmaci "di prima scelta" che i medici e i pazienti sono incoraggiati ad utilizzare tramite incentivi sui prezzi. Paesi come Italia, Francia e Spagna forniscono esempi di quadri normativi che scoraggiano le aziende farmaceutiche ad applicare prezzi elevati. I prezzi dei farmaci sono decisi attraverso la negoziazione tra il governo e l'industria, che deve accettare il prezzo finale per ottenere il rimborso dall'assicurazione sanitaria pubblica.

Questo articolo presenta un modello unificato di regolamentazione dei farmaci, in termini di prezzi e di qualità, applicabile a vari Paesi. Gli autori hanno testato alcune ipotesi utilizzando i dati del mercato farmaceutico degli Stati Uniti e dell'Italia, che rappresentano due buoni esempi dei regimi normativi precedentemente delineati. A tal fine, è stato sviluppato un nuovo metodo per ricavare e stimare la qualità del farmaco da un database di studi clinici randomizzati. La fonte primaria dei dati è il *Tufts-New England Medical Center-Cost Effectiveness Analysis Registry*, incrociato con i dati sui prezzi del *Medical Expenditure Panel Survey* (per gli Stati Uniti) e dell'AIFA (per l'Italia).

## Risultati

La prima ipotesi *“Solo in un regime di MES i farmaci di alta qualità vengono consegnati al mercato”* valuta quale tipo di farmaco (per livello di qualità) verrebbe sviluppato in diverse condizioni di regolamentazione in mercati che non interagiscono tra loro. In realtà, i farmaci sviluppati nell'ambito della regolamentazione americana da un'azienda americana sono spesso venduti in Italia e altrove in tutto il mondo. Sebbene Italia e Stati Uniti rappresentino due sistemi normativi diametralmente opposti, effettivamente condividono gli stessi frutti della ricerca nello sviluppo di farmaci.

Anche se non è possibile verificare questa previsione con i dati disponibili, gli autori ritengono che l'ipotesi sia supportata dalla letteratura. In primo luogo, i Paesi con regimi PC più restrittivi tendono a mostrare maggiori ritardi nell'introduzione di nuovi farmaci. Mitchell (2007) riferisce che, tra il 2000 e il 2005, il 73% (52 farmaci) dei nuovi farmaci approvati sia nell'Unione europea che negli Stati Uniti ha ricevuto prima l'approvazione da parte della FDA. In media, l'approvazione dell'Agenzia americana avveniva 1 anno prima di quella da parte della EMA. Questo divario non dipende da una più rapida elaborazione della FDA, ma piuttosto dalla scelta dell'azienda di sottoporre prima la richiesta in USA. Analoghe conclusioni possono essere raggiunte all'interno dell'UE. Ad esempio, nel contesto europeo le strategie di impresa prevedono la commercializzazione dei farmaci prima in mercati come Regno Unito o Germania (dove la regolamentazione dei prezzi è meno stringente) e poi nei Paesi con più rigorosa regolamentazione dei prezzi (ad esempio, Francia, Italia e Spagna).

Per la seconda ipotesi *“Se viene implementato solo il sistema MES, il mercato sperimenta una maggiore dispersione dei prezzi rispetto al regime MES+PC”* ci si aspetta una minore variabilità dei prezzi in un regime PC che in un regime di prezzo relativamente libero. Si osserva che i prezzi dei farmaci negli Stati Uniti hanno una maggiore variabilità rispetto all'Italia, confermando la previsione teorica. In particolare, l'analisi statistica mostra che la differenza di variazioni di prezzo tra i due Paesi è statisticamente significativa.

Mediante analisi di regressione, è stata condotta la valutazione della terza ipotesi *“Vi è una correlazione più elevata tra il prezzo e l'efficacia per i farmaci di bassa efficacia in regime MES che MES+PC; se la differenza di prezzo tra i due regimi per un farmaco di alta efficacia è sufficientemente alta, allora il regime MES fornisce una correlazione più elevata anche per i farmaci ad alta efficacia rispetto al MES+PC”*. I risultati mostrano una rela-

zione positiva e statisticamente significativa tra qualità e prezzo negli Stati Uniti. Al contrario, in Italia vi è una relazione negativa tra il prezzo del farmaco e la qualità. Risultati simili si osservano distinguendo in farmaci di alta e bassa qualità, anche se emergono alcune differenze a seconda di come si seleziona la soglia di qualità per la costruzione dei sottogruppi. In particolare, la qualità esercita sul prezzo un impatto positivo e statisticamente significativo per i farmaci di bassa qualità, sia negli Stati Uniti e l'Italia, e non c'è differenza statisticamente significativa tra i due Paesi. Invece, per i farmaci di alta qualità, vi è una relazione positiva tra prezzo e qualità negli Stati Uniti, ma non in Italia. In generale, si può concludere che nel livello dei prezzi l'Italia sembra essere meno sensibile alla qualità di quanto avviene negli Stati Uniti. L'ipotesi viene così verificata.

## Conclusioni

Da questo modello originano due principali previsioni teoriche. In primo luogo, la qualità media del farmaco dovrebbe essere maggiore sotto il regime MES. In secondo luogo, il regime MES+PC riduce la differenza di prezzo tra farmaci di alta e di bassa qualità. Nonostante la sua semplicità, le previsioni del modello sono state confermate dai dati statunitensi e italiani su costi e qualità. Si osserva che (1) c'è più variabilità tra i prezzi negli Stati Uniti (dove non sono controllati) che in Italia, e (2) esiste una correlazione più stretta tra prezzi dei farmaci e qualità negli Stati Uniti che in Italia.

Questi risultati hanno implicazioni nella corretta regolazione dei mercati farmaceutici. Il controllo dei prezzi offre alcuni vantaggi in termini di costi e di benefici. Dal lato dei benefici (a parte per prezzi più bassi, che, a parità di tutte le altre circostanze, portano benefici ai pazienti), c'è una bassa variabilità nei prezzi per un dato insieme di farmaci. La maggior parte dei soggetti preferisce quelle funzioni del welfare che valutano positivamente la riduzione dell'incertezza finanziaria associata all'acquisizione dello “stato di malato”. Il regime PC risponde a questa esigenza diminuendo la variabilità del prezzo dei farmaci. Dal lato dei costi, tuttavia, il controllo dei prezzi riduce la disponibilità dei farmaci di altissima qualità. Inoltre, limita lo stretto legame tra qualità e prezzo del farmaco che è invece presente in un mercato senza controllo dei prezzi. Nella misura in cui lo sviluppo di farmaci di alta qualità è più costoso rispetto allo sviluppo di farmaci di qualità inferiore, questa ridotta correlazione compromette ulteriormente gli incentivi a disposizione delle aziende farmaceutiche per la produzione di farmaci di alta qualità.