



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2013-2014

IL CASO CLOPIDOGREL IN SICILIA: COME VANIFICARE IL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA ITALIANO

The case of clopidogrel in Sicily: how to nullify the Italian Pharmacovigilance System

Michele Cugno, Enrico Magni

ASGENIA srl, Roma

Keywords

Italian Pharmacovigilance Network
Reports of suspected adverse drug reactions
Clopidogrel
Assessorial Decree (AD) number 3/14 of 2014-JAN-08

Abstract

Background In the period from March 2014 to February 2015, an increase in the reports of adverse drug reactions related to generic drugs was observed. The reports of adverse drug reactions have particularly involved drugs like clopidogrel, quetiapine, olanzapine, clozapine or other drugs such as antitumor activity drugs (capecitabine). All of these drugs have in common high prescribing margins and underwent to an indirect distribution (DPC).

Objectives To demonstrate how the impact of the Assessorial Decree (AD) number 3/14 and its successive amendments has generated a bias in the Italian Pharmacovigilance Network and how often the reports of suspected adverse drug reaction are not related to the safety profile of drugs.

Methods The reports from the Italian Pharmacovigilance Network related to some kind of generic drugs included in the territorial hospital formulary have been considered in this analysis. The period between 2014-MAR-01 and 2015-FEB-02 has been considered. The active substances, which did not exist in the reports of suspected adverse drug reactions (ADRs) from the Sicily region in the period considered, have been excluded by the analysis. It has also been excluded by the analysis the reports that contain only the active substance without specifying the Marketing Authorization Holder.

Results In the period from 2014-MAR-01 to 2014-JUN-11 in the Italian Pharmacovigilance Network 192 reports related to generic drugs were included compared to 12 reports included in the corresponding period of the previous year. The reports coming from the region Sicily, carried out from 2014-JUL-01 to 2014-AUG-31 have represented the 67.7% of the national reports. During the period that goes from 2014-SEP-01 to 2015-FEB-28 a powerful decrease of the reports of adverse drug reactions has been observed because in 6 months 136 national alerts have been recorded in contrast with 63 reports detected in a period of only two months.

Conclusion The analysis of the reports of adverse drug reactions inserted in the Italian Pharmacovigilance Network has showed that a probably bias have been generated. This distorting effect must be regarded both regionally and nationally if the safety of drugs with expired patent considered in this analysis should be taken into examination.

Introduzione

Con il termine “farmaco equivalente” si intende un medicinale avente la stessa composizione quali-quantitativa, la stessa forma farmaceutica, lo stesso dosaggio, le stesse indicazioni terapeutiche e che soprattutto sia bioequivalente rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata [1].

Corrispondenza: Michele Cugno. E-mail: michele.cugno@hotmail.it

In Italia, nel periodo che va da marzo 2014 a febbraio 2015, si è assistito ad un incremento delle segnalazioni di reazioni avverse riguardanti farmaci equivalenti. Tali segnalazioni hanno in particolar modo coinvolto farmaci come clopidogrel, antiaggregante piastrinico utilizzato nella prevenzione degli accidenti cardiovascolari, quetiapina, olanzapina o clozapina, farmaci antipsicotici utilizzati nel trattamento di disturbi a carico del sistema nervoso centrale, oppure altri farmaci ad esempio ad attività antitumorale (capecitabina). Le segnalazioni provengono con maggior frequenza da tutto il territorio della regione Sicilia. In tali segnalazioni vengono riportate reazioni allergiche da moderate a gravi come rash, angioedema o reazioni ematologiche crociate quali trombocitopenia e neutropenia, così come ulcere gastriche e duodenali, gastrite, vomito, nausea, costipazione e flatulenza, le quali nel loro insieme risultano essere molto spesso responsabili di ospedalizzazioni o prolungamenti delle stesse. Molto raramente, ad esempio in seguito all'uso di clopidogrel, talvolta dopo una breve esposizione, è stata segnalata porpora trombotica trombocitopenica (PTT), caratterizzata da trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica associata o a problemi neurologici, disfunzione renale o a febbre. Queste reazioni sono ben documentate in letteratura e ciononostante tali farmaci vengono quotidianamente utilizzati nella pratica clinica. La maggior parte dei farmaci in questione sono soggetti a distribuzione per conto (DPC), la quale rappresenta una modalità di dispensazione di alcune categorie di medicinali (in particolar modo quelli contenuti nel prontuario della distribuzione territoriale ospedaliera, PHT) ad assistiti per la somministrazione al proprio domicilio. Questa distribuzione può avvenire anche attraverso specifici accordi con le farmacie territoriali, pubbliche e private [2].

Più nel dettaglio l'accordo per la DPC presso le farmacie private della regione Sicilia prevede che esse, in caso di ricette relative a prescrizioni di farmaci a brevetto scaduto inclusi nel PHT, debbano consegnare il principio attivo aggiudicato dall'azienda sanitaria provinciale (ASP) e che la sua sostituzione non sia possibile [3], se non nel caso in cui il medico prescrittore la ritenga necessaria; la sostituzione del farmaco a brevetto scaduto aggiudicato in gara, da parte del medico prescrittore, può essere effettuata solo dopo la compilazione di una scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa al farmaco con la quale viene di fatto attestata la necessità [4]. Ciò comporta che il responsabile della farmacovigilanza provveda a inserire la scheda nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza e a fornire una attestazione, al fine di autorizzare la farmacia alla sostituzione.

Lo scopo di questo progetto è stato di verificare l'impatto del Decreto Assessoriale (DA) n. 3/14 del 8/01/2014 e relative modifiche, diventato operativo a partire dall'1 marzo 2014, sulle segnalazioni di eventi avversi da farmaci equivalenti, sottoposti a DPC, in Sicilia.

Metodi

Nell'analisi sono state prese in considerazione le schede di segnalazione presenti nella RNF relative ad alcuni farmaci equivalenti che sono inclusi nel PHT. È stato considerato il periodo temporale compreso tra l'1 marzo 2014 (inizio di operatività del DA) e il 28 febbraio 2015 (complessivamente 12 mesi). Sono stati esclusi i principi attivi per i quali non erano presenti, nell'intervallo di tempo considerato, segnalazioni di sospette reazioni avverse provenienti dalla regione Sicilia.

Inoltre sono state escluse dall'analisi le segnalazioni che riportavano solo il principio attivo senza specificare il nome del produttore; questa scelta è dipesa dell'evidenza che l'incremento delle segnalazioni ha riguardato i report in cui il farmaco sospetto era rappresentato da una specialità medicinale ben definita piuttosto che da un principio attivo.

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse maggiormente rilevanti inserite nella RNF dai responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende Sanitarie della Regione nel periodo preso in esame hanno coinvolto nello specifico 8 principi attivi (clopidogrel, leflunomide, olanzapina, quetiapina, clozapina, capecitabina, risperidone e donepezil).

Successivamente sono stati analizzati i dati ricavati durante il periodo di stage presso la struttura ospitante ASGENIA Srl a socio unico (sottoposta a direzione e coordinamento di ASSOGENERICI), compreso tra l'1 luglio 2014 e il 28 febbraio 2015, a sua

volta suddiviso in due sotto-periodi (1 luglio - 31 agosto 2014 [2 mesi] e 1 settembre 2014 - 28 febbraio 2015 [6 mesi]).

Risultati e Discussione

Nel periodo che va dall'1 marzo 2014 all'11 giugno 2014 (3,3 mesi; precedente al periodo di stage), sono state inserite nella RNF 192 segnalazioni relative a farmaci equivalenti, a fronte di 12 segnalazioni nel corrispondente periodo dell'anno precedente (2013) (**Tabella 1**). Rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente si evidenzia quindi un aumento di 16 volte del numero delle segnalazioni per farmaci equivalenti. Accanto alle 192 segnalazioni per specialità medicinali equivalenti, sono state inserite 19 segnalazioni per i corrispondenti farmaci *brand* (**Tabella 2**). Nell'analogo periodo del 2013 erano state inserite 2 segnalazioni esclusivamente riguardanti Xeloda, la versione *brand* della capecitabina.

Si può notare quindi che nel periodo considerato, rispetto all'analogo periodo dell'anno precedente, le segnalazioni per le specialità *brand* di riferimento, in particolare la capecitabina, hanno avuto un modesto incremento (**Tabella 2**), mentre sono aumentate notevolmente quelle per i rispettivi equivalenti (**Tabella 1**).

Il numero maggiore di ADR ha riguardato clopidogrel (n=95), seguito da quetiapina (n=27), leflunomide (n=26), olanzapina (n=17) e clozapina (n=16).

E' interessante confrontare a questo punto le segnalazioni siciliane effettuate nel periodo 1 marzo - 11 giugno 2014 relative agli 8 farmaci equivalenti riportati in **Tabella 1**, con quelle degli stessi farmaci riportate a livello nazionale (**Tabella 3**).

Tabella 1 Segnalazioni provenienti dalla Sicilia di farmaci equivalenti inclusi nel PHT

PRINCIPIO ATTIVO (specialità medicinali)	PERIODO	
	01/03/13 - 11/06/13	01/03/14 - 11/06/14
Clopidogrel	2	95
Leflunomide	0	26
Olanzapina	3	17
Quetiapina	4	27
Clozapina	0	13
Capecitabina	0	2
Risperidone	0	10
Donepezil	3	2
TOTALE	12	192

Tabella 2 Segnalazioni provenienti dalla Sicilia di farmaci *brand* contenenti i principi attivi elencati

FARMACI BRAND	PERIODO	
	01/03/13 - 11/06/13	01/03/14 - 11/06/14
Clopidogrel (PLAVIX)	0	1
Quetiapina (SEROQUEL)	0	1
Capecitabina (XELODA)	2	16
Risperidone (RISPERDAL)	0	1
TOTALE	2	19

Tabella 3 Confronto tra le segnalazioni provenienti dalla Sicilia con quelle di tutte le altre regioni italiane relative ai farmaci riportati in Tabella 1, nel periodo 01/03/14 - 11/06/14

PRINCIPI ATTIVI (specialità medicinali)	SICILIA	ALTRE REGIONI	TOTALE ITALIA	SICILIA/ITALIA %
Clopidogrel	95	75	170	55,9
Leflunomide	26	27	53	49,1
Olanzapina	17	38	55	30,9
Quetiapina	27	43	70	38,6
Clozapina	13	10	23	56,5
Capecitabina	2	12	14	14,3
Risperidone	10	5	15	66,7
Donepezil	2	17	19	10,5
TOTALE	192	227	419	45,8

Analizzando la **Tabella 3** si evidenzia che le segnalazioni provenienti dalla regione Sicilia rappresentano il 45,8% di quelle nazionali. Per confrontare meglio i dati, è interessante analizzare il tasso di segnalazione per milioni di abitanti sia in Sicilia che nel resto d'Italia. Infatti, considerando 5.087.280 milioni di abitanti in Sicilia, il tasso è di $3,8 \times 10^{-5}$ segnalazioni/milione di abitanti, mentre nel resto di Italia (55.707.332 abitanti) il tasso è di $0,4 \times 10^{-5}$ segnalazioni/milione di abitanti, cioè di un ordine di grandezza inferiore.

Poichè è improbabile che solo in Sicilia esista un problema di sicurezza con farmaci generici quali clopidogrel, olanzapina, leflunomide o quetiapina, si potrebbe avanzare l'ipotesi che le disposizioni contenute nel DA abbiano generato un bias importante nella RNF.

A questo punto risulta utile considerare i dati raccolti durante l'attività di farmacovigilanza relativi al periodo di stage. Tali dati, come descritto nei metodi, sono stati suddivisi in due differenti periodi, il primo che va dall'1 luglio al 31 agosto 2014 (2 mesi) ed il secondo che va dall'1 settembre 2014 al 28 febbraio 2015 (6 mesi).

Tale differenziazione è legata ad una modifica del Decreto Assessoriale n. 3/14 del 8.01.2014, pubblicata a settembre 2014 (ottenuta a seguito di un ricorso della ditta produttrice di PLAVIX, clopidogrel), per la quale i testi "*in caso di documentata insostituibilità*" e "*con attestazione di invio dell'apposita scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa*" sono stati sostituiti con "*ai sensi di quanto previsto dal D.L. n. 95/12 art. 15, c. 11 bis*", ed è stata aggiunta dopo il testo "*la farmacia erogherà il farmaco prescritto in regime di farmaceutica convenzionata*" la frase "*richiedendo all'utente il pagamento della differenza tra il costo del farmaco erogato e quello di acquisto del corrispondente equivalente acquistato dall' ASP per l'erogazione in regime di DPC*" [5]. La modifica al DA ha di fatto eliminato l'obbligo della sostituzione del farmaco generico vincolato alla segnalazione di una sospetta reazione avversa, introducendo solo il pagamento della differenza del prezzo esistente, da parte del paziente, con il medicinale *brand* di riferimento.

Le numerosità delle segnalazioni di sospette reazioni avverse maggiormente rilevanti (ossia quelle in cui sono riportati i criteri minimi per considerare una segnalazione valida: paziente identificabile; segnalatore identificabile; farmaco sospetto; reazione avversa) pervenute nei due sotto-periodi esaminati e riguardanti gli 8 farmaci presi precedentemente in considerazione e commercializzati dalla aziende produttrici di generici partner di ASGENIA, possono essere riassunte nella **Tabella 4** e nella **Tabella 5**. Nella **Tabella 4** si vede come le segnalazioni provenienti dalla regione Sicilia effettuate nel primo periodo di interesse rappresentino il 67,7% di quelle nazionali. La quasi totalità delle segnalazioni in Sicilia riguardano il farmaco clopidogrel (si possono contare infatti ben 40 segnalazioni su un totale di 42). Nel secondo periodo di interesse, successivo alla modifica del DA, si assiste ad un forte decremento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse poiché in 6 mesi sono state registrate un totale di 136 segnalazioni nazionali in contrapposizione alle 63 rilevate in un periodo di soli due mesi (**Tabella 5**). Di queste 136 segnalazioni, 68 provengono dalla Sicilia, di cui 59 sono relative al solo farmaco clopidogrel. Le rimanenti 68 provengono da tutte le altre regioni italiane; di conseguenza la Sicilia da sola ha contribuito complessivamente per

Tabella 4 Confronto delle segnalazioni provenienti dalla Sicilia con quelle di tutte le altre regioni italiane relative ai farmaci riportati in Tabella 1, nel periodo 01/07/14 - 31/08/14

PRINCIPI ATTIVI (specialità medicinali)	SICILIA	ALTRE REGIONI	TOTALE ITALIA	SICILIA/ITALIA %
Clopidogrel	40	10	50	80
Leflunomide	0	0	0	0
Olanzapina	0	1	1	0
Quetiapina	0	1	1	0
Clozapina	0	0	0	0
Capecitabina	0	8	8	0
Risperidone	2	0	2	100
Donepezil	0	1	1	0
TOTALE	42	21	63	67,7

Tabella 5 Confronto delle segnalazioni provenienti dalla Sicilia con quelle di tutte le altre regioni italiane relative ai farmaci riportati in Tabella 1, nel periodo 01/09/14 - 28/02/15

PRINCIPI ATTIVI (specialità medicinali)	SICILIA	ALTRE REGIONI	TOTALE ITALIA	SICILIA/ITALIA %
Clopidogrel	59	20	79	74,7
Leflunomide	0	7	7	0
Olanzapina	2	3	5	40
Quetiapina	0	10	10	0
Clozapina	0	0	0	0
Capecitabina	1	17	18	5,5
Risperidone	4	6	10	40
Donepezil	2	5	7	28,6
TOTALE	68	68	136	50

il 50% delle segnalazioni nazionali. Il decremento è evidente anche tra le segnalazioni della Sicilia (in Sicilia: 24,0/mese nei primi 2 mesi vs 11,3/mese nei successivi 6 mesi, con un delta di circa -53%; tutte le altre regioni italiane: 10,5/mese vs 6,8/mese, con un delta di -58%).

Come detto in precedenza, queste anomalie sono molto più evidenti e rilevanti per il farmaco clopidogrel. Calcolando e raffrontando i dati mensili prima e dopo la modifica del DA in Sicilia (20,0/mese vs 9,8/mese; delta -51%) contro i dati mensili prima e dopo la modifica del DA in Italia (25,0/mese vs 13,2/mese; delta -47%) si potrebbe dire che il farmaco con i suoi numeri ha influenzato moltissimo il trend di tutti i generici considerati.

Risulta estremamente interessante considerare anche i dati di prescrizione e di consumo di tale farmaco, contrapponendoli alle segnalazioni di sospette reazioni avverse provenienti dalla regione Sicilia e dal resto d'Italia, come viene mostrato nelle **Figure 1 e 2**, che riportano i numeri di unità minime frazionabili dispensate (es. compresse) del farmaco clopidogrel generico e del *brand* di riferimento PLAVIX negli intervalli di tempo studiati (indicati in ascissa), e le corrispettive segnalazioni di sospette reazioni avverse (*individual case safety report*, ICSR).

Si può osservare come in Sicilia, nel periodo che va dall'1 marzo 2013 all'11 giugno 2013, le prescrizioni e il consumo del *brand* siano molto più cospicui rispetto al generico, infatti vengono registrate 5648 unità minime frazionabili di PLAVIX dispensate contro 1416 di clopidogrel generico (circa 20% del totale). Risulta interessante notare

Figura 1
Dati di prescrizioni di clopidogrel e di segnalazione di sospette reazioni avverse dal farmaco (riquadro in alto a destra) in Sicilia

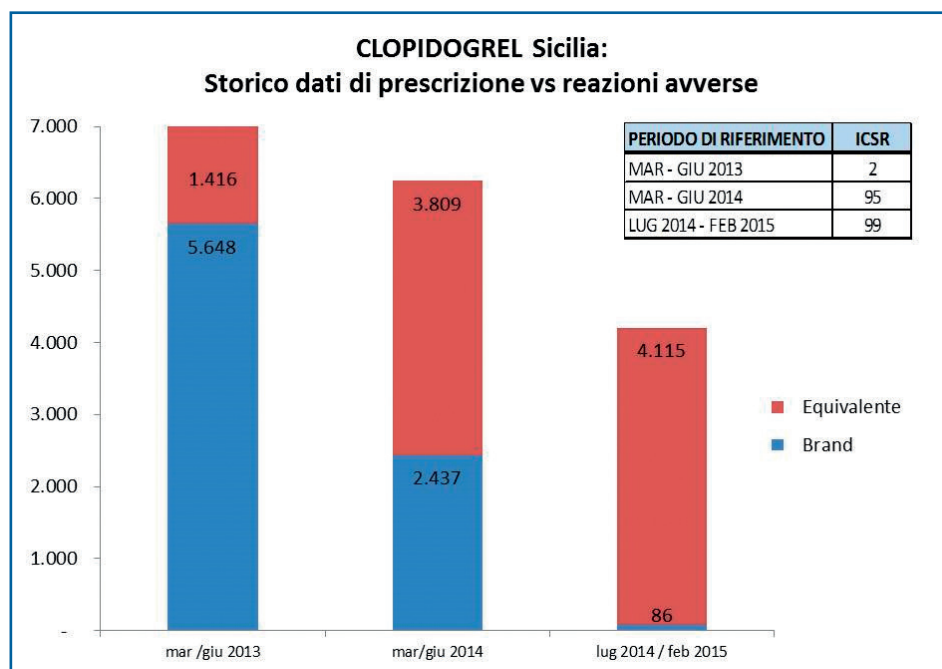
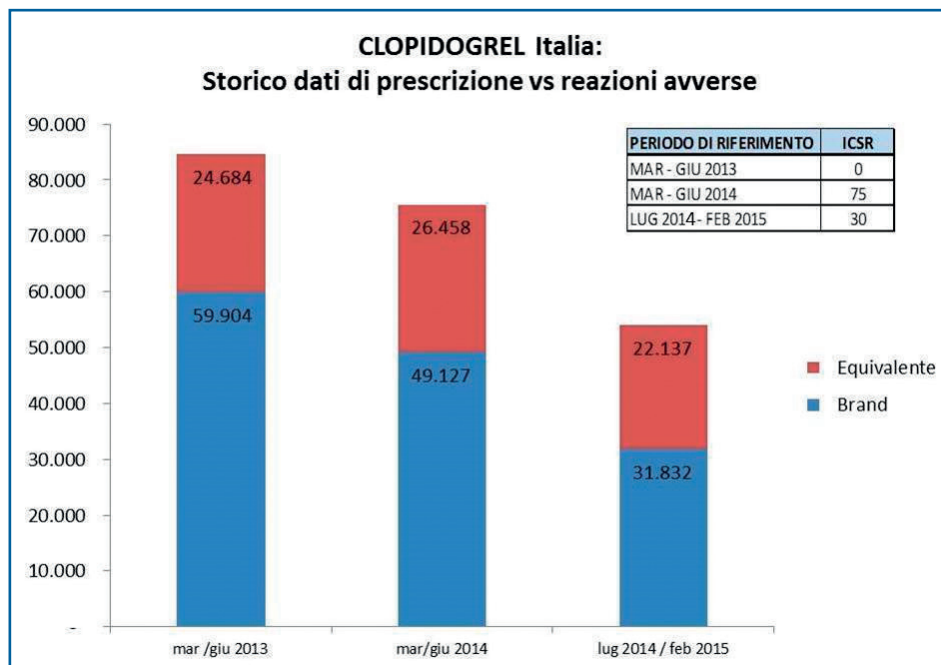


Figura 2

Dati di prescrizioni di clopidogrel e di segnalazione di sospette reazioni avverse dal farmaco (riquadro in alto a destra) in tutte le altre regioni italiane



come in tale periodo nella regione Sicilia non viene registrata alcuna segnalazione di reazione avversa per il farmaco *brand* mentre sono riportate 2 segnalazioni per il farmaco generico. La situazione invece cambia drasticamente l'anno successivo, nel periodo che va dall'1 marzo all'11 giugno 2014. Tale periodo, come detto infatti è successivo all'aggiudicazione della gara regionale da parte del clopidogrel generico e coincidente con l'entrata in vigore del Decreto Assessoriale. Si assiste ad un consistente incremento della prescrizione e del consumo del farmaco generico che supera quello del corrispettivo brand (3808 unità minime frazionabili di generico dispensate contro le 2437 del brand, circa 61% del totale). Durante questo periodo di soli 3,3 mesi si assiste anche a uno smisurato aumento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, che passano dalle 2 dell'anno precedente a ben 95. Il consumo del generico nel 2014 è quindi 2,7 volte maggiore rispetto al 2013, mentre le segnalazioni nel 2014 aumentano di 47,5 volte rispetto a quelle del 2013, dato che non può essere certamente ascritto solo all'incremento dei consumi del generico.

La situazione è invece differente da luglio 2014 a febbraio 2015, periodo che comprende la modifica del DA n. 3/14. Infatti in tale periodo aumenta ulteriormente il divario tra generico e brand a favore del primo (4115 unità minime frazionabili dispensate vs 86, *circa il 98% del totale*) ma al contempo non aumentano le segnalazioni, anzi diminuiscono: si passa infatti da 95 segnalazioni in 3,3 mesi (*28,8/mese*) a 99 segnalazioni in un periodo di 6 mesi (*16,5/mese*).

Nella **Figura 2** possiamo analizzare invece cosa accade nelle altre regioni d'Italia, in cui la situazione è leggermente differente.

Nel complesso, nelle altre regioni d'Italia si può notare come il consumo del *brand* sia in tutti i periodi di interesse sempre maggiore rispetto a quello del clopidogrel generico, che è rispettivamente il 29%, 35% e 41% del totale, denotando comunque un trend verso l'aumento. Più nel dettaglio, analizzando il periodo che va dall'1 marzo all'11 giugno 2014, si evidenzia un leggero incremento delle prescrizioni di clopidogrel generico, che passa dalle 24.684 unità minime frazionabili dispensate nel 2013 alle 26.458 dispensate nel 2014. In tale periodo di 3,3 mesi sono registrate 75 segnalazioni di sospette reazioni avverse provenienti da tutte le altre regioni d'Italia, con una media di 22,7 segnalazioni/mese, valore decisamente inferiore al 28,8/mese dalla Sicilia. È interessante notare inoltre come in questo periodo (coincidente con l'entrata in vigore del DA n. 3/14) su un totale di 30.267 unità minime frazionabili dispensate e consumate in tutta Italia, la Sicilia ha contribuito solo per il 12,6% mentre invece da sola ha contribuito al 55,9% di tutte le segnalazioni italiane riguardanti tale farmaco.

Infine nel periodo che va dall'1 luglio 2014 al 28 febbraio 2015 nelle altre regioni d'Italia si assiste ad un modesto decremento assoluto del consumo di clopidogrel generico (anche se aumenta in percentuale rispetto al consumo totale), e ad un contemporaneo calo delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, le quali arrivano ad un totale di 30 relativamente ad un periodo di 6 mesi (5,0/mese).

Conclusioni

L'analisi delle segnalazioni di ADR inserite dalla regione Sicilia nella RNF dimostra che, a seguito delle recenti disposizioni regionali relative alla DPC dei farmaci a brevetto scaduto, probabilmente si è generato un bias. Questo effetto distorsivo dovrà essere tenuto presente, sia a livello regionale che nazionale, qualora si volesse/dovesse prendere in esame la safety dei farmaci a brevetto scaduto considerati in questa analisi. Il bias evidenziato potrebbe *portare a pensare, nel caso si valutasse il dato italiano senza contestualizzare l'analisi ai diversi trend regionali e agli interventi regolatori locali, che ci sia un problema legato all'affidabilità dei farmaci generici* (in particolar modo per il clopidogrel, con gravi danni economici e di immagine per l'azienda produttrice), i quali purtroppo sono ancora soggetti ad un grande scetticismo da parte della popolazione ma, ben più grave, anche da parte di numerosi medici prescrittori.

In definitiva, è risultato dunque inopportuno legare la sostituibilità del farmaco generico con la compilazione di una scheda di segnalazione di reazione avversa, invece di correlarla ad altri fattori, come ad esempio il pagamento della differenza di prezzo tra il farmaco aggiudicato in gara e il *brand* di riferimento, come d'altronde accade già in numerose regioni d'Italia.

Tutto questo ha portato inevitabilmente ad indebolire il fine ultimo del Sistema Nazionale di Farmacovigilanza (poiché molto spesso le segnalazioni potrebbero non risultare del tutto attendibili), che deve essere principalmente quello di valutare continuamente le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci, assicurare che il rapporto rischio/beneficio dei farmaci in commercio sia sempre favorevole per la popolazione e tutelare la sicurezza del paziente.

Bibliografia

- [1] DL 323 del 20/06/96 convertito in Legge 425 del 8/08/96.
- [2] Decreto del Ministero della Salute del 31 Luglio 2007.
- [3] 31-1-2014 - GAZZETTA UFFICIALE DELLA REGIONE SICILIANA - PARTE I n. 5 PAG.62.
- [4] Decreto Assessoriale (DA) n. 3/14 del 8.01.2014.
- [5] D.A. n.1359/2014: Modifica D.A. 8 Gennaio 2014 di approvazione dell'Accordo per la Distribuzione per Conto dei farmaci inclusi nel PHT.