

ORIGINAL

Consecuencias clínicas y económicas en pacientes que inician tratamiento con clopidogrel de marca vs. genérico: estudio retrospectivo de vida real



A. Sicras-Mainar^{a,*}, C. Escobar-Cervantes^b, R.M. Micó-Pérez^c y J.L. Llisterri-Caro^d

^a Dirección Científica, HEOR, Real Life Data, Madrid, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Consultorio Fontanars dels Alforins, EAP Ontinyent, Valencia, España

^d Fundación de Investigación SEMERGEN, Madrid, España

Recibido el 30 de marzo de 2019; aceptado el 8 de mayo de 2019

Disponible en Internet el 22 de julio de 2019

PALABRAS CLAVE

Clopidogrel marca;
Clopidogrel genérico;
Tratamiento;
Persistencia;
Costes

Resumen

Objetivo: Evaluar la persistencia al tratamiento y el uso de los recursos y sus costes en sujetos que inician tratamiento con clopidogrel de marca frente a genérico para el síndrome coronario agudo (SCA) y la enfermedad arterial periférica (EAP).

Pacientes y métodos: Estudio observacional-retrospectivo, realizado a partir de los registros médicos de pacientes ≥ 18 años, que iniciaron un nuevo tratamiento con clopidogrel (marca vs. genérico) entre el 1 de abril de 2015 y el 31 de marzo de 2017. Se compararon 4 grupos de estudio y el seguimiento fue de un año. Principales medidas: comorbilidad, persistencia al tratamiento, ratio posesión-medicación (RPM) y uso de recursos y costes. Los resultados se analizaron mediante análisis multivariante, $p < 0,05$.

Resultados: Se compararon 4 grupos: a) SCA: clopidogrel-marca ($n=1.067$) vs. genérico ($n=3.504$); y b) EAP: clopidogrel-marca ($n=425$) vs. genérico ($n=994$). *Para el SCA* (edad media: 69,7 años; 61,4% hombres), con clopidogrel de marca, la persistencia (65,3% vs. 61,0%; $p < 0,001$); *hazard-ratio* ajustado 0,85 y el RPM (89,8% vs. 86,7%; $p=0,045$) fueron superiores al genérico. El promedio/unitario del coste fue menor (2.890 € vs. 3.865 €, $p=0,001$). *Para la EAP* se observaron resultados similares con clopidogrel de marca, la persistencia (64,7% vs. 58,9%; $p=0,039$), *hazard-ratio* ajustado 0,86 y el RPM (88,6% vs. 81,7%; $p=0,013$) fueron superiores al genérico. El promedio/unitario del coste fue menor (2.880 € vs. 3.532 €, $p=0,044$).

Conclusiones: Los pacientes que inician tratamiento con clopidogrel de marca vs. genérico, tanto para el SCA como para la EAP, se asociaron a un mayor grado de adherencia al tratamiento, repercutiendo en unos menores costes sanitarios para el Sistema Nacional de Salud.

© 2019 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antoni.sicras@rlifedata.com (A. Sicras-Mainar).

KEYWORDS

Brand-name
clopidogrel;
Generic clopidogrel;
Treatment;
Persistence;
Costs

Clinical and economic consequences in patients initiating therapy with clopidogrel brand-name vs. generic: A real-life retrospective study

Abstract

Objective: To evaluate the adherence to treatment, resource use, and costs in subjects initiating treatment with brand-name versus generic clopidogrel for acute coronary syndrome (ACS) and peripheral arterial disease (PAD).

Patients and methods: Observational, retrospective study based on the medical records of patients aged ≥ 18 years who initiated treatment with clopidogrel (brand-name vs. generic) between 4 April 2015 and 31 March 2017. Four study groups were compared, and the follow-up was one year. The main measurements were: comorbidity, treatment adherence, medication possession ratio (MPR), resource use, and costs. The results were analysed using multivariate analysis. The level of statistical significance was $P < .05$.

Results: Four groups were compared: a) ACS: brand-name clopidogrel (N = 1,067) vs. generic (N = 3,504), and b) PAD: brand-name clopidogrel (N = 425) vs. generic (N = 994). In the ACS comparison (mean age: 69.7 years, 61.4% male), adherence (65.3% vs. 61.0%, $P < .001$), adjusted hazard ratio 0.85 and MPR (89.8% vs. 86.7%, $P = .045$) were more superior with brand-name clopidogrel than with the generic and with a lower mean cost per unit (€ 2,890 vs. € 3,865, $P = .001$). In the PAD comparison, similar results were observed: persistence (64.7% vs. 58.9%, $P = .039$); adjusted hazard-ratio 0.86 and MPR (88.6% vs. 81.7%; $P = .013$) were more superior with brand-name clopidogrel than for the generic, with a lower mean cost per unit (€ 2,880 vs. € 3,532, $P = .044$).

Conclusions: There was better treatment adherence in patients initiating treatment with brand-name compared with generic clopidogrel for ACS and PAD, resulting in lower health costs for the Spanish National Health System.

© 2019 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de morbilidad en los países desarrollados, ocasionando un incremento en la utilización de los recursos sanitarios¹. La enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica constituyen la manifestación clínica final de un proceso inflamatorio crónico de la pared vascular puesto en marcha por diferentes agentes que causan daño en el endotelio^{2,3}. En prevención secundaria las estrategias de intervención van dirigidas a la estabilización de la placa^{1,4}. En este sentido, la terapia farmacológica constituye una de las bases del tratamiento. El clopidogrel es un profármaco, siendo su metabolito activo el causante de la inhibición irreversible de la agregación plaquetaria, que sucede por la inhibición selectiva de la unión del adenosindifosfato a su receptor plaquetario P2Y₁₂, bloqueando la vía de activación de la glucoproteína IIb/IIIa⁵. El fármaco está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos⁶.

Varios estudios han demostrado que la discontinuación (falta de adherencia) al tratamiento con clopidogrel se sitúa, al año de seguimiento, entre el 50-70%^{7,8}. Por tanto, el incumplimiento terapéutico a largo plazo es uno de los problemas más importantes en la práctica diaria, ya que ocasiona una menor efectividad clínica, una falta de consecución de los objetivos del tratamiento y un posible aumento de los recursos sanitarios⁹. Se han identificado

algunos factores asociados a la falta de adherencia al tratamiento como, por ejemplo: bajos ingresos económicos, edad joven, polimedicación, comorbilidades y/o reacciones adversas⁸. En la terapia farmacológica existen presentaciones de especialidades farmacéuticas de marca y genéricas (EFG). Las EFG son medicamentos con la misma eficacia, seguridad y calidad que el original, y son bioequivalentes a la marca original¹⁰. Revisando la literatura se observan discrepancias entre los argumentos farmacológicos a favor¹¹ y en contra de la prescripción de estos productos¹². Diversos estudios han demostrado que los cambios en la bioaparición de un mismo principio activo (forma, color, tamaño, blíster o cartón) pueden interferir en la adherencia terapéutica de los pacientes¹³, favoreciendo la falta de control de la enfermedad y el riesgo de complicaciones¹⁴. Por otra parte, las evidencias disponibles acerca de la relación entre estas variables son escasas en la vida real, tanto en la literatura internacional como en nuestro entorno sanitario, por lo que la realización de este estudio puede ser de interés. El *objetivo del estudio* fue analizar la persistencia al tratamiento en sujetos con SCA y EAP que se les administra (inicio de la medicación) clopidogrel de marca frente a clopidogrel EFG en situación de práctica clínica habitual. Como objetivos secundarios se determinó el uso de recursos y sus costes asociados durante el periodo de seguimiento y el efecto de la polimedicación (número de principios activos), en la persistencia al tratamiento.

Material y métodos

Diseño y población de estudio

Se efectuó un estudio observacional, multicéntrico y longitudinal (de carácter retrospectivo) realizado a partir de la revisión de los registros médicos (bases de datos informatizadas, con datos disociados). La población de estudio se obtuvo a partir de los registros sanitarios de proveedores de salud de diversos centros de atención primaria y hospitalarios de España (unificados en la base de datos disociada y anonimizada BIG-PAC, de Real Life Data; <http://www.encepp.eu/encepp/search.htm>). Los datos procedieron de diversas historias clínicas informatizadas y de otras bases de datos complementarias de financiación/provisión de servicios públicos, de 7 comunidades autónomas españolas (1,9 millones de pacientes).

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron en el estudio los pacientes que demandaron atención e iniciaron un nuevo tratamiento antiagregante con clopidogrel en monoterapia (marca o EFG) entre el 1 de abril de 2015 y el 31 de marzo de 2017 (periodo de reclutamiento o de selección de pacientes, *fecha índice*), para el tratamiento del SCA y la EAP. Debieron reunir las siguientes características: a) edad ≥ 18 años; b) pacientes activos (≥ 2 registros sanitarios) en la base de datos un mínimo de 12 meses antes de iniciar el estudio; c) estar en el programa de prescripciones crónicas para la obtención de las recetas médicas (con registro constatado de la dosis diaria, el intervalo de tiempo y la duración de cada tratamiento administrado; ≥ 2 recetas durante el periodo de seguimiento); y d) que se pudiera garantizar el seguimiento regular de los pacientes (≥ 2 registros sanitarios en el sistema informático). Fueron excluidos: a) los sujetos trasladados a otros centros, los desplazados o fuera de zona; b) los pacientes institucionalizados permanentemente; c) los que cambiaron de tratamiento (marca vs. EFG y viceversa); d) con enfermedad terminal y/o en diálisis; e) los pacientes que recibieron clopidogrel en doble antiagregación plaquetaria (excepto los pacientes con uso de AAS); f) los que tomaron algún medicamento contraindicado o que podrían tener una potencial interacción con clopidogrel; y g) los pacientes seleccionados que tenían las 2 indicaciones (SCA y EAP).

Grupos de estudio y seguimiento

Se diferenciaron 2 grupos de estudio: a) SCA; y b) EAP, y 2 subgrupos en función del tratamiento inicial, clopidogrel de marca frente a clopidogrel EFG (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATC: B01AC04*)¹⁵, en monoterapia; el periodo de seguimiento, a partir de la fecha índice (reclutamiento) del paciente fue de un año.

Definición del diagnóstico

Los registros de los pacientes con SCA o EAP se obtuvieron a partir de la *Clasificación internacional de enfermedades* (10.^a edición) modificación clínica (CIE-10-MC; códigos

I20.0: angina inestable, I21: infarto agudo de miocardio y/o I70-I73-I74-I77: enfermedades de las arterias). Los criterios seguidos siempre fueron a juicio del médico responsable de la asistencia.

Variables demográficas y comorbilidades

Las variables sociodemográficas y de comorbilidad fueron las siguientes: edad (continua y por rangos) y género, así como los antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo activo, alcoholismo, todos los tipos de fallos orgánicos (cardíaco, hepático y renal), cardiopatía isquémica, ictus, síndrome depresivo y neoplasias malignas. Como variable resumen de la comorbilidad general, para cada paciente atendido se utilizó: a) el índice de comorbilidad de Charlson¹⁶ como una aproximación a la gravedad del paciente; y b) el número de comorbilidades crónicas. Estas variables se obtuvieron al inicio del estudio.

Medicación administrada, adherencia/cumplimiento y persistencia del tratamiento

La información se obtuvo de los registros procedentes de la dispensación farmacológica de medicamentos. La elección del medicamento de marca o EFG a un paciente en concreto fue a criterio del médico (práctica clínica). La *persistencia* o duración del tratamiento entre los principios activos se calculó desde la fecha de inicio hasta la fecha de discontinuación (en días). La fecha de inicio fue la de inicio del tratamiento con clopidogrel, mientras que la fecha de discontinuación fue la que sucedió primero entre: a) la fecha de finalización del periodo de seguimiento (un año); b) presencia de una nueva ECV o fallecimiento; c) cambio a otro tratamiento antiagregante/anticoagulante distinto al que motivó su inclusión (excepto doble antiagregación con AAS); y d) interrumpe/abandona la medicación (≥ 60 días sin renovar la medicación). La persistencia al tratamiento se obtuvo a los 6 y 12 meses de seguimiento. El *porcentaje de cumplimiento terapéutico* se calculó en función de la tasa/ratio de posesión del medicamento (RPM). Esta se obtuvo desde la primera a la última dispensación y representó el número de días de medicación dispensada entre el número de días en tratamiento (a partir de la fecha índice). Se realizó una comparativa con las presentaciones de clopidogrel (50 y 28 comprimidos). Además, se obtuvo el número de medicamentos concomitantes (polimedicados, principios activos) y la especialidad médica responsable de la primera prescripción (medicina de familia o especialista hospitalario de referencia).

Uso de recursos y análisis de costes

Se detallaron los costes sanitarios (costes directos) relacionados con la actividad asistencial (visitas médicas, días de hospitalización, urgencias, solicitudes diagnósticas o terapéuticas, prescripción farmacéutica), efectuadas por los profesionales, y los no sanitarios (indirectos) relativos a las pérdidas de productividad laboral (días de incapacidad).

Tabla 1 Detalle de los costes/unitarios y de las pérdidas de productividad laboral (año 2018)

Recursos sanitarios y no sanitarios	Costes unitarios (€)
Visitas médicas	
Atención primaria	23,19
Urgencias	117,53
Hospitalización (un día)	320,90
Atención hospitalaria ^a	92,00
Pruebas complementarias	
Laboratorio	22,30
Radiología	18,50
Otras pruebas ^b	37,12
Medicación	PVP + IVA
Productividad laboral-costes indirectos	
Coste por día no-trabajado	101,21

PVP: precio de venta al público.

Fuente de los recursos sanitarios: contabilidad analítica propia e INE.

Valores expresados en euros.

^a Únicamente en los servicios de neumología, cardiología, endocrinología, vascular y medicina interna.^b Relacionadas con el SCA y EAP.

El coste fue expresado en coste medio por paciente (promedio/unitario) durante todo el periodo de estudio. Los diferentes conceptos de estudio y su valoración económica se detallan en la [tabla 1](#) (correspondientes al año 2018). Las tarifas se obtuvieron a partir de la contabilidad analítica de los centros, excepto la medicación y los días de baja laboral. Las prescripciones (recetas médicas) se cuantificaron según el precio de venta al público por envase en el momento de la prescripción (según el Bot Plus del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos Oficiales de España). Los días de incapacidad laboral o pérdidas de productividad se consideraron como costes no sanitarios (costes indirectos, según el salario medio interprofesional (fuente: INE)¹⁷. El

uso de los recursos y costes de los pacientes se obtuvieron durante todo el periodo de seguimiento.

Confidencialidad de la información/aspectos éticos

Se respetó la confidencialidad de los registros (anónimos y disociados) según la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal. El estudio fue clasificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (EPA-OD).

Análisis estadístico

Los criterios de búsqueda en la base de datos fueron a partir de sentencias informáticas (SQL script). Se efectuó un análisis estadístico descriptivo-univariante. Para los datos cualitativos: frecuencias absolutas y relativas. Para los datos cuantitativos: el uso de media, desviación estándar (DE), mediana y percentiles 25 y 75 de la distribución (amplitud intercuartílica). Los intervalos de confianza (IC) del 95% para la estimación de parámetros se basaron en el número total de sujetos con valores no perdidos. Se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la medida de la persistencia al tratamiento se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (procedimiento: log-rank test). En el análisis bivalente se utilizaron las pruebas de ANOVA, Chi al cuadrado y correlación lineal de Pearson. Los modelos multivariantes utilizados fueron los siguientes: a) análisis de la covarianza (ANCOVA; procedimiento: estimación de medias marginales; ajuste de Bonferroni) para la corrección del coste; b) regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar las variables asociadas a la persistencia del tratamiento; y c) regresión logística, para obtener las variables asociadas a la persistencia al tratamiento. Las covariables incluidas fueron: el género, la edad, la comorbilidad general, el RPM, el número medicamentos administrados y el tiempo desde el diagnóstico. Se utilizó el programa SPSSWIN versión 23, estableciéndose una significación estadística para valores de $p < 0,05$.

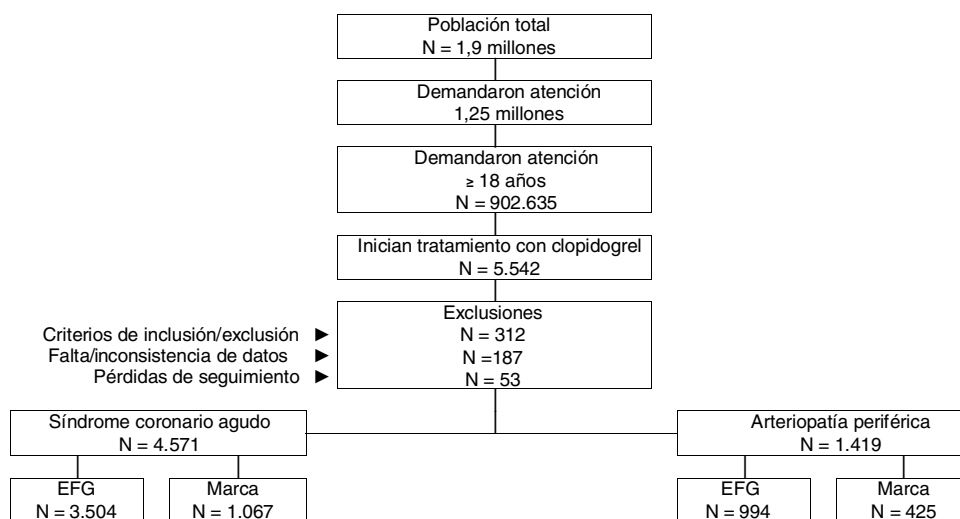


Figura 1 Esquema general del estudio.
EFG: especialidad farmacéutica genérica.

Tabla 2 Características basales (demográficas y morbilidad) de la serie estudiada por grupos de estudio

Grupos	Síndrome coronario agudo				Arteriopatía periférica			
Subgrupos de estudio	EFG	Marca	Total	p	EFG	Marca	Total	p
Número de pacientes, %	N = 3.504 (76,7%)	N = 1.067 (23,3%)	N = 4.571 (100%)		N = 994 (70,0%)	N = 425 (30,0%)	N = 1.419 (100%)	
<i>Características sociodemográficas</i>								
Promedio de edad, años	69,7 (11,2)	69,7 (11,4)	69,7 (11,2)	0,921	66,2 (12,2)	66,1 (12,3)	66,1 (12,2)	0,878
Rangos: 18-44 años	2,8	1,7	2,5		3,7	3,8	3,7	
45 – 64 años	31,5	34,8	32,3		39,2	38,8	39,1	
65-74 años	25,5	25,5	25,5		22,8	24,7	23,4	
≥ 75 años	40,2	38,1	39,7	0,059	34,2	32,7	33,8	0,883
Género (hombres)	61,1	62,6	61,4	0,320	73,0	73,4	73,2	0,884
<i>Comorbilidad general</i>								
Promedio de diagnósticos	6,5 (3,3)	6,4 (3,2)	6,5 (3,3)	0,159	6,2 (3,1)	6,5 (3,6)	6,3 (3,3)	0,095
Índice de Charlson	0,7 (0,9)	0,7 (1,0)	0,7 (0,9)	0,752	0,7 (1,0)	0,7 (1,0)	0,7 (1,0)	0,556
0	47,5	53,8	48,9		58,2	51,3	56,2	
1	37,8	29,5	35,9		25,3	30,8	26,9	
2	11,3	12,6	11,6		11,4	14,4	12,3	
3+	3,4	4,1	3,6	0,055	5,1	3,5	4,7	0,037
<i>Comorbilidades asociadas</i>								
Hipertensión arterial	49,6	50,8	49,9	0,484	51,6	51,8	51,7	0,957
Diabetes mellitus	22,8	23,1	22,9	0,879	22,1	22,6	22,3	0,850
Dislipidemia	78,7	75,9	78,0	0,059	77,3	76,9	77,2	0,895
Obesidad	19,5	18,3	19,2	0,366	19,0	19,3	19,1	0,902
Fumadores activos	23,5	23,2	23,5	0,839	22,9	23,1	23,0	0,960
Cardiopatía isquémica	2,4	3,0	2,6	0,299	2,3	2,8	2,5	0,571
Accidente vasculocerebral	4,3	4,1	4,2	0,824	3,2	2,6	3,0	0,525
Asma	4,7	5,0	4,7	0,700	5,0	4,7	4,9	0,796
EPOC	7,2	7,5	7,3	0,760	6,8	6,1	6,6	0,616
Demencias (todos los tipos)	2,5	2,2	2,5	0,592	2,6	2,1	2,5%	0,580
Síndrome depresivo	10,9	11,4	11,0	0,324	12,4	11,6	12,2%	0,744
Neoplasias malignas	9,6	9,0	9,4	0,581	8,9	8,9	8,9%	0,957

EFG: especialidades farmacéuticas genéricas; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; p: significación estadística. Valores expresados en porcentaje o media (desviación estándar)

Resultados

De una selección inicial de 902.635 sujetos ≥ 18 años asignados a los centros, se reclutaron 5.990 pacientes que reunían los criterios de selección para ser incluidos en el estudio (fig. 1). Se compararon los pacientes en tratamiento de marca o EFG en los 4 grupos de estudio: a) clopidogrel de marca (n = 1.067; 23,3%) vs. EFG (n = 3.504; 76,7%) para el SCA; y b) clopidogrel de marca (n = 425; 30,0%) vs. EFG (n = 994; 70,0%) para la EAP. En la tabla 2 se muestran las características basales de la serie estudiada según los grupos de estudio. En el SCA la media de edad fue de 69,7 (DE: 11,2) años y el 61,4% fueron hombres. Del conjunto de pacientes el 49,9% presentó hipertensión arterial, el 78,0%

dislipidemia y el 22,9% diabetes. En la EAP la media de edad fue de 66,1 (DE: 12,2) años y el 73,2% fueron hombres. Del conjunto de pacientes el 77,2% tuvo dislipidemia, el 51,7% tenía hipertensión arterial y el 22,3% diabetes. Hubo una aceptable comparabilidad entre los grupos de marca vs. EFG tanto para el SCA como para la EAP.

La persistencia al tratamiento y la RPM por grupos de estudio se detallan en la tabla 3. Para el SCA, con clopidogrel de marca, la duración media del tratamiento (8,4 vs. 7,5 meses; $p < 0,001$), el RPM (89,8% vs. 86,7%; $p = 0,045$) y la persistencia a los 12 meses (65,3% vs. 61,0%; $p < 0,001$) fue superior a la del EFG. La *hazard ratio* relativa a la marca fue del 0,85 (IC del 95%: 0,76-0,96, $p = 0,025$). Para la EAP se observaron resultados similares. Con clopidogrel

Tabla 3 Persistencia al tratamiento, ratio de posesión de la medicación y fallecimientos por grupos de estudio

Grupos	Síndrome coronario agudo				Arteriopatía periférica			
	EFG N = 3.504 (76,7%)	Marca N = 1.067 (23,3%)	Total N = 4.571 (100%)	p	EFG N = 994 (70,0%)	Marca N = 425 (30,0%)	Total N = 1.419 (100%)	p
<i>Tiempo desde el diagnóstico, años</i>	0,2 (0,5)	0,2 (0,4)	0,2 (0,5)	0,883	0,2 (0,5)	0,2 (0,4)	0,2 (0,5)	0,887
Mediana (P25-P75)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)		0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)	
<i>Posesión del tratamiento, meses</i>	6,5 (4,2)	7,5 (4,3)	6,7 (4,2)	< 0,001	5,7 (4,3)	7,3 (4,3)	6,2 (4,3)	< 0,001
Mediana (P25-P75)	6,0 (5,0-7,0)	7,0 (6,0-8,0)	6,0 (5,0-7,5)		6,0 (5,0-7,0)	7,0 (6,0-8,0)	6,0 (5,0-7,5)	
<i>Duración del tratamiento, meses</i>	7,5 (4,5)	8,4 (5,1)	7,7 (4,6)	< 0,001	7,1 (4,5)	8,3 (5,2)	7,4 (4,8)	< 0,001
Mediana (P25-P75)	7,0 (6,0-8,0)	8,0 (7,0-9,0)	7,0 (6,0-8,5)		7,0 (6,0-8,0)	8,0 (7,0-9,0)	7,0 (6,0-8,5)	
<i>Ratio de posesión del medicamento</i>								
Promedio	86,7	89,8	87,4	0,045	81,7	88,6	83,7	0,013
IC del 95%	85,2-88,2	88,1-91,5	86,0-88,8		79,7-83,7	86,4-90,8	81,9-85,5	
<i>Persistencia al tratamiento^a</i>								
6 meses	80,5	83,8	81,3	0,015	79,4	84,0	80,8	0,043
Hazard ratio relativo a la marca**		0,81 (0,72-0,93)		0,019		0,75 (0,67-0,84)		0,042
12 meses	61,0	65,3	62,0	0,011	58,9	64,7	60,6	0,039
Hazard ratio relativo a la marca**		0,85 (0,76 - 0,96)		0,025		0,86 (0,79-0,97)		0,033
<i>Fallecimiento, todas las causas</i>	6,1	5,9	6,0	0,390	6,3	5,4	6,1	0,780
<i>Medicación concomitante (promedio)</i>	5,7 (1,0)	5,6 (1,2)	5,7 (1,1)	0,385	5,1 (1,0)	5,2 (1,0)	5,1 (1,0)	0,554
Antihipertensivos	89,6	90,8	89,9	0,879	51,6	51,8	51,7	0,957
Agentes que reducen los lípidos	88,7	85,9	88,0	0,558	77,3	76,9	77,2	0,895
Antiácidos, fármacos anti-úlceras	82,8	83,1	82,9	0,867	85,8	84,1	88,6	0,888
Bloqueadores beta	69,5	68,3	69,2	0,776	50,0	52,1	50,2	0,837
Analgésicos	60,5	61,3	60,7	0,657	75,3	74,9	75,2	0,895
Sedantes-ansiolíticos	45,3	44,8	45,5	0,788	51,6	51,8	51,7	0,957
Otros medicamentos	50,4	50,5	50,4	0,892	52,9	53,1	53,0	0,960

EFG: especialidades farmacéuticas genéricas; IC: intervalos de confianza; p: significación estadística; P: percentil.

Valores expresados en porcentaje o media (DE: desviación estándar). Medicamento de referencia: clopidogrel de marca.

^a Regresión de riesgos proporcionales de Cox (corregido por covariables).

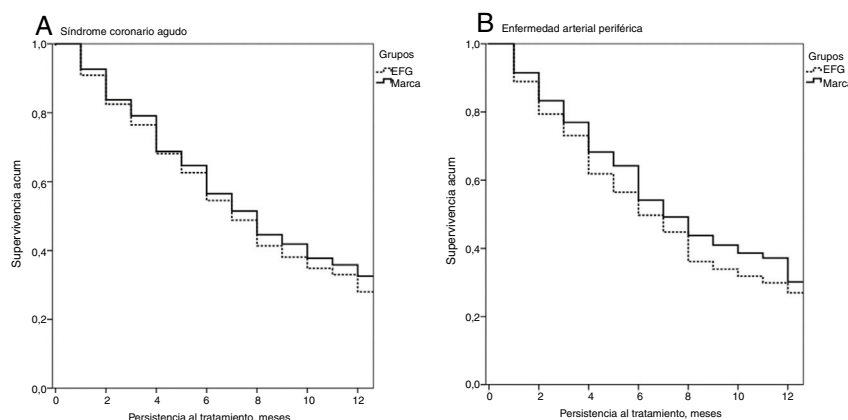


Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier de persistencia y probabilidad acumulada de permanecer con el tratamiento a los 12 meses de seguimiento.

Curvas de Kaplan-Meier: procedimiento de Log Rank (Mantel-Cox).

A. Mediana de tiempo: 7,0 y 8,0 meses, respectivamente. Comparación por pares: Chi-cuadrado = 145,923; $p < 0,001$.

B. Mediana de tiempo: 6,0 y 7,0 meses, respectivamente. Comparación por pares: Chi-cuadrado = 57,764; $p < 0,001$.

de marca la duración media del tratamiento (8,3 vs. 7,1 meses; $p < 0,001$), el RPM (88,6% vs. 81,7%; $p = 0,013$) y la persistencia a los 12 meses (64,7% vs. 58,9%; $p = 0,039$) fue superior a la del EFG. La *hazard ratio* relativa a la marca fue del 0,86 (IC del 95%: 0,79-0,97; $p = 0,033$). En la [figura 2](#) se detallan las curvas de Kaplan-Meier de persistencia al tratamiento tanto para el SCA (A) como la EAP (B), en las que se observa que la persistencia (mediana de tiempo en meses) fue significativamente superior para la marca en comparación con EFG (SCA: 8,0 y 7,0 meses, $p < 0,001$; EAP: 7,0 y 6,0 meses; $p < 0,001$; respectivamente). En la [tabla 3](#) también se describe la medicación concomitante administrada a los pacientes durante el periodo de seguimiento por grupos de estudio. En el SCA y la EAP el promedio de medicamentos por paciente/año fue similar (5,7 vs. 5,6 medicamentos/año, $p = 0,385$; 5,1 vs. 5,2 medicamentos/año, $p = 0,554$), respectivamente. El consumo de antihipertensivos, agentes que reducen los lípidos, antiácidos, bloqueadores beta, analgésicos, sedantes/ansiolíticos y otros medicamentos fue equivalente entre los de marca y EFG en los 2 grupos de estudio (SCA y EAP).

En la [tabla 4](#) se muestra la comparación de marca vs. EFG en el uso de recursos y costes por los diferentes grupos de estudio (SCA y EAP). Para el SCA, el coste total ($n = 4.571$) ascendió a 16,5 millones de euros, de los cuales el 85,0% correspondieron a costes sanitarios (directos) y el 15,0% a costes no sanitarios (pérdidas de productividad). Los sujetos en tratamiento con clopidogrel de marca vs. EFG utilizaron menos recursos sanitarios, específicamente en visitas en atención primaria (13,9 vs. 16,6; $p < 0,001$), visitas en atención hospitalaria (2,4 vs. 3,4; $p < 0,001$) y días de incapacidad laboral (4,2 vs. 5,7; $p = 0,022$). El promedio/unitario del coste total anual de los sujetos en tratamiento con clopidogrel de marca vs. EFG corregido por covariables (ANCOVA) fue menor (2.890€ vs. 3.865€, $p = 0,001$; diferencia: -975€), respectivamente. Estas diferencias se mantuvieron para el coste sanitario (2.491€ vs. 3.243€, $p = 0,002$; diferencia: -752€) y las pérdidas de productividad laboral (399€ vs. 622€, $p = 0,003$; diferencia: -223€). En cuanto a la EAP el coste total ($n = 1.419$)

ascendió a 5,0 millones de euros, de los cuales el 69,5% correspondieron a costes sanitarios (directos) y el 30,5% a costes no sanitarios (pérdidas de productividad). Los sujetos en tratamiento con clopidogrel de marca vs. EFG utilizaron menos recursos sanitarios en visitas en atención primaria (14,0 vs. 16,0; $p < 0,001$) y visitas en atención hospitalaria (2,2 vs. 3,2; $p < 0,001$). Los días de incapacidad laboral (4,7 vs. 5,7; $p = 0,495$) no mostraron diferencias concluyentes. El promedio/unitario del coste total anual de los sujetos en tratamiento con clopidogrel de marca vs. EFG corregido por covariables (ANCOVA) fue menor (2.880€ vs. 3.532€, $p = 0,044$; diferencia: -652€), respectivamente. Estas diferencias se mantuvieron para el coste sanitario (2.371€ vs. 3.035€, $p = 0,019$; diferencia: -664€).

Las *especialidades médicas* que mayoritariamente iniciaron la prescripción de clopidogrel en el SCA fueron: 64,5% cardiología, 27,5% medicina de familia y 6,1% medicina interna, mientras que en la EAP fueron: 46,5% medicina de familia, 39,4% angiología/vascular, 5,1% neurología y 4,0% medicina interna. No hubo discrepancias destacables entre marcas vs. EFG. Los medicamentos de marca fueron sensiblemente más prescritos por los médicos hospitalarios, 56,7%. Las *presentaciones de 50 comprimidos* mejoraron la persistencia al tratamiento en todos los subgrupos estudiados, siendo la marca superior al EFG (EFG vs. marca: SCA [67,1 vs. 62,6%, $p = 0,023$]; y EAP [65,9 vs. 59,8%, $p = 0,031$], respectivamente). Mientras que, en *presentaciones de 28 comprimidos* (aunque sensiblemente inferiores en su conjunto), se observó que la marca también fue superior al EFG (SCA: 64,4% vs. 60,2%, $p = 0,022$; EAP: 64,1% vs. 58,4%; $p = 0,039$).

Cabe destacar que, el promedio de cambios de «marca» (diferentes marcas comerciales en EFG durante el periodo de seguimiento) en la dispensación de clopidogrel EFG fue de 2,5 (DE: 1,3); con resultados similares entre el SCA y la EAP. En el modelo logístico del SCA la *persistencia al tratamiento* se asoció a las mujeres OR = 1,3 (IC: 1,1-1,6), al uso de clopidogrel de marca OR = 1,2 (IC: 1,1-1,3), a las presentaciones de 50 comprimidos, OR = 1,2 (IC: 1,0-1,3) y a la edad, OR = 1,1 (IC: 1,0-1,2); $p < 0,001$. Mientras que, en la

Tabla 4 Uso de recursos y costes asociados (en euros) por grupos de estudio

Grupos	Síndrome coronario agudo				Arteriopatía periférica			
	EFG	Marca	Total	p	EFG	Marca	Total	p
Número de pacientes, %	N = 3.504 (76,7%)	N = 1.067 (23,3%)	N = 4.571 (100%)		N = 994 (70,0%)	N = 425 (30,0%)	N = 1.419 (100%)	
Uso de recursos								
Visitas médicas, atención primaria	16,6 (7,6)	13,9 (7,7)	16,0 (7,7)	< 0,001	16,0 (7,5)	14,0 (7,6)	15,4 (7,6)	< 0,001
Pruebas de laboratorio	4,7 (2,9)	4,3 (2,8)	4,6 (2,9)	< 0,001	5,6 (3,3)	4,1 (2,9)	5,1 (3,2)	< 0,001
Radiología convencional	3,0 (2,2)	2,5 (2,1)	2,9 (2,2)	< 0,001	3,0 (2)	2,1 (1,9)	2,7 (2,0)	< 0,001
Pruebas complementarias	4,3 (1,2)	3,6 (1,3)	4,2 (1,3)	< 0,001	4,2 (1,2)	3,1 (1,3)	3,9 (1,3)	< 0,001
Días de hospitalización	1,8 (5,8)	1,0 (3,8)	1,6 (5,4)	< 0,001	1,9 (11,9)	0,8 (2,7)	1,6 (10,1)	0,070
Visitas médicas, hospitalarias	3,4 (2,5)	2,4 (2,1)	3,1 (2,5)	< 0,001	3,2 (2,7)	2,2 (2,0)	2,9 (2,6)	< 0,001
Urgencias, hospitalarias	2,9 (3,4)	2,2 (3,0)	2,8 (3,4)	< 0,001	2,5 (3,0)	1,9 (2,5)	2,3 (2,8)	< 0,001
Días de incapacidad laboral	5,7 (20,4)	4,2 (16,3)	5,4 (19,5)	0,022	5,7 (27,4)	4,7 (15,6)	5,4 (24,5)	0,495
Costes brutos								
Costes sanitarios	3.209 (2.800)	2.587 (1.837)	3.064 (2.621)	< 0,001	3.101 (3.203)	2.464 (1.531)	2.910 (3.443)	0,013
Costes en atención primaria	1.872 (752)	1.761 (716)	1.846 (745)	< 0,001	1.793 (752)	1.747 (765)	1.779 (756)	0,294
Visitas médicas	382 (176)	319 (177)	367 (178)	< 0,001	369 (172)	322 (175)	355 (174)	< 0,001
Pruebas de laboratorio	88 (55)	81 (53)	89 (55)	< 0,001	107 (62)	78 (54)	98 (62)	< 0,001
Radiología convencional	54 (39)	46 (39)	52 (39)	< 0,001	54 (36)	39 (35)	49 (37)	< 0,001
Pruebas complementarias	164 (46)	138 (50)	158 (48)	< 0,001	161 (45)	118 (48)	148 (50)	< 0,001
Medicación	1.182 (669)	1.177 (646)	1.181 (664)	0,819	1.103 (672)	1.191 (689)	1.130 (678)	0,026
Costes en atención hospitalaria	1.337 (2.627)	826 (1.645)	1.218 (2.443)	< 0,001	1.308 (2.114)	717 (1.182)	1.131 (2.337)	0,019
Días de hospitalización	763 (2.440)	405 (1.612)	679 (2.279)	< 0,001	792 (3.996)	347 (1.140)	658 (3.232)	0,070
Visitas médicas	229 (173)	162 (146)	214 (170)	< 0,001	216 (186)	152 (134)	197 (175)	< 0,001
Urgencias	345 (405)	259 (357)	325 (396)	< 0,001	300 (351)	219 (291)	275 (336)	< 0,001
Costes no sanitarios (productividad)	578 (2.059)	420 (1.646)	541 (1.971)	0,022	575 (2.769)	477 (1.578)	545 (2.473)	0,495
Costes totales	3.787 (3.546)	3.007 (2.598)	3.605 (3.365)	< 0,001	3.675 (3.707)	2.941 (2.242)	3.455 (3.755)	0,028
Costes corregidos ^a			Diferencia ^b				Diferencia	
Costes sanitarios	3.243	2.491	-752	0,002	3.035	2.371	-664	0,019
IC del 95%	3.153-3.333	2.326 - 2.657			2.732 - 3.338	1.905-2.838		
Costes no sanitarios (productividad)	622	399	-223	0,003	497	509	12	0,889
IC del 95%	551-693	268-530			324-671	241-776		
Costes totales	3.865	2.890	-975	0,001	3.532	2.880	-652	0,044
IC del 95%	3.747-3.983	2.674-3.108			3.135-3.931	2.268-3.493		

Valores expresados en media (DE: desviación estándar).

EFG: especialidades farmacéuticas genéricas; IC: intervalos de confianza; p: significación estadística.

^a Corregido por covariables (modelo de ANCOVA: los contrastes se basan en comparaciones por pares, linealmente independientes, entre las medias marginales estimadas.^b Diferencia: marca frente a EFG.

EAP se asoció a clopidogrel de marca, OR = 1,4 (IC: 1,2-1,7), a las mujeres, OR = 1,3 (IC: 1,1-1,5) y a la edad, OR = 1,1 (IC: 1,0 - 1,3); $p < 0,01$.

Discusión

Los resultados del estudio ponen de manifiesto que los pacientes que inician tratamiento con clopidogrel de marca en comparación con EFG se asocian a una mayor adherencia al tratamiento, tanto en términos de posesión de la medicación como de persistencia, repercutiendo en un menor uso de recursos y costes sanitarios para el Sistema Nacional de Salud. No obstante, cabe destacar la falta de estudios observacionales en condiciones de vida real en la bibliografía, circunstancia que dificulta la comparación de los resultados, pero que, por otra parte, realza la singularidad de este estudio.

Cabe destacar que en las EFG respecto a la marca pueden existir diferencias en la composición de los excipientes y en su apariencia externa, circunstancia que puede repercutir en problemas de bioapariencia¹³. En nuestro país la entrada al mercado de estos fármacos ha contribuido a una reducción del gasto farmacéutico en la sanidad pública; aunque en la actualidad tanto los medicamentos genéricos (EFG) como los de marca presentan el mismo coste de adquisición debido a la existencia de un sistema de precios de referencia⁹.

Revisando la literatura algunos autores describen un perfil similar de eficacia y seguridad al comparar formulaciones de clopidogrel de marca vs. EFG. En este sentido, Ko¹⁶ concluye que el riesgo de muerte y la recurrencia de hospitalización por SCA fue similar después de la prescripción de clopidogrel (EFG vs. marca), circunstancia que posibilitaría un potencial ahorro en el coste de la medicación. Seo¹⁷, al comparar clopidogrel EFG vs. marca en pacientes con SCA programados para angiografía coronaria observó (seguimiento de un mes) una tasa equivalente de muerte, infarto de miocardio, revascularización de la lesión, trombosis o sangrado mayor. Khosravi¹⁸, en pacientes con angina crónica estable programados para intervención coronaria percutánea (stent), observó a los 6 meses de seguimiento una tasa parecida de ECV mayores. Otros autores encuentran discrepancias en el uso de clopidogrel de marca vs. EFG. Así, Jeong¹⁹ y Syvolap²⁰ describen diferencias en la inhibición de la agregación plaquetaria después del implante de un stent coronario, por lo que recomiendan una cierta precaución en la prescripción de clopidogrel genérico. Kovacic²¹ observa una elevación inesperada en la incidencia de trombosis con el uso de clopidogrel genérico, por lo que los autores sugieren una estrecha vigilancia a los pacientes que reciben clopidogrel EFG. Sin embargo, en consonancia con los datos expuestos, las revisiones sistemáticas efectuadas por otros autores²² concluyen que la evidencia disponible es limitada, puesto que hay pocos estudios útiles sobre la eficacia clínica y la seguridad de estas formulaciones genéricas de clopidogrel en pacientes con ECV.

En nuestro estudio, al finalizar el periodo de seguimiento, los pacientes en tratamiento con clopidogrel de marca vs. EFG para el SCA se asociaron a una mayor persistencia (65,3% vs. 61,0%) y RPM (89,8% vs. 86,7%). Resultados similares se reportaron con la EAP (persistencia: 64,7% vs. 58,9%; RPM: 88,6% vs. 81,7%). Revisando la literatura de forma general

Duru²³ observó una persistencia anual al tratamiento con clopidogrel entre el 48-55% para el SCA. Nuestros resultados son ligeramente superiores a los reportados, aunque siguen siendo bajos. Esta circunstancia podría explicarse por varias razones: a) el método de medida de la persistencia/RPM; b) es un estudio más reciente; c) son pacientes que demandaron atención (acuden regularmente a los controles); y/o d) están sujetos a un seguimiento específico por parte de enfermería. Nuestros resultados son consistentes con estas observaciones, aunque no hemos encontrado ningún estudio similar al nuestro. En este sentido, además de las conocidas razones de incumplimiento, que pueden ser *intencionadas* (factores sociodemográficos, efectos secundarios, precio de los medicamentos, falta de comprensión del tratamiento o del estado de salud, etc.) o *no intencionadas* (olvido de cómo tomar la medicación correctamente, etc.), los resultados del estudio muestran que la administración de un EFG podría considerarse un factor más a tener en cuenta.

En el SCA el promedio de medicamentos fue de 5,7 por paciente/año, mientras que el promedio/unitario del coste de los sujetos en tratamiento con clopidogrel de marca vs. EFG corregido por covariables (ANCOVA) fue menor (2.890 € vs. 3.865 €). En la EAP los resultados fueron similares; 5,1 medicamentos por paciente/año y un menor coste de la marca (2.880 € vs. 3.532 €). Al tratarse de pacientes polimedicados dificulta la medida de asociar el número de medicamentos prescritos con la tasa de persistencia, puesto que no existen importantes variaciones entre marca y EFG. Otro aspecto a tener en cuenta es que existió un mayor número de pacientes con mayor comorbilidad, y por tanto con mayor probabilidad de mortalidad a un año (índice de Charlson) en los sujetos con EAP y tratamiento con EFG; esta circunstancia podría haber influido en un menor número de visitas a AP y al hospital de referencia.

Las guías de práctica clínica reconocen que la adherencia al tratamiento de pacientes con ECV es baja, y que esto podría tener consecuencias graves¹. Facilitar la adherencia al tratamiento debería considerarse como uno de los objetivos en esta población. En este contexto los argumentos a favor y en contra de los medicamentos EFG no están exentos de controversias. A modo de ejemplo, las revisiones efectuadas por Kesselheim²⁴ o Manzoli¹¹ defienden la eficacia clínica similar entre el medicamento de marca y el EFG. Por el contrario, otros autores como Fraeyman²⁵ y Colombo²⁶ recomiendan resaltar el nombre del principio activo en la etiqueta de los envases de los medicamentos EFG y alertan de las consecuencias que puede tener, en la adherencia de los pacientes, cambiar la apariencia del envase cada vez que se dispensa una nueva receta. Nuestros resultados podrían respaldar estas aportaciones. En este sentido, a igualdad de eficacia y bioequivalencia entre el medicamento de marca y el EFG, los hallazgos de este estudio sugieren que los cambios en la *apariencia* del fármaco pueden repercutir en la seguridad del paciente, especialmente en enfermedades crónicas, pacientes mayores y/o polimedicados. La reducción de la variabilidad en la apariencia (imagen del medicamento o similar) entre medicamentos químicamente idénticos podría ayudar a promover la falta de discontinuación del tratamiento y mejorar la adherencia al mismo.

Las posibles limitaciones del estudio inciden en las propias de los estudios retrospectivos, como por ejemplo el

infrarregistro de la enfermedad o la posible variabilidad de los profesionales y de los pacientes al ser un diseño observacional, o incluso al sistema de medida empleado para las principales variables del estudio, o a la posibilidad de la existencia de un sesgo de clasificación. En este aspecto la posible inexactitud de la codificación diagnóstica en cuanto al diagnóstico de SCA o EAP, o la falta de alguna variable que pudiera influir en los resultados finales (nivel socioeconómico de los pacientes, evolución de la dosis farmacológica prescrita, obtención de la medicación concomitante, etc.) deben considerarse como una limitación del estudio. Otra posible limitación se debe a que no se pudo comprobar el cambio/sustitución de clopidogrel de marca vs. EFG (o viceversa) efectuado por la farmacia comunitaria sin que se modifique la receta electrónica. Aunque, a nuestro entender, la principal objeción al estudio fue el sesgo de selección por parte del médico responsable a la hora de iniciar un tratamiento de marca o EFG, puesto que no se realizó de forma aleatoria, como es habitual en situación de vida real.

Las perspectivas futuras se centran en replicar este estudio en otras instituciones sanitarias y en promover estrategias de intervención orientadas a fomentar la adherencia de los pacientes a los tratamientos prescritos por sus médicos. En *conclusión*, los pacientes que iniciaron tratamiento con clopidogrel de marca vs. EFG tanto para el SCA como la EAP se asociaron a un mayor grado de persistencia y adherencia al tratamiento, repercutiendo en unos menores costes sanitarios para el Sistema Nacional de Salud.

Autoría

La concepción y el diseño del manuscrito fueron realizados por A. Sicras, la recogida de los datos y el análisis estadístico por A. Sicras y la interpretación de los datos, redacción, revisión y aprobación del manuscrito remitido por todos los autores.

Financiación

El estudio fue patrocinado por Sanofi Aventis.

Conflicto de intereses

A. Sicras es un consultor independiente en relación con el desarrollo de este manuscrito. J.L. Llisterri ha recibido honorarios por consultoría o ponencias por parte de Gilead, Kern, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Almirall, Bayer y Sanofi. R.M. Micó ha recibido honorarios por consultoría o ponencias por parte de Boehringer, Amgen y Sanofi.

Bibliografía

- Saeed A, Dabhadkar K, Virani SS, Jones PH, Ballantyne CM, Nambi V. Cardiovascular disease prevention: Training opportunities, the challenges, and future directions. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20:35.
- Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease. Part 1: The epidemiology and risk factors. *Circ Res.* 2017;121:677-94.
- Cohen Tervaert JW. Cardiovascular disease due to accelerated atherosclerosis in systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27:33-44.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:e1-64, 115.
- Cui G, Zhang S, Zou J, Chen Y, Chen H. P2Y12 receptor gene polymorphism and the risk of resistance to clopidogrel: A meta-analysis and review of the literature. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26:343-9.
- Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94:317-23.
- Forni Ogna V, Menetrey I, Muller O, Tousset E, Guihard L, Fontana P, et al. Effect of long-term adherence to clopidogrel on the VASP-PRI after elective coronary stent implantation: A randomized controlled study. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82:1486-97.
- Momary KM, Kimble LP. Factors associated with clopidogrel adherence in community-dwelling patients. *J Cardiovasc Nurs.* 2016;31:452-6.
- Sicras-Mainar A, Huerta A, Sánchez D, Navarro-Artieda R. Use of resources and costs associated with non-adherence to inhaled corticosteroid treatment in asthma. *Semerget.* 2018;44:13-22.
- Davit B, Braddy AC, Conner DP, Yu LX. International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: A survey of similarities and differences. *AAPS J.* 2013;15:974-90.
- Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, D'Andrea E, Panic N, Marzuillo C, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:351-68.
- Cessak G, Rokita K, Dąbrowska M, Sejbuk-Rozbicka K, Zaremba A, Mirowska-Guzel D, et al. Therapeutic equivalence of antipsychotics and antidepressants-A systematic review. *Pharmacol Rep.* 2016;68:217-23.
- Lumbreras B, López-Pintor E. Impact of changes in pill appearance in the adherence to angiotensin receptor blockers and in the blood pressure levels: A retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2017;7:e012586.
- Trusell H, Sundell KA. Effects of generic substitution on refill adherence to statin therapy: A nationwide population-based study. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:626.
- Hajizadeh R, Ghaffari S, Ziaee M, Shokouhi B, Separham A, Sarbakhsh P. In vitro inhibition of platelets aggregation with generic form of clopidogrel versus branded in patients with stable angina pectoris. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2017;9:191-5.
- Ko DT, Krumholz HM, Tu JV, Austin PC, Stukel TA, Koh M, et al. Clinical outcomes of plavix and generic clopidogrel for patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018;11:e004194.
- Seo KW, Tahk SJ, Yang HM, Yoon MH, Shin JH, Choi SY, et al. Point-of-care measurements of platelet inhibition after clopidogrel loading in patients with acute coronary syndrome: Comparison of generic and branded clopidogrel bisulfate. *Clin Ther.* 2014;36:1588-94.
- Khosravi AR, Pourmoghadas M, Ostovan M, Mehr GK, Gharipour M, Zakeri H, et al. The impact of generic form of clopidogrel on cardiovascular events in patients with coronary artery stent: Results of the OPCES study. *J Res Med Sci.* 2011;16:640-50.
- Jeong YH, Koh JS, Kang MK, Ahn YJ, Kim IS, Park Y, et al. The impact of generic clopidogrel bisulfate on platelet inhibition

- in patients with coronary artery stents: Results of the ACCEL-GENERIC study. *Korean J Intern Med.* 2010;25:154–61.
20. Syvolap VV, Franskavichene LV, Golukhova EZ, Serebruany VL. Switching from generic to brand clopidogrel in male patients after ST-elevated myocardial infarction. *Cardiology.* 2014;129:103–5.
 21. Kovacic JC, Mehran R, Sweeny J, Li JR, Moreno P, Baber U, et al. Clustering of acute and subacute stent thrombosis related to the introduction of generic clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19:201–8.
 22. Tsoumani ME, Kalantzi KI, Goudevenos IA, Tselepis AD. Clopidogrel generic formulations in the era of new antiplatelets: A systematic review. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12:766–77.
 23. Duru OK, Edgington S, Mangione C, Turk N, Tseng CH, Kimbro L, et al. Association of Medicare Part D low-income cost subsidy program enrollment with increased fill adherence to clopidogrel after coronary stent placement. *Pharmacotherapy.* 2014;34:1230–8.
 24. Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JL, et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: A systematic review and meta-analysis. *Drugs.* 2010;70:605–21.
 25. Fraeyman J, Peeters L, Van Hal G, Beutels P, de Meyer GR, de Loof H. Consumer choice between common generic and brand medicines in a country with a small generic market. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21:288–96.
 26. Colombo GL, Agabiti-Rosei E, Margonato A, Mencacci C, Montecucco CM, Trevisan R, et al. Impact of substitution among generic drugs on persistence and adherence: A retrospective claims data study from 2 Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy. *Atheroscler Suppl.* 2016;21:1–8.