

MODELLO PER INVIO RELAZIONE DI METÀ E FINE PERIODO

NOME E COGNOME: MAURIZIO SESSA

UNIVERSITÀ: UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "L. VANVITELLI"

DIPARTIMENTO (in caso di borsa per soggiorno all'estero specificare l'ente presso cui si è svolta la ricerca): DIPARTIMENTO DI MEDICINA SPERIMENTALE

TUTOR (in caso di borsa per soggiorno all'estero specificare il tutor dell'ente presso cui si è svolta la ricerca): PROF. SSA ANNALISA CAPUANO

TIPOLOGIA DI BORSA RICEVUTA: SIF-ASSOGENERICI

TIPOLOGIA DI RELAZIONE (es.: metà periodo o finale): FINALE

TITOLO DELLA RELAZIONE: Patterns in Spontaneous Adverse Event Reporting Among Branded and Unbranded Drugs in Campania Region (Italy)

RELAZIONE:

1. INTRODUZIONE

Il sistema di segnalazione spontanea rappresenta un elemento cardine nei sistemi di Farmacovigilanza per l'identificazione di nuove associazioni farmaco/evento avverso [1,2]. Molti fattori possono influenzare il numero ed il pattern delle schede di segnalazione di sospetta reazione avversa inviate attraverso il sistema di segnalazione spontanea, tra cui la maggiore accessibilità al farmaco [3–6]. Ad oggi, in Italia, non è stato mai condotto uno studio che ha mirato ad identificare le variazioni del pattern di segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaco in seguito all'introduzione dei farmaci equivalenti sul mercato farmaceutico Italiano. Ciò risulta di fondamentale importanza tenuto conto che con l'introduzione del farmaco equivalente si garantisce una maggiore accessibilità al trattamento farmacologico determinando, conseguentemente, un aumento del potenziale pattern di utilizzatori a rischio di sviluppare reazioni avverse al farmaco [5]. Inoltre, con l'introduzione del farmaco equivalente si introduce la possibilità che i pazienti siano esposti a farmaci con una potenziale variabilità farmacocinetica rispetto ai corrispettivi originatori la quale può determinare variabilità negli'effetti clinici [7]. Pertanto, questo studio si pone come obiettivo quello di caratterizzare l'evoluzione del pattern di segnalazione di sospetta reazione avversa confrontando la fase prima e dopo l'introduzione del farmaco equivalente nel mercato farmaceutico Italiano. In particolare, lo studio si focalizzerà sui primi dieci principi attivi a brevetto scaduto tra quelli a maggiore spesa farmaceutica per il sistema sanitario nazionale (SSN) nel 2016, per i quali la scadenza brevettuale è avvenuta dopo il 01/11/2001. Questo studio, inoltre, valuterà le caratteristiche dei casi di sospetta reazione avversa segnalati nelle fasi pre- e post-scadenza del brevetto.

2. METODI

2.1 Fonte dati

La lista dei primi dieci principi attivi a brevetto scaduto a maggiore spesa farmaceutica per il SSN e corrispondenti consumi sono stati ottenuti attraverso l'ausilio del "L'uso dei Farmaci in Italia – Anno 2016" un report di farmacoutilizzazione redatto dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [8]. Le versioni del report redatte dal 2001 al 2016 sono state utilizzate per ottenere informazioni sulle "Defined Daily Dose" (DDD) ogni 1000 abitanti die [9] per ognuno dei dieci principi attivi sopramenzionati. Ai fini della conduzione dello studio è stata utilizzata la fonte dati di segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Attiva da Novembre 2001, la RNF garantisce da un lato la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini; dall'altro la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci, attraverso un network che coinvolge l'AIFA, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, le Unità Sanitarie Locali, gli Ospedali, gli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico e le industrie farmaceutiche. A tal scopo, sono state estratte dalla RNF tutte le schede di segnalazione inviate attraverso il sistema di segnalazione spontaneo Campano dal 01/11/2001 al 31/12/2016.

2.2 Analisi della variazione del pattern di segnalazione pre- e post-autorizzativo

Per ognuno dei dieci principi attivi, la data di scadenza brevettuale è stata scelta come data indice. Per i principi attivi la cui data indice è intercorsa dal 01/11/2002 al 31/12/2015 (range scelto per garantire almeno un anno di osservazione pre- e post- data indice nella RNF) sono stati confrontati prima e dopo la data indice: numero di segnalazioni, caratteristiche demografiche dei casi, reporter, gravità e tipologie di sospette reazioni avverse segnalate (classificate per sistema organo e classe). La stima utilizzata per confrontare il numero di segnalazioni nelle fasi pre- e post-scadenza del

brevetto è il “ratio”. Il “ratio” è stato calcolato dividendo il numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse per il farmaco in studio per il totale delle segnalazioni di sospette reazioni avverse riportate nell’anno nel territorio Campano e per il numero di DDD 1000 abitanti die del farmaco considerato. Per le DDD ogni mille abitanti die sono state utilizzate le medie nazionali, in quanto non erano disponibili dati di farmacoutilizzazione per ognuno dei principi attivi in Regione Campania. Le DDD ogni mille abitanti die rappresentano la dose di mantenimento per giorno di terapia, in soggetti adulti, relativamente all’indicazione terapeutica principale del principio attivo (si tratta quindi di una unità standard e non della dose raccomandata per il singolo paziente). Le DDD consentono di aggregare le prescrizioni indipendentemente dal principio attivo prescritto e dal dosaggio della singola confezione. Per ognuna delle stime fornite, sono stati presi in considerazione l’esecuzione di progetti di Farmacovigilanza attiva e la mobilitazione di monitors nell’ambito territoriale della Regione Campania nei relativi periodi di osservazione [9].

2.3 Analisi statistiche

Il confronto del ratio stimato nelle fasi pre-scadenza del brevetto e post-scadenza del brevetto è stato effettuato utilizzando il Wilcoxon rank sum test. Quando le assunzioni per l’applicazione del test sopramenzionato non erano soddisfatte, è stato utilizzato un modello di regressione lineare per testare il trend del ratio negli anni di osservazione considerati. Per le analisi di confronto di genere, fascia di età e gravità dei casi, è stato utilizzando il chi-square test o il Fisher exact test.

3. RISULTATI

La lista dei primi dieci principi attivi a brevetto scaduto e a maggiore spesa farmaceutica include quattro inibitori di pompa protonica (omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo e pantoprazolo), atorvastatina, colecalciferolo, amoxicillina in combinazione a inibitori delle beta-lattamasi, pregabalin, ramipril e bisoprololo (tabella 1).

3.1 Variazione del pattern di segnalazione pre- e post-autorizzativo

3.1.1 Inibitori di pompa protonica

Confrontando il ratio in periodi di osservazione equivalenti post scadenza del brevetto (T1) e pre-scadenza del brevetto (T0) non è stata trovata alcuna differenza statisticamente significativa per omeprazolo (p-value: 1.00), esomeprazolo (p-value: 0.06) e pantoprazolo (p-value: 0.20) (Figura 1-4). Per il lansoprazolo, non avendo un numero di casi sufficienti nelle fasi pre-scadenza del brevetto per l'applicazione del test statistico sopramenzionato, non è stato possibile fornire una stima di confronto diretto del periodo pre- e post-scadenza del brevetto, per cui è stata effettuata l'analisi di valutazione del trend come descritto in sezione 2.3. L'analisi del trend del ratio ha evidenziato che dal 2001 si è avuta una riduzione statisticamente significativa del ratio (per il trend: p-value = 0.042) (figura 2). Tenuto conto dei limiti della sorgente dati utilizzata, questi risultati dimostrano chiaramente che quando il numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse per i farmaci sopracitati è standardizzato per il totale delle segnalazioni inviate nell'anno e per i valori di consumo, non è apprezzabile alcun incremento del numero di segnalazioni nelle fasi post-scadenza del brevetto.

La necessità di standardizzare il numero di segnalazione assoluto per il principio attivo considerato per il numero complessivo di segnalazioni di sospetta reazione avversa inviate nell'anno e per le DDD 1000 ab die è chiaramente evincibile dagli studi di correlazione tra le DDD 1000 ab die da inibitori di pompa protonica e la proporzione del numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse da inibitori di pompa protonica. Questo trend, infatti, evidenzia chiaramente come all'aumentare delle DDD 1000 ab die degli inibitori di pompa si sia osservato, come atteso, un incremento del numero assoluto di segnalazioni da inibitori di pompa protonica. Il numero assoluto di segnalazioni di sospetta reazione avversa è, infatti, influenzato dalla numerosità dei potenziali esposti al farmaco.

Questo fenomeno è facilmente dimostrabile con un esempio. Immaginiamo un farmaco “A” la cui incidenza di reazione avverse è del 10%, in una coorte di esposti di 100 pazienti il numero di individui coinvolti sarà 10. La stessa reazione invece coinvolgerà 100 individui se la coorte di esposti è 1000 individui (a parità di incidenza del 10%). Analizzando i soli numeri assoluti tra le due coorti (nell’esempio considerato 100 vs 10, a parità di incidenza del 10%), si potrebbe erroneamente arrivare alla conclusione che l’incidenza sia maggiore in una delle due coorti. Nel nostro studio, questo fenomeno è stato preso in considerazione standardizzando per ogni anno il numero assoluto di segnalazioni di sospetta reazione avversa per le DDD 1000 abitanti die in base alle medie nazionali. Infatti, come menzionato in precedenza, le DDD 1000 abitanti die rappresentano una stima indiretta degli’utilizzatori del farmaco.

Analoga considerazione è alla base della scelta della divisione del numero assoluto di sospette reazioni avverse da inibitori di pompa protonica sul totale delle segnalazioni da tutti i farmaci inviate negli’anni nel territorio Regionale Campano. Infatti, negli’anni, in Regione Campania c’è stato un incremento esponenziale del numero di segnalazione di sospetta reazione avversa inviate attraverso il sistema di segnalazione spontanea. Questo fenomeno ha coinvolto tutte le classi farmacologiche. Come descritto in precedenza, l’aumento del numero totale delle sospette reazioni avverse inviate attraverso il sistema di segnalazione spontanea potrebbe portare ad una mis-interpretazione dei risultati quando si confrontano anni differenti. Anche questo fenomeno è facilmente dimostrabile con un esempio. Infatti, se ad esempio nell’anno 2012 c’è stata una proporzione di sospette reazioni avverse dal farmaco “A” del 10% (10 su 100) sul totale di 100 schede di segnalazioni inviate, se la proporzione del 10% è mantenuta nell’anno 2013, per la quale però si sono osservate 1000 segnalazioni totali, il numero di schede coinvolte sarà 100 (100 su 1000; proporzione del 10%). Pertanto, a parità di proporzione (ovvero una non variazione del contributo totale del farmaco “A”

sul totale delle segnalazioni) il confronto del numero assoluto di schede di segnalazione per il farmaco “A” tra i due anni (10 vs 100) potrebbe portare a una mis-interpretazione dei risultati a parità di proporzioni. Nelle nostre stime, il numero assoluto di segnalazioni è stato standardizzato per il totale delle segnalazioni inviate nell’anno nel territorio Regionale Campano.

Questi fenomeni sono chiaramente evidenziabili dall’incremento del numero di segnalazioni osservato per gli inibitori di pompa a causa dell’incremento d’uso di questa classe di farmaci. Quando questi fattori sono stati corretti (figura 1-4), non era più apprezzabile alcun incremento del numero di segnalazioni nelle fasi post scadenza del brevetto.

Con lo scopo di investigare quanto i quattro inibitori di pompa protonica avessero influito sul totale delle segnalazioni da inibitori di pompa protonica nel periodo considerato sono stati effettuati studi di correlazione tra la proporzione di sospette reazioni avverse da pantoprazolo, omeprazolo, lansoprazolo e esomeprazolo e il totale delle reazioni avverse da inibitori di pompa protonica inviate nel territorio Regionale. I risultati di queste analisi hanno evidenziato come nel corso degli’anni la maggioranza delle segnalazioni da inibitori di pompa era principalmente attribuibile al pantoprazolo e all’omeprazolo (trend in crescita), con un trend in riduzione per lansoprazolo e esomeprazolo.

3.1.2 Amoxicillina + inibitori enzimatici

Il confronto del ratio nel periodo T1 e T0 per amoxicillina + inibitori enzimatici ha evidenziato l’assenza di una differenza statisticamente significativa nelle fasi post-scadenza del brevetto (Figura 5). Le differenze testate del ratio sono corrispettive ai periodi 2008 - 2011 (T0) e 2013 - 2016 (T1) (Wilcoxon rank sum test; $W = 10$, $p\text{-value} = 0.6857$). Anche per l’amoxicillina + inibitori enzimatici, quando sono stati confrontati questi risultati con quelli emersi dagli studi di correlazione tra la proporzione del numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse da amoxicillina + inibitori enzimatici sul totale delle segnalazioni inviate attraverso il sistema di segnalazione spontanea di

sospetta reazione avversa Campano dal 2001 al 2016 e le DDD 1000 ab die sul territorio nazionale, è emerso un trend in controtendenza. Come descritto in precedenza, questo risultato suggerisce che quando l'incremento del numero di segnalazioni osservato a causa dell'incremento d'uso del farmaco è corretto per il rispettivo incremento d'uso (figura 5), non è apprezzabile alcun progressivo incremento del ratio. Per investigare quanto amoxicillina + inibitori enzimatici avesse influito sul totale delle segnalazioni da combinazioni di penicilline in associazione a inibitori delle beta-lattamasi sono stati effettuati studi di correlazione tra la proporzione di sospette reazioni avverse da amoxicillina + inibitori enzimatici e il totale delle reazioni avverse da combinazioni di penicilline e inibitori delle beta-lattamasi inviate nel territorio Regionale. I risultati di queste analisi hanno evidenziato come nel corso degli'anni la proporzione di segnalazioni da combinazioni di penicilline sul totale delle segnalazioni sono rimaste pressappoco costanti, e la maggioranza di queste segnalazioni erano attribuibili a amoxicillina + inibitori enzimatici con stime che raggiungevano il 90%.

3.1.3 Colecalciferolo

Il confronto del ratio nel periodo T1 e T0 per colecalciferolo ha evidenziato l'assenza di una differenza statisticamente significativa nelle fasi post-scadenza del brevetto (Figura 6). Le differenze testate del ratio sono corrispettive ai periodi 2012 - 2013 (T0) e 2014 - 2016 (T1) (Wilcoxon rank sum test; $W = 4$, $p\text{-value} = 0.3333$). Come descritto in precedenza, non è apprezzabile alcun progressivo incremento del ratio (figura 6) per il colecalciferolo nelle fasi pre- e post-scadenza del brevetto, nonostante l'incremento delle DDD 1000 ab die. Nel corso degli'anni la proporzione di segnalazioni da vitamina D e analoghi sul totale delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inviate sul territorio Regionale è rimasta pressappoco costante e solo una piccola quota di queste segnalazioni era attribuibili a colecalciferolo.

3.1.4 Atorvastatina

Il confronto del ratio nel periodo T1 e T0 per atorvastatina ha evidenziato la presenza di una differenza statisticamente significativa nelle fasi pre- e post-scadenza del brevetto. In particolare, il ratio è risultato più alto nelle fasi post-scadenza del brevetto (Figura 7). Le differenze testate del ratio sono corrispettive ai periodi 2006 - 2010 (T0 media: 0.00026; T0 95%CI: 0.000156-0.000368) e 2012 - 2016 (T1 media: 0.0007997472; T1 95%CI: 0.0004367-0.001163) (Wilcoxon rank sum test; $W = 0$, $p\text{-value} = 0.007937$). Riteniamo questi risultati attribuibili all'esecuzione di un progetto di farmacovigilanza attiva sulla sicurezza delle statine effettuato sul territorio regionale Campano dal 2014 (periodo che cade nella fase post-scadenza del brevetto per atorvastatina). Nel corso degli'anni, si è osservato per le statine un incremento del numero di DDD 1000 ab die, così come della proporzione di segnalazioni da statine sul totale delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inviate sul territorio Regionale. Parallelamente, si è osservato un trend crescente della quota attribuibile ad atorvastatina che è passata dal 50% nell'anno precedente alla scadenza del brevetto a più del 60% negli'anni successivi alla scadenza del brevetto.

3.1.5 Pregabalin

Il confronto del ratio nel periodo T1 e T0 per pregabalin ha evidenziato l'assenza di una differenza statisticamente significativa nonostante ci sia stato un incremento del trend del ratio potenzialmente attribuibile alla dislocazione di monitors presso reparti di psichiatria e/o neurologia sul territorio regionale Campano (Figura 8). Le differenze testate del ratio sono corrispondenti ai periodi 2010 - 2012 (T0) e 2014 - 2016 (T1) (Wilcoxon rank sum test; $W = 0$, $p\text{-value} = 0.1$). Per i farmaci ATC N03AX, classificazione anatomico terapeutico chimica (ATC) di quarto livello del pregabalin, si è osservato un incremento del numero di segnalazioni il quale è risultato correlato all'incremento delle DDD 1000 ab die. Nel corso degli'anni la proporzione di segnalazioni da farmaci

ATC N03AX sul totale delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inviate sul territorio Regionale ha avuto prima una deflessione nei primi 4 anni post-scadenza del brevetto per poi assumere un trend incrementale negl'anni di mobilitazione dei monitors (2014-2016), con un trend crescente della quota attribuibile a pregabalin che è passata dal 25% nell'anno precedente alla scadenza del brevetto al più del 50% negl'anni successivi alla scadenza del brevetto.

3.1.6 Ramipril

Per il ramipril non avendo un numero di casi sufficienti nelle fasi pre-scadenza del brevetto per l'applicazione del Wilcoxon rank sum test non è stato possibile fornire una stima di confronto diretto del ratio nei periodi pre- e post-scadenza del brevetto. Dall'analisi di valutazione del trend del ratio è emerso che dal 2003 si è avuto un incremento statisticamente significativo del ratio come evidenziato in figura 9 (regressione lineare; per il trend: p-value = 0.022). Per gli ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) inibitori si è osservato un incremento del numero di segnalazioni il quale è risultato correlato all'incremento delle DDD 1000 ab die. Nel corso degli'anni la proporzione di segnalazioni da ACE inibitori sul totale delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inviate sul territorio Regionale ha avuto un trend incrementale così come il trend della quota attribuibile a ramipril.

3.1.7 Bisoprololo

Anche per il bisoprololo non avendo un numero di casi sufficienti nelle fasi pre-scadenza del brevetto per l'applicazione del Wilcoxon rank sum test non è stato possibile fornire una stima di confronto diretto del periodo pre- e post-scadenza del brevetto. Dall'analisi di valutazione del trend del ratio è emerso che dal 2006 si è avuta un incremento statisticamente significativo del ratio come evidenziato in figura 10 (regressione lineare; per il trend: p-value = 0.001). Per i beta bloccanti si è osservato un incremento del numero di segnalazioni il quale è risultato correlato all'incremento

delle DDD 1000 ab die. Nel corso degli anni la proporzione di segnalazioni da beta bloccanti sul totale delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inviate sul territorio Regionale ha avuto un trend incrementale così come il trend della quota attribuibile al bisoprololo.

3.2 Caratteristiche dei casi nelle fasi pre- e post-scadenza del brevetto

Per tutte le classi farmacologiche considerate, non è stata osservata una variazione del trend della distribuzione per genere e gruppi di età dei casi nelle fasi pre- e post-scadenza del brevetto (chi-square test e Fisher exact test; per tutti $p > 0.05$). Relativamente alla gravità degli eventi avversi, indipendentemente dal farmaco e dalla data di scadenza del brevetto, dal 2012 si è osservata una riduzione della segnalazioni di eventi avversi gravi ed un aumento della segnalazione di eventi avversi non gravi per tutte le classe farmacologiche considerate. Ciò ha determinato che, per tutti i principi attivi considerati, i confronti della proporzione di eventi avversi gravi nelle fasi pre-scadenza e post-scadenza del brevetto erano statisticamente significativi (chi-square test; per tutti escluso colecalciferolo e pregabalin $p\text{-value} < 0.05$). Per pregabalin e colecalciferolo i cui brevetti sono scaduti dopo il 2012, non sono state osservate differenze statisticamente significative nella proporzione di sospette reazioni avverse gravi nelle fasi pre- e post-scadenza del brevetto. Dal 2012, si è osservato indipendentemente dalla data di scadenza del brevetto, un incremento del contributo di segnalatori con qualifica non medica. Gli unici principi attivi per cui la proporzione di segnalazioni da non-medici nelle fasi pre-scadenza e post-scadenza del brevetto sono risultate statisticamente significative sono l'esomeprazolo e l'amoxicillina in associazione a inibitori delle beta-lattamasi (rispettivamente $p\text{-value} = 0.03$ e 0.02). A puro scopo descrittivo sono state riportate le sospette reazioni avverse classificate per sistema organo e classe nelle fasi pre- e post-scadenza del brevetto.

3.3 Limiti

Poiché l'ufficioso recepimento delle Direttive 2010/84/EU e 2012/26/UE (le quali permettono la segnalazione della mancata efficacia come sospetta reazione avversa) è avvenuto in Luglio 2012 non è stato possibile fornire stime di confronto sulle segnalazioni da mancata efficacia terapeutica prima e dopo la scadenza del brevetto, poiché per la maggioranza dei principi attivi considerati la scadenza brevettuale è insorta prima di Luglio 2012, determinando conseguentemente l'impossibilità di segnalare la mancata efficacia come sospetta reazione avversa nelle fasi pre-scadenza del brevetto.

BIBLIOGRAFIA

1. Bailey C, Peddie D, Wickham ME, Badke K, Small SS, Doyle-Waters MM, et al. Adverse drug event reporting systems: a systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* England; 2016;82:17–29.
2. Wise L, Parkinson J, Raine J, Breckenridge A. New approaches to drug safety: a pharmacovigilance tool kit. *Nat. Rev. Drug Discov.* England; 2009;8:779–82.
3. Huang Y-L, Moon J, Segal JB. A comparison of active adverse event surveillance systems worldwide. *Drug Saf.* New Zealand; 2014;37:581–96.
4. Hauben M, Bate A. Decision support methods for the detection of adverse events in post-marketing data. *Drug Discov. Today.* England; 2009;14:343–57.
5. Hammond IW, Rich DS, Gibbs TG. Effect of consumer reporting on signal detection: using disproportionality analysis. *Expert Opin. Drug Saf.* England; 2007;6:705–12.
6. de Graaf L, Fabius MA, Diemont WL, van Puijenbroek EP. The Weber-curve pitfall: effects of a forced introduction on reporting rates and reported adverse reaction profiles. *Pharm. World Sci.* [Internet]. 2003 [cited 2016 Jun 10];25:260–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14689813>
7. Andrade C. Bioequivalence of generic drugs: a simple explanation for a US Food and Drug Administration requirement. *J. Clin. Psychiatry.* United States; 2015;76:e742-4.
8. Degli Esposti L, Saragoni S, Sangiorgi D, Buda S, Cangini A, Russo P. The Nationwide Osmed Health-Db Database. A Tool To Support Healthcare Decision-Making And Real-World Evidence Generation. *Value Health* [Internet]. 2015 [cited 2016 May 19];18:A693. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26533883>
9. Wessling A, Boethius G. Measurement of drug use in a defined population. Evaluation of the defined daily dose (DDD) methodology. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* Germany; 1990;39:207–10.

Tabella 1. Primi dieci principi attivi a brevetto scaduto a maggiore spesa farmaceutica SSN e corrispondenti consumi nell'anno 2016*.

ATC 1° Livello	Principio attivo	Spesa ex-factory (milioni)	Spesa equivalenti (%)	DDD/1000 abitanti die	Anno scadenza brevetto
A	Pantoprazolo	206,12	47,99	19,92	2009
C	Atorvastatina	161,95	32,13	37,33	2011
A	Lansoprazolo	147,09	63,12	16,65	2006
A	Colecalciferolo	132,16	6,12	72,22	2014
A	Omeprazolo	128,73	30,00	17,60	2007
J	Amoxicillina e inib. Enzimatici	127,23	19,27	8,38	2012
A	Esomeprazolo	111,29	32,02	12,09	2010
N	Pregabalin	96,95	2,10	1,64	2013
C	Ramipril	91,62	34,48	61,19	2007
C	Bisoprololo	90,60	27,07	9,17	2007

*Fonte: Rapporto OsMED 2016

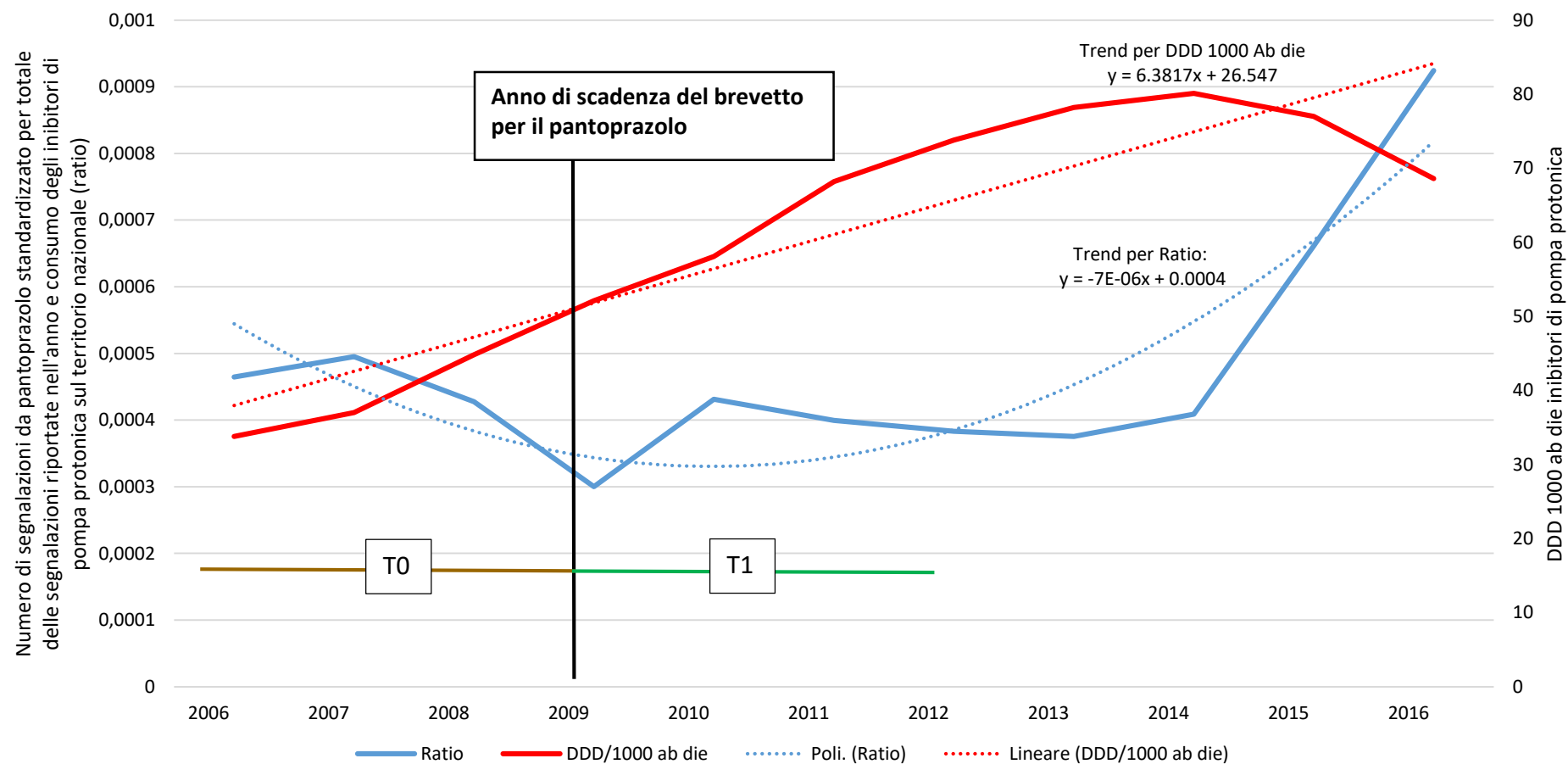


Figura 1 – pantoprazolo. Correlazione tra le segnalazioni di sospette reazioni avverse da pantoprazolo e DDD 1000 ab die da inibitori di pompa protonica sul territorio nazionale. Il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa da pantoprazolo è stato standardizzato per il totale delle segnalazioni riportate nell'anno nel sistema segnalazione spontanea Campano e per le DDD 1000 ab die degli inibitori di pompa protonica sul territorio nazionale.

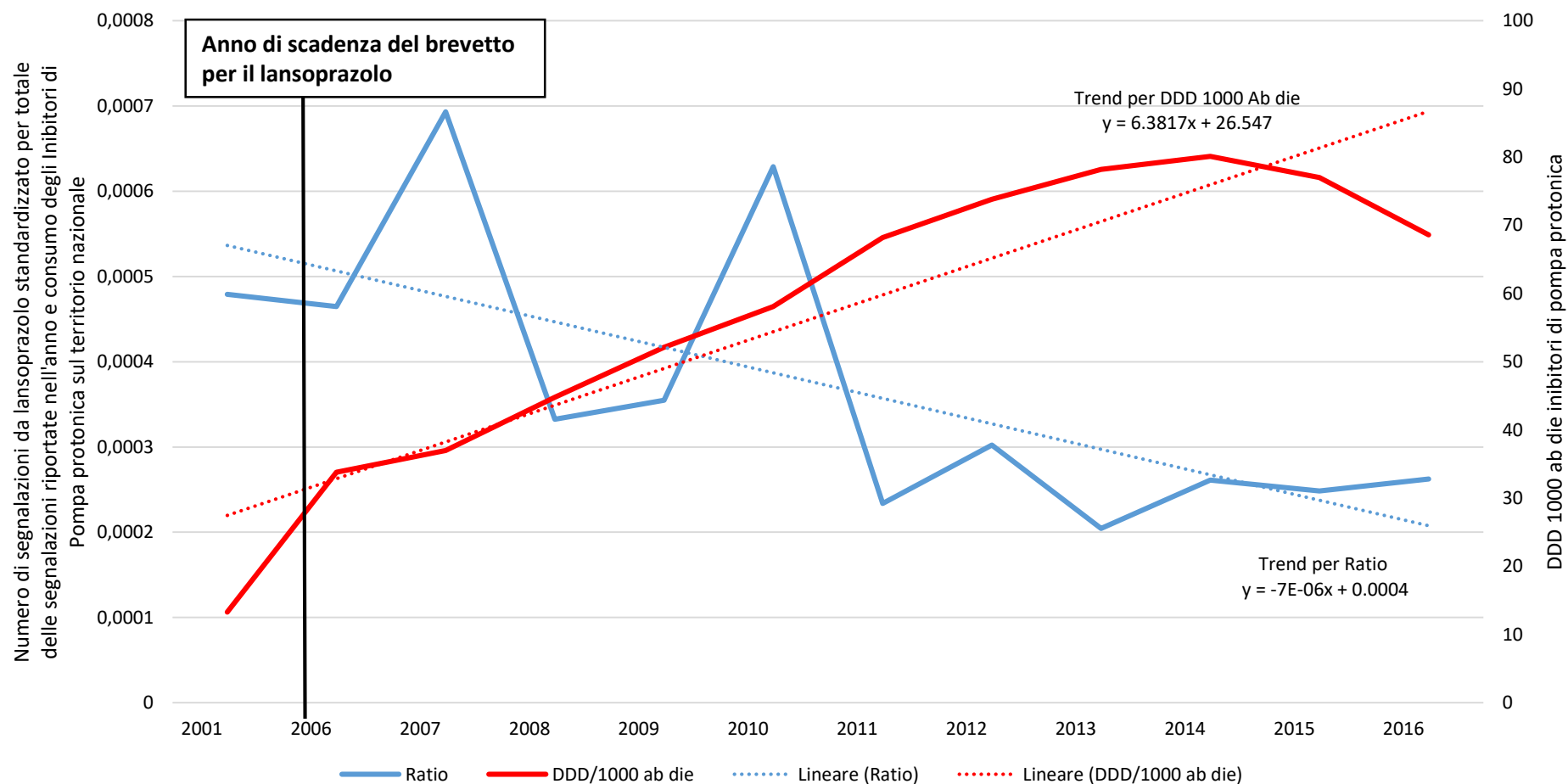


Figura 2 - lansoprazolo. Correlazione tra le segnalazioni di sospette reazioni avverse da lansoprazolo e DDD 1000 ab die da inibitori di pompa protonica sul territorio nazionale. Il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa da lansoprazolo è stato standardizzato per il totale delle segnalazioni riportate nell'anno nel sistema segnalazione spontanea Campano e per le DDD 1000 ab die dell'anno degli inibitori di pompa protonica sul territorio nazionale.

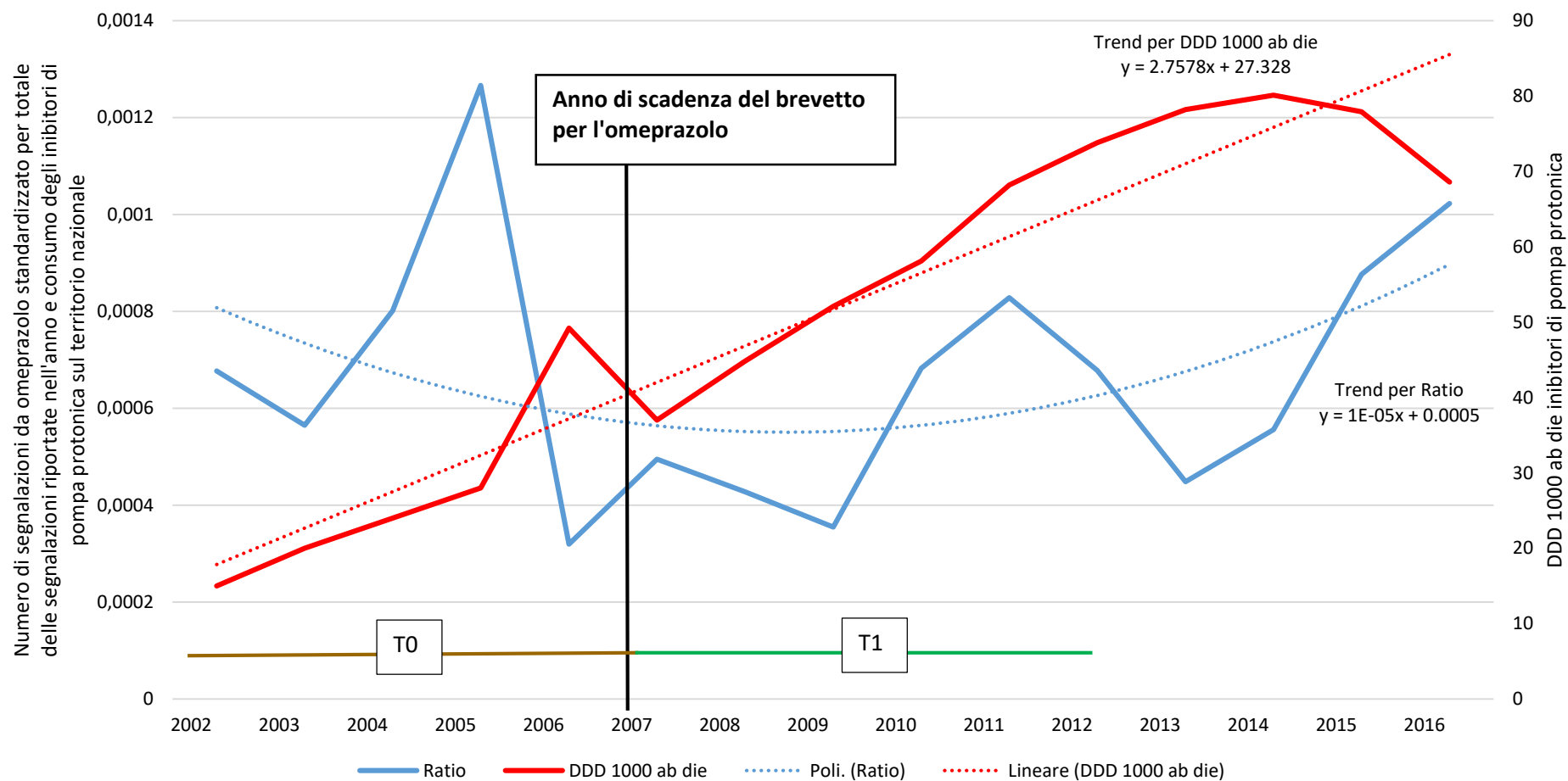


Figura 3 – omeprazolo. Correlazione tra le segnalazioni di sospette reazioni avverse da omeprazolo e DDD 1000 ab die da inibitori di pompa sul territorio nazionale. Il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa da omeprazolo è stato standardizzato per il totale delle segnalazioni riportate nell'anno nel sistema segnalazione spontanea Campano e per le DDD 1000 ab die degli inibitori di pompa sul territorio nazionale.

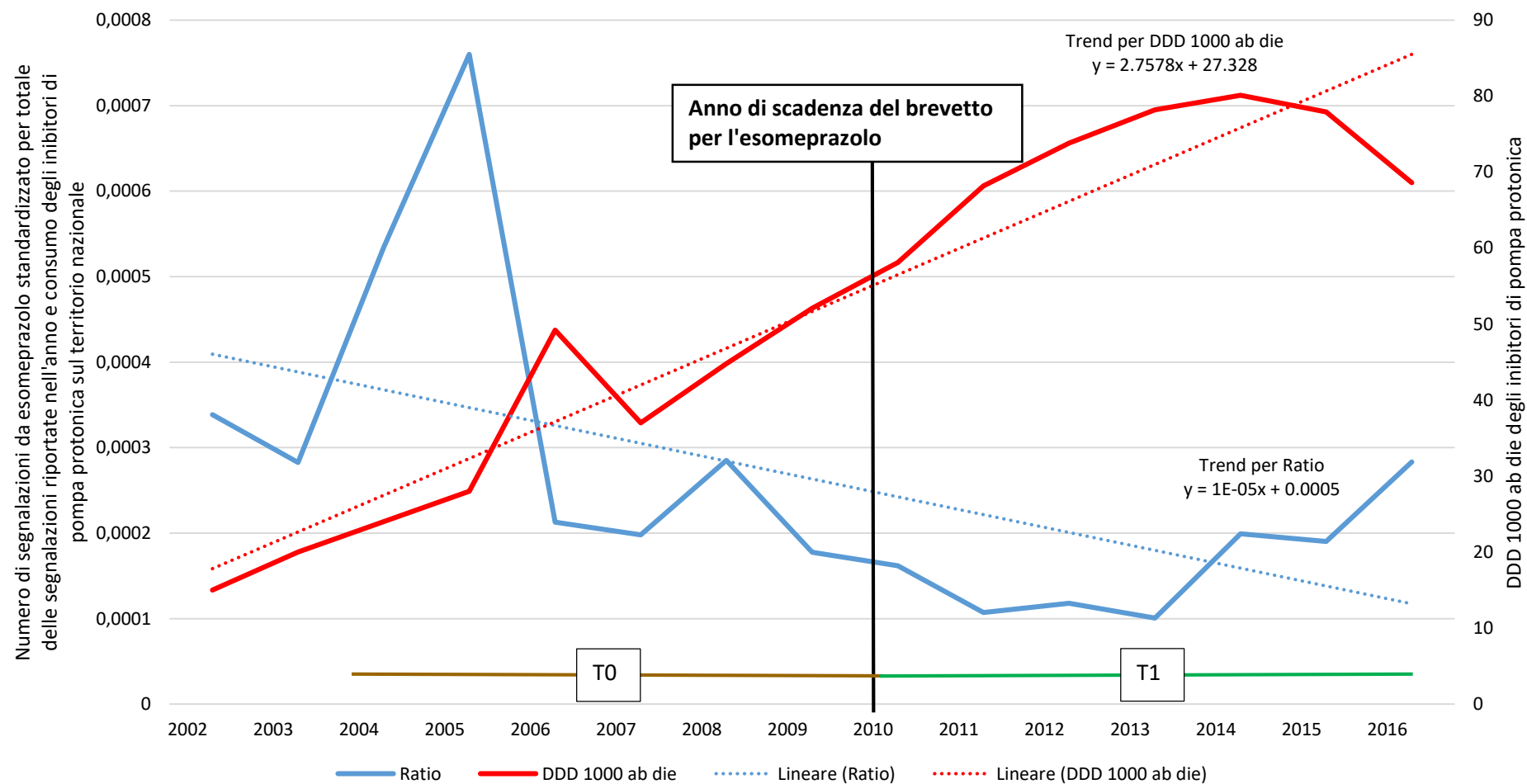


Figura 4 - esomeprazolo. Correlazione tra le segnalazioni di sospette reazioni avverse da esomeprazolo e DDD 1000 ab die da inibitori di pompa sul territorio nazionale. Il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa da esomeprazolo è stato standardizzato per il totale delle segnalazioni riportate nell'anno nel sistema segnalazione spontanea Campano e per le DDD 1000 ab die dell'anno degli inibitori di pompa protonica sul territorio nazionale.

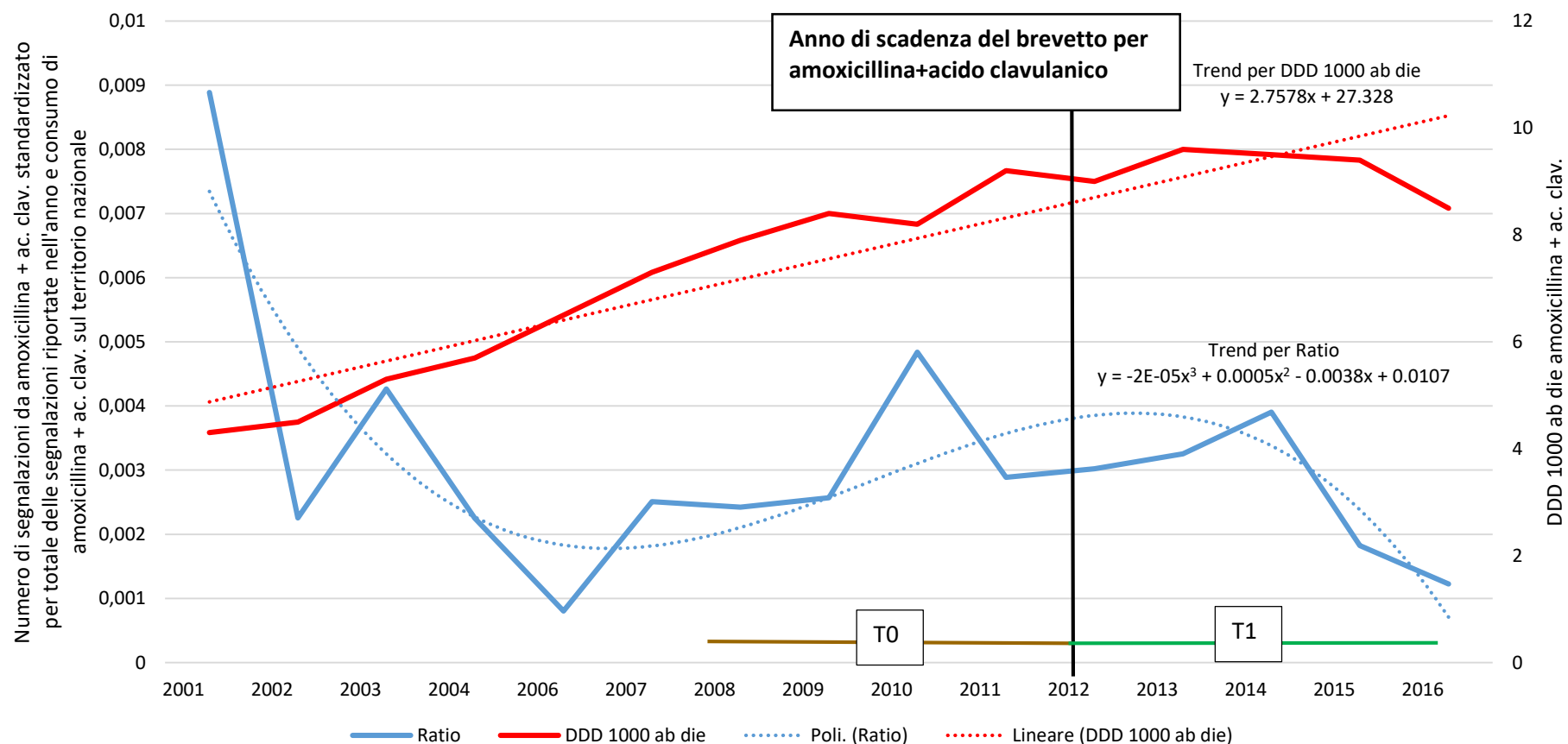


Figura 5 – amoxicillina + acido clavulanico. Correlazione tra le segnalazioni di sospette reazioni avverse da amoxicillina + acido clavulanico e DDD 1000 ab die da amoxicillina + acido clavulanico sul territorio nazionale. Il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa da amoxicillina + acido clavulanico è stato standardizzato per il totale delle segnalazioni riportate nell'anno nel sistema segnalazione spontanea Campano e per le DDD 1000 ab di penicilline + inibitori enzimatici sul territorio nazionale.

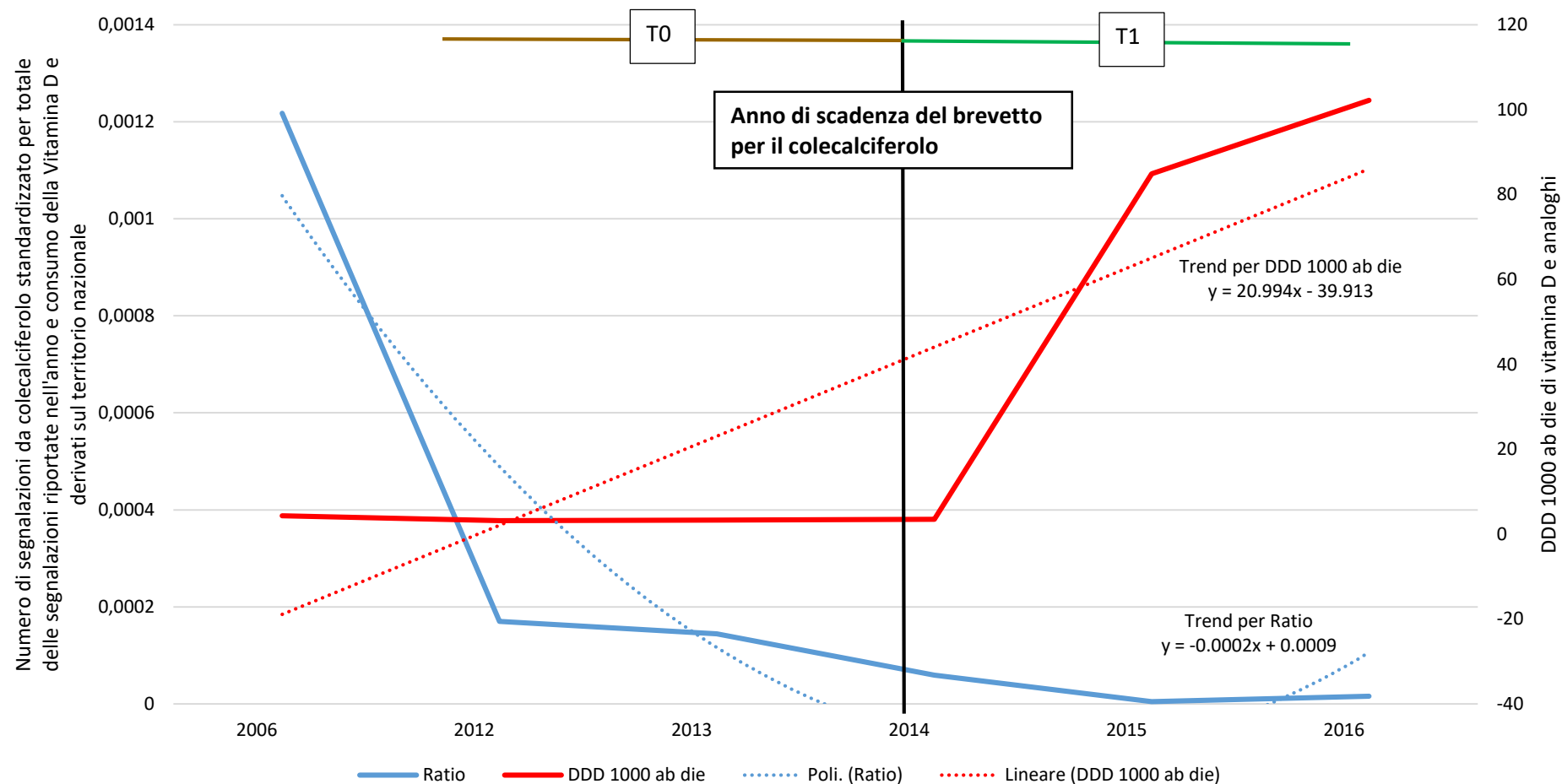


Figura 6 - colecalciferolo. Correlazione tra le segnalazioni di sospette reazioni avverse da colecalciferolo e DDD 1000 ab die da vitamina D e analoghi sul territorio nazionale. Il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa da colecalciferolo è stato standardizzato per il totale delle segnalazioni riportate nell'anno nel sistema segnalazione spontanea Campano e per le DDD 1000 ab die dell'anno di vitamina D e analoghi sul territorio nazionale.

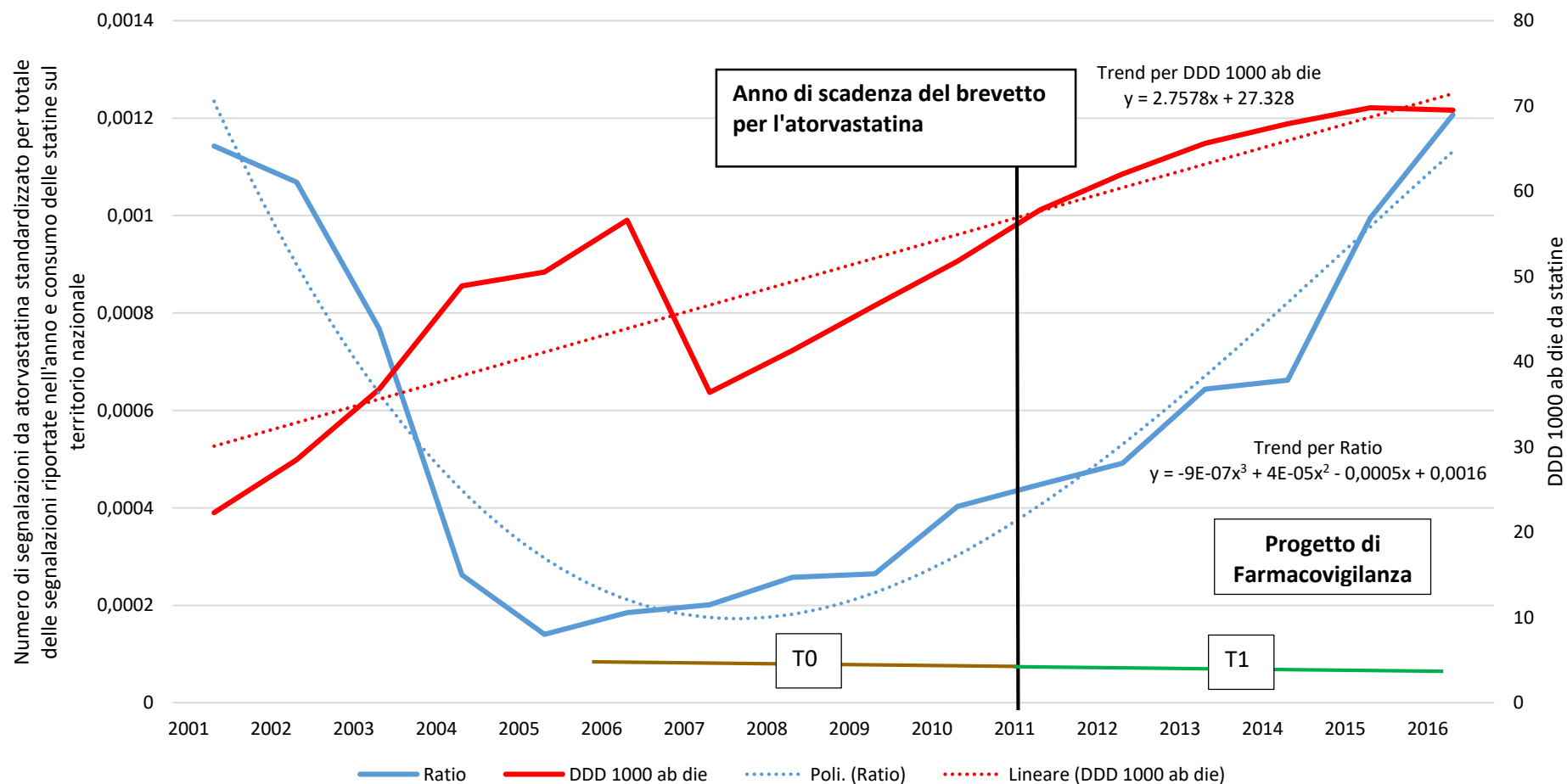


Figura 7 - atorvastatina. Correlazione tra le segnalazioni di sospette reazioni avverse da atorvastatina e DDD 1000 ab die da statine sul territorio nazionale. Il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa da atorvastatina è stato standardizzato per il totale delle segnalazioni riportate nell'anno nel sistema segnalazione spontanea Campano e per le DDD 1000 ab die dell'anno da statine sul territorio nazionale.

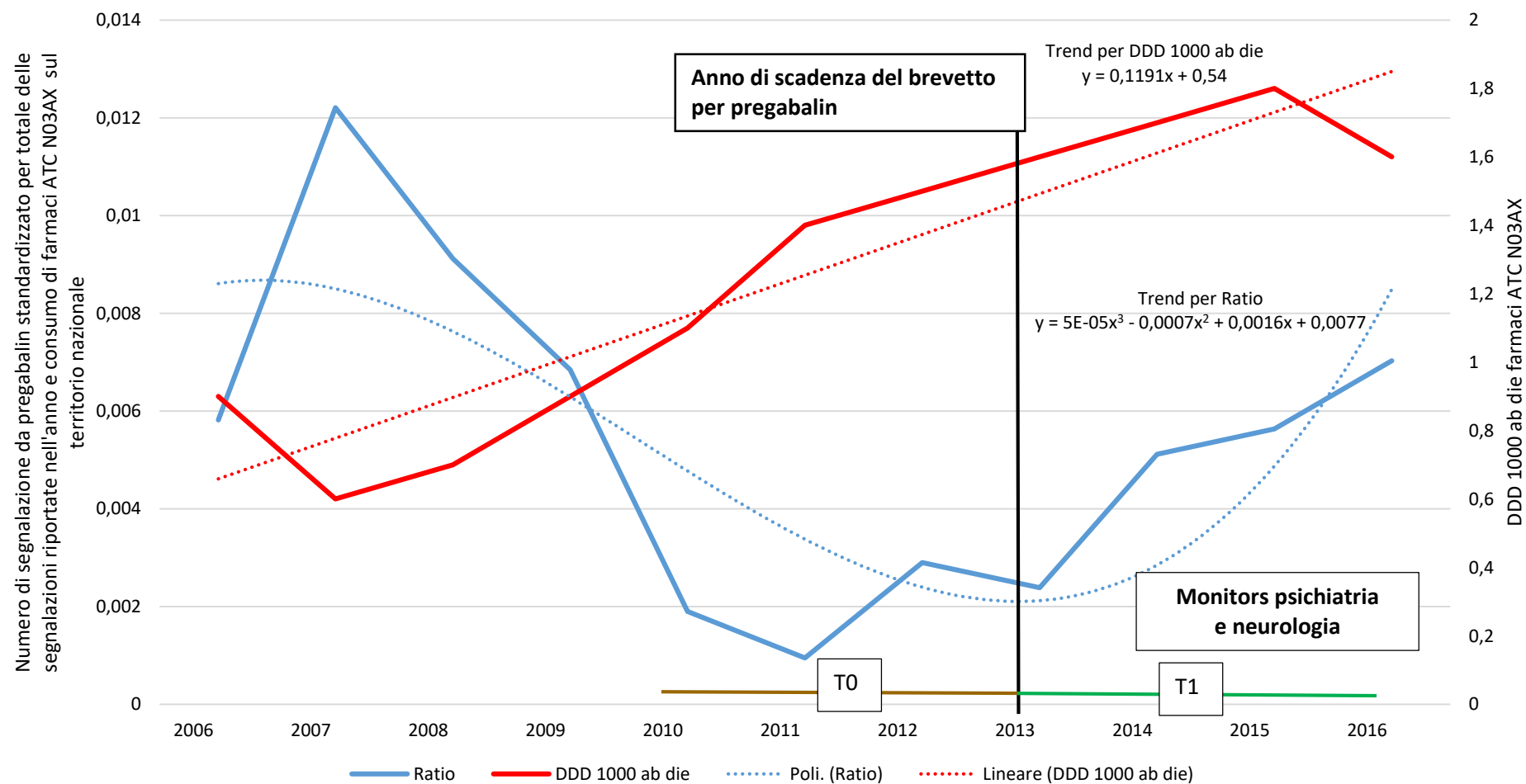


Figura 8 – pregabalin. Correlazione tra le segnalazioni di sospette reazioni avverse da pregabalin e DDD 1000 ab die da farmaci ATC N03AX sul territorio nazionale. Il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa da pregabalin è stato standardizzato per il totale delle segnalazioni riportate nell'anno nel sistema segnalazione spontanea Campano e per le DDD 1000 ab die dei farmaci ATC N03AX sul territorio nazionale.

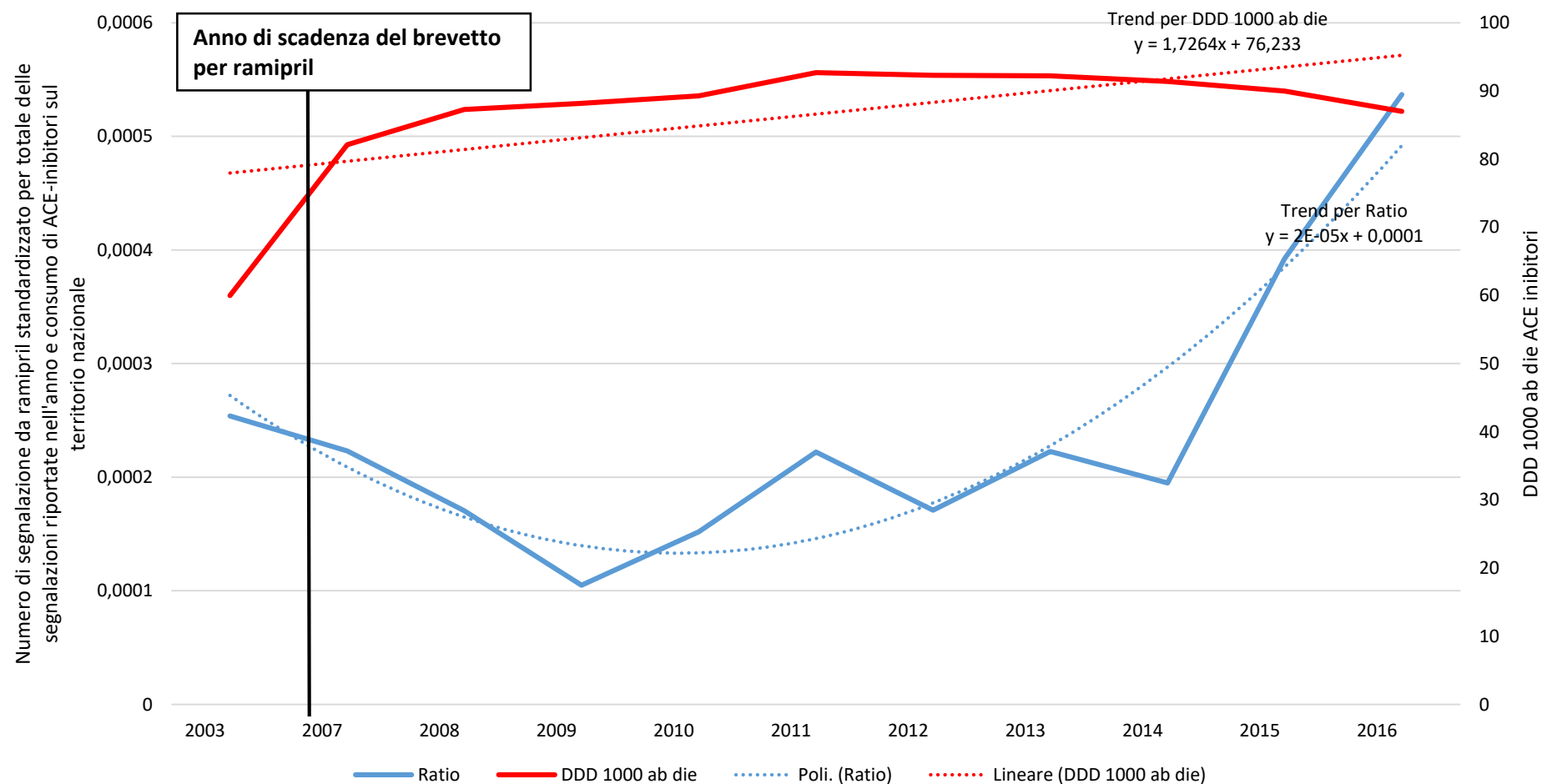


Figura 9 – ramipril. Correlazione tra le segnalazioni di sospette reazioni avverse da ramipril e DDD 1000 ab die da ACE inibitori sul territorio nazionale. Il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa da ramipril è stato standardizzato per il totale delle segnalazioni riportate nell'anno nel sistema segnalazione spontanea Campano e per le DDD 1000 ab die degli ACE inibitori sul territorio nazionale.

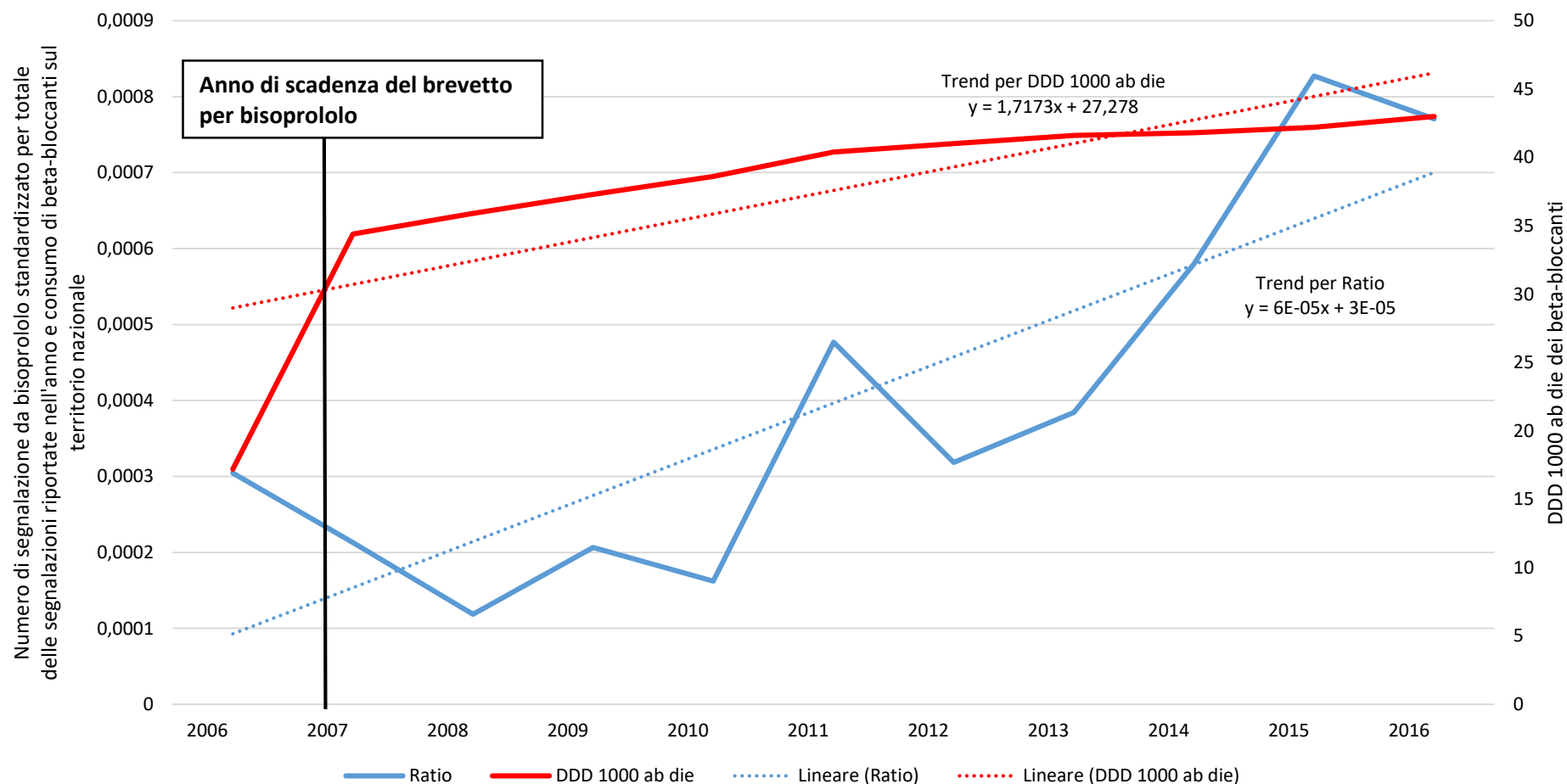


Figura 10 - bisoprololo. Correlazione tra le segnalazioni di sospette reazioni avverse da bisoprololo e DDD 1000 ab die da beta-bloccanti sul territorio nazionale. Il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa da bisoprololo è stato standardizzato per il totale delle segnalazioni riportate nell'anno nel sistema segnalazione spontanea Campano e per le DDD 1000 ab die dell'anno da beta-bloccanti sul territorio nazionale.