



Utilizzo appropriato dei farmaci equivalenti (comunemente denominati generici) e originatori (=brand) in epilessia: update 2020 della LICE

L'utilizzo dei farmaci generici rappresenta una realtà sempre più diffusa nella pratica clinica. Secondo l'ultimo rapporto AIFA sull'uso dei farmaci in Italia, relativo ai dati del 2017, i farmaci generici hanno rappresentato il 15.2% della spesa ed il 27.7% dei consumi nazionali, confermando il *trend* in crescita da diversi anni (http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2017_AIFA.pdf).

L'importanza crescente di questi farmaci nella gestione di diverse patologie, tra cui l'epilessia, aveva già condotto nel 2005 alla formazione di un Gruppo di Studio attraverso il quale la Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE), valutando le evidenze disponibili su potenziali vantaggi e svantaggi derivanti dall'utilizzo di prodotti generici in questa condizione clinica, aveva espresso la propria valutazione e formulato nel 2006 delle raccomandazioni a riguardo (https://www.lice.it/LICE_ita/lineeguida/pdf/DocumentoLICEgenericiFINALEcorretto.pdf).

A distanza di 14 anni, la LICE ha condotto una nuova revisione delle evidenze disponibili in letteratura per aggiornare la sua posizione in merito all'utilizzo dei farmaci generici in epilessia, discutendo i risultati nel corso di un *workshop* dedicato in occasione del congresso nazionale annuale (Roma, 5-7 Giugno 2019).

1. Farmaci generici: definizione

Il *D.Lgs 323 del 20/6/96* convertito nella legge 8 agosto 1996, n. 425 stabilisce che il Ministro della Sanità (ora l'AIFA) può autorizzare “*l'immissione in commercio, quali generici, di tutti i medicinali prodotti industrialmente, a base di uno o più principi attivi, non protetti da brevetto o dal certificato protettivo complementare, e identificati dalla denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo o, in mancanza, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che siano bioequivalenti rispetto al medicinale di riferimento già autorizzato con la medesima composizione quali-quantitativa in principi attivi, la medesima forma farmaceutica e le medesime indicazioni terapeutiche*”.

Due farmaci sono definiti bioequivalenti quando producono concentrazioni plasmatiche simili del principio attivo, cosicché ci si può attendere che anche gli effetti clinici da essi prodotti siano simili (McLachlan et al., 2007). La bioequivalenza deve essere dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità (*D.Lgs 219/2006, art.10, c. 5*); in tali studi, viene confrontato il valore medio ed i suoi limiti di confidenza di alcuni parametri farmacocinetici [concentrazione di picco (C_{max}),

tempo di picco (T_{max}) e area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC)] ottenuti dalla misurazione delle concentrazioni ematiche del farmaco in un gruppo di volontari sani ai quali viene somministrata, in due periodi successivi (*cross-over*), una singola dose (o dosi ripetute) dei due prodotti a confronto, a digiuno o dopo pasto standardizzato (quando la cinetica del farmaco è modificata dal cibo). Affinché il prodotto venga considerato bioequivalente, i limiti di confidenza al 90% dei parametri confrontati devono ricadere nell'intervallo tra l'80% e il 125% rispetto al prodotto originatore. Pertanto, il quesito riguarda la performance farmaceutica e non la risposta clinica. Inoltre, tale regolamentazione comporta che le differenze tra *brand* e generico normalmente non superino il 10% in media come evidenziato da alcuni studi che sottolineano come i parametri farmacocinetici siano in genere molto vicini a quelli del prodotto originatore (Pearce et al., 2004). Una variabilità inferiore al 10% è relativamente modesta, se si considera che esistono variazioni dei parametri farmacocinetici non solo interindividuali ma anche nell'ambito dello stesso paziente in condizioni differenti (vedi sotto) e tra lotti di produzione diversi (per data o stabilimento produttivo) dei farmaci (sia *brand* che generici). Tuttavia, la variazione teoricamente osservabile tra un prodotto generico ed un altro generico nelle curve concentrazione/tempo potrebbe raggiungere il 45% (*biocreep*), sebbene questa possibilità non sia supportata dai dati reali, come dimostrato da alcuni studi descritti in seguito. Inoltre, il passaggio da generico a generico non garantisce il rispetto della normativa che *di fatto* tutela soltanto il passaggio da *brand* a generico e vice versa.

2. Variabilità intraindividuale

Uno studio condotto da Contin e colleghi (2016) su una popolazione di pazienti affetti da epilessia di età maggiore o uguale a 18 anni ha confrontato le variazioni intraindividuali delle concentrazioni plasmatiche di lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV) e topiramato (TPM) in seguito a *switch* verso equivalente/generico con quelle di un regime terapeutico stabile con il prodotto *brand*.

L'*outcome* principale era rappresentato dalla percentuale di pazienti che, dopo il passaggio dalla formulazione *brand* al generico, ha mostrato una variazione superiore al $\pm 20\%$ delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci antiepilettici (FAE) rispetto alla percentuale di pazienti nel gruppo controllo che, in trattamento stabile con il *brand*, ha mostrato variazioni delle concentrazioni plasmatiche di FAE della stessa entità su ripetuti test di monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM).

La percentuale di pazienti che ha mostrato una variabilità intraindividuale delle concentrazioni plasmatiche di FAE maggiore del $\pm 20\%$ è risultata simile nel gruppo dei pazienti trattati con il farmaco *brand* e nel gruppo dei pazienti trattati con il farmaco generico per LTG (22% vs 33%) e LEV (44% vs 38%), mentre è risultata più alta nel gruppo in trattamento con la formulazione *brand* di TPM (41% vs 6%, $p < 0.01$). In conclusione, è possibile osservare una significativa variabilità giornaliera intraindividuale delle concentrazioni plasmatiche di LTG, LEV e TPM anche in pazienti in trattamento stabile con lo stesso prodotto *brand* nel tempo. Ciò suggerisce che qualsiasi variazione delle concentrazioni plasmatiche di FAE e le possibili conseguenze cliniche che si possono verificare dopo il

passaggio alla formulazione generica potrebbero non essere necessariamente correlate allo *switch* (Contin et al., 2016).

Nel 2017, Reimers e colleghi hanno valutato la fluttuazione delle concentrazioni sieriche di LEV in pazienti con epilessia prima e dopo lo *switch* alla formulazione generica. Dopo un periodo basale di 10 settimane, 16 pazienti su 33, in trattamento stabile con la formulazione *brand* di LEV (Keppra[®], UCB Pharma), sono passati improvvisamente ad una formulazione generica (Levetiracetam-1A Pharma[®]), mentre gli altri hanno continuato ad assumere la formulazione *brand*. Durante lo studio, della durata di 8 settimane, i pazienti sono stati monitorati con misurazioni bisettimanali della concentrazione sierica di LEV e tenendo un diario su cui registrare le crisi. Non sono stati osservati *switchback* e nessun paziente libero da crisi prima di essere incluso nello studio ha sperimentato crisi assumendo la formulazione generica. La dose di LEV, le concentrazioni sieriche di LEV, l'indice di fluttuazione e il rapporto concentrazione/dose (rapporto C/D) non sono risultati significativamente differenti all'interno del gruppo (basale vs periodo di studio) o tra i gruppi (*brand* vs generico). In entrambi i gruppi è stata osservata un'ampia variabilità intraindividuale delle concentrazioni sieriche, più importante delle piccole differenze non significative tra le formulazioni (Reimers et al., 2017), come osservato nello studio precedente.

3. Studi clinici

La sicurezza e l'efficacia dei farmaci generici è oggetto di numerosi studi, i cui risultati spesso non sono concordanti. Se da una parte, infatti, vi

sono studi che dimostrano che non ci sono differenze significative tra prodotti generici e *brand* in studi di bioequivalenza clinica (Davitt et al., 2009), e che lo *switch* dal farmaco *brand* al generico non si associa ad un significativo fallimento clinico o allo sviluppo di reazioni avverse al farmaco (ADR) (Amit et al., 2004; Kesselheim et al., 2010), dall'altra, altri autori hanno documentato la comparsa di effetti collaterali o fallimento clinico dopo lo *switch* alla formulazione generica (Ringe and Möller, 2009; Diez-Perez et al., 2012; De Vuono et al., 2013).

I dubbi in merito all'impiego dei generici si pongono soprattutto quando vengono sostituite alcune classi di farmaci, tra cui i FAE (Liow et al., 2007), poiché è stato riportato un aumento di crisi e di effetti avversi in seguito alla sostituzione dei FAE con la rispettiva formulazione generica, sebbene sia necessario considerare che molti studi presentano problemi metodologici e conseguenti *bias*. Quanto osservato è stato attribuito alle variazioni di biodisponibilità consentite tra i prodotti *brand* e generici (Burkhardt et al., 2004; Berg et al., 2008). D'altra parte, la sovracitata metanalisi condotta da Kesselheim et al. (2010) ha suggerito che non vi è alcuna differenza in termini di controllo delle crisi attribuibili all'utilizzo della formulazione *brand* rispetto a quella generica. In questo lavoro sono stati inclusi 7 studi randomizzati e controllati (RCT) che hanno confrontato la comparsa di crisi o gli *outcome* correlati alle crisi nei pazienti in trattamento con un FAE in formulazione *brand* vs equivalente/generica, riportando un *odds ratio* (OR) complessivo pari a 1.1 [Intervallo di confidenza (IC) 95% 0.9-1.2] (Kesselheim et al., 2010).

3.1 Lamotrigina

Nel 2015, il *BioEquivalence in Epilepsy Patients* (BEEP) *study* ha valutato la bioequivalenza della LTG in formulazione generica nella pratica clinica, in pazienti con epilessia definiti “*generic brittle*”. Sono stati definiti tali i pazienti che avrebbero potuto avere problemi a seguito dello *switch* con la formulazione generica, a causa di una storia di precedenti esacerbazioni di crisi o effetti collaterali successivi a modifiche della formulazione di FAE o della presenza di effetti collaterali intollerabili associati al FAE o di crisi refrattarie nell’anno precedente all’inizio dello studio. I pazienti erano in trattamento concomitante con altri FAE, inclusi induttori e inibitori del metabolismo, e con altri farmaci per la terapia delle comorbidità.

Nello studio, randomizzato, in doppio cieco, e con disegno *crossover* a quattro periodi di trattamento della durata ciascuno di due settimane, sono state somministrate a 34 pazienti di età compresa tra 19 e 66 anni, alla loro dose abituale, la prima formulazione generica di LTG a rilascio immediato approvata dalla FDA e la formulazione *brand* Lamictal® (GlaxoSmithKline) in compresse da 100 mg. Sono stati quindi valutati i parametri farmacocinetici [C_{max} , AUC, C_{min} , RSABE (*reference-scaled average BE analysis*) e variabilità intraindividuale] per ciascun periodo di trattamento. I risultati hanno dimostrato la bioequivalenza tra formulazione generica e *brand*, poiché gli IC al 90% dei parametri farmacocinetici confrontati sono risultati molto vicini al 100%, rientrando nell’intervallo stabilito tra l’80% e il 125%. In particolare, gli IC al 90% dei valori medi di AUC, C_{max} , e C_{min} , sono risultati rispettivamente compresi tra 97.2– 101.6%, 98.8–

104.5%, e 93.4–101.0%. Anche la variabilità intraindividuale osservata nel trattamento con il generico e con il *brand* è risultata simile, ma non identica, anche perché sono stati osservati profili farmacocinetici non identici anche nella valutazione *brand vs brand*. Pochi pazienti hanno avuto esacerbazioni delle crisi o problemi di tollerabilità in seguito allo *switch*. Un paziente ha riportato 267 crisi focali motorie, principalmente in trattamento con la formulazione generica, sebbene i profili farmacocinetici delle due formulazioni fossero praticamente identici (Ting et al., 2015).

Nello studio EQUIGEN, randomizzato, in doppio cieco e con disegno *crossover* a quattro periodi, sono state valutate due formulazioni generiche di LTG in commercio che, sulla base dei dati forniti dagli studi in vitro e dall’azienda produttrice, presentavano i più diversi valori di C_{max} e AUC. L’obiettivo è stato quello di stabilire se le due formulazioni avessero una bioequivalenza sostanzialmente differente. 33 pazienti con epilessia (età ≥ 18 anni) hanno assunto LTG a rilascio immediato ad un dosaggio variabile da 100 a 400 mg due volte al giorno, completando tutti e quattro i periodi di trattamento. Sono stati confrontati i parametri farmacocinetici, e gli IC al 90% delle percentuali di C_{max} e di AUC sono risultati rispettivamente compresi tra 99-105% e 98-103%, dimostrando la bioequivalenza delle due diverse formulazioni generiche di LTG in pazienti con epilessia aderenti al trattamento. Non sono stati registrati cambiamenti significativi nella frequenza delle crisi o negli eventi avversi. Durante lo studio non si sono verificati decessi, eventi avversi gravi correlati allo studio o

cambiamenti nei parametri clinici di laboratorio o nei segni vitali (Privitera et al., 2016).

L'EQUIGEN *study single-dose*, prospettico, *crossover* a sequenza randomizzata, ha valutato la bioequivalenza di 3 formulazioni in commercio di LTG a rilascio immediato (una formulazione *brand* e le due formulazioni generiche più differenti in termini di C_{max} , AUC ed eccipienti disponibili sul mercato, definite *LTG-high* e *LTG-low*, sulla base della biodisponibilità attesa). Sono stati arruolati 50 pazienti (età ≥ 18 anni) con epilessia in trattamento con FAE diversi dalla LTG e 49 sono stati inclusi nelle analisi *intention-to-treat*. Ogni partecipante è stato assegnato in modo randomizzato ad una delle tre sequenze equivalenti, ciascuna comprendente sei periodi di studio, durante i quali sono stati effettuati prelievi ematici prima e dopo la somministrazione del farmaco. Ai pazienti è stata somministrata una singola dose di 25 mg di LTG a rilascio immediato all'inizio di ogni periodo, valutando ciascuna delle tre formulazioni due volte. La dose di 25 mg, inferiore a quella terapeutica, è stata scelta per ridurre il rischio di eventi avversi (AE), pur rimanendo adeguata ai fini della valutazione farmacocinetica. Dei 50 partecipanti randomizzati, 49 (98%) hanno ricevuto tutte e 3 le formulazioni di LTG e hanno completato almeno tre valutazioni farmacocinetiche, e 46 (92%) hanno completato tutte e sei le valutazioni. I 3 prodotti farmaceutici sono stati considerati bioequivalenti quando testati in pazienti con epilessia che assumono FAE concomitanti, poiché gli IC al 90% sono risultati all'interno dei limiti di equivalenza in tutti i confronti tra le formulazioni.

In particolare, nel confronto tra *LTG-high* vs *brand* gli IC al 90% sono risultati compresi tra

98.7% e 105.8% per la C_{max} , 96.9% e 101.2% per l'AUC a 96 ore (AUC_{0-96}), e tra 94.9% e 100.8% per l'AUC estrapolata all'infinito ($AUC_{0-\infty}$); nel confronto *LTG-low* vs *brand* gli IC al 90% della C_{max} sono risultati compresi tra 92.6% e 99.6%, quelli dell' AUC_{0-96} tra 97.6% e 101.2%, e quelli dell' $AUC_{0-\infty}$ tra 95.9% e 101.2%; infine, nel confronto *LTG-high* vs *LTG-low*, gli IC al 90% sono risultati compresi tra 102.6% e 110.4% per la C_{max} , 97.3% e 101.9% per l' AUC_{0-96} e 96.6% e 102.0% per l' $AUC_{0-\infty}$. Ripetendo l'esposizione alla medesima formulazione non sono state evidenziate differenze significative nella variabilità intraindividuale tra i 3 prodotti (χ^2 per le variabili trasformate in log: $AUC_{0-96}=2.58$, $p=0.27$; $C_{max}=0.64$, $p=0.73$; e $AUC_{0-\infty}$, 4.05; $p=0.13$); i 3 prodotti sono risultati bioequivalenti anche secondo la *Scaled Average Bioequivalence* e i criteri di bioequivalenza individuale senza interazione soggetto \times formulazione ($C_{max}=0.00$; $AUC_{0-96}=0.54$; $AUC_{0-\infty}$, 0.36; $p \geq 0.76$) (Berg et al., 2017). Pertanto, questo studio supporta l'interscambiabilità fra le 3 formulazioni, inclusa quella fra i due equivalenti.

3.2 American Epilepsy Society position statement (2016)

I risultati degli studi sovracitati, condotti in pazienti con epilessia nella pratica clinica, hanno supportato la validità degli standard di bioequivalenza della *Food and Drug Administration* (FDA). In particolare, in relazione ai risultati degli studi di Ting et al., (2015), Privitera et al., (2016) e Johnson et al., (2016) (quest'ultimo suggerisce che le formulazioni generiche di prodotti *brand* a rilascio modificato sono bioequivalenti e interscambiabili in

sicurezza), l'AES ha elaborato un nuovo *position statement* relativo ai FAE generici. Il documento stabilisce che l'AES supporta la ricerca in corso condotta dall'FDA al fine di studiare i fattori (ad esempio il colore e la forma della compressa o della capsula) che influenzano la sostituzione con la formulazione generica in adulti e bambini, e riconosce che la sostituzione con prodotti generici approvati dalla FDA riduce i costi senza compromettere l'efficacia. Inoltre, il documento invita gli operatori sanitari a prestare attenzione quando dispensano un prodotto generico bioequivalente in sostituzione del *brand* o di un altro FAE generico, non dispensando ad esempio, un prodotto generico a rilascio immediato come sostituto di un prodotto a rilascio ritardato o a rilascio prolungato. Infine, vengono presi in considerazione degli studi che dimostrano come sia il colore o la forma della compressa o della capsula, sia quanto viene detto sui farmaci, siano in grado di influenzare l'aderenza dei pazienti e la risposta al trattamento (Kesselheim et al., 2013; Espay et al., 2015). Per tale motivo, è importante che i pazienti o i *caregiver* siano adeguatamente informati quando viene attuata una sostituzione brand-generico o viceversa, e che gli operatori sanitari descrivano i prodotti generici come equivalenti, e non come una versione più economica o di più bassa qualità del prodotto *brand* (Vossler et al., 2016).

3.3 Altri farmaci antiepilettici

Sono stati condotti una serie di studi sullo *switch* alla formulazione generica anche di altri FAE, in particolare del LEV.

Nello studio osservazionale di Fanella et al. (2017), sono stati arruolati 37 pazienti (età media

39 anni) con epilessia, liberi da crisi da almeno 6 mesi al momento della valutazione basale, che hanno espresso il desiderio di passare ad un farmaco generico per motivi economici. L'obiettivo del lavoro è stato dimostrare l'efficacia e la sicurezza dello *switch* improvviso, allo stesso dosaggio, dalla monoterapia con Keppra® (farmaco originale) a Epiritram® (farmaco generico prodotto da Neuraxpharm Italy). Durante il periodo di valutazione di 6 mesi, sono state valutate l'efficacia del trattamento, la tollerabilità, la *compliance* e la variabilità interindividuale della concentrazione sierica di LEV. L'efficacia, la tollerabilità e la *compliance* sono state valutate sulla base di un diario giornaliero, sul quale i pazienti hanno annotato l'assunzione della compressa, la comparsa di crisi o di AE. Ad ogni visita, sono stati eseguiti esami clinici e neurologici, sono state somministrate scale di valutazione [*Quality of Life in Epilepsy Inventory-31* (QOLIE-31), *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*, *Bond-Lader Visual Analogue Scales*), e sono stati effettuati esami strumentali [video-elettroencefalogramma (video-EEG)] ed esami di laboratorio per valutare i livelli sierici di LEV. Dei 37 pazienti arruolati, 36 sono passati dalla monoterapia con Keppra® a quella con Epiritram®, allo stesso dosaggio impiegato con la formulazione *brand* (dose giornaliera media 2162 mg, *range* 500–3000 mg). Tre dei 36 pazienti si sono ritirati dallo studio durante il *follow-up* per la presenza di AE; in tutti gli altri pazienti non sono stati osservati né crisi né AE. Non sono state rilevate differenze significative nelle caratteristiche dell'EEG, nei punteggi delle scale, e nella variabilità interindividuale della concentrazione sierica di LEV al *follow-up* (per

quest'ultima, $p=0.53$). Il tasso di *switchback* è risultato pari all'8%. In conclusione, sebbene in questo studio sia stato analizzato un campione di piccole dimensioni, il passaggio da Keppra® a Epiritam® è risultato facile e sicuro, suggerendo che Epiritam® può essere considerato efficace e tollerabile quanto Keppra® (Fanella et al., 2017). Un altro studio del 2018 ha valutato, con un *follow-up* a lungo termine, l'efficacia e la tollerabilità del passaggio dalla formulazione *brand* di LEV (Keppra®) a un prodotto equivalente generico (Matever®, prodotto da Pharmathen) in 125 pazienti con epilessia sia focale che generalizzata. I pazienti candidabili stavano assumendo Keppra® come monoterapia o politerapia da almeno sei mesi. Sono stati valutati il numero di crisi mensili, gli AE correlati al farmaco e l'EEG prima dello *switch* (T0-baseline) e dopo sei mesi dallo *switch* (T1). Inoltre, è stato riportato il *follow-up* a lungo termine dei pazienti che hanno continuato ad assumere Matever® dopo la fine dello studio, considerando la visita più recente per ciascun paziente (T2). Confrontando i pazienti prima (T0) e dopo (T1) lo *switch*, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di frequenza delle crisi (T0: frequenza media 2.4, IC 95% 0.1-6.4; T1: frequenza media 2.3, IC 95% 0.2-6.4; $p=0.71$) e comparsa di AE (immodificata). Il confronto tra i pazienti trattati con Matever® in monoterapia e i pazienti che hanno rifiutato lo *switch* e hanno continuato ad assumere Keppra® in monoterapia nel *follow-up* a lungo termine non ha mostrato differenze significative nel numero di crisi mensili e di AE correlati al farmaco a distanza di 48 mesi. Anche i risultati EEG sono rimasti invariati, suggerendo che lo *switch* di LEV da *brand* a

generico è efficace e sicuro, sia in mono che in politerapia, indipendentemente dal tipo di epilessia (Trimboli et al., 2018).

La sicurezza dello *switch* alla formulazione generica sembra essere confermata anche da iniziali studi su altri FAE, come la oxcarbazepina (OXC) ed il gabapentin (GBP) (Bosak et al., 2019; Van Lancker et al., 2019).

Altri studi si sono concentrati sugli *outcome* relativi allo *switch* di diversi FAE alla rispettiva formulazione generica e tra diverse formulazioni generiche.

Kesselheim e colleghi (2016) hanno esaminato il rischio di eventi correlati alle crisi associati all'assunzione di FAE generici e l'effetto dello *switch* tra generici prodotti da diverse aziende farmaceutiche. Per tale motivo è stato condotto uno studio di popolazione utilizzando due grandi database di assicurazione medica. Sono stati identificati più di 83.000 pazienti che utilizzavano formulazioni generiche di FAE che avevano avuto un accesso al pronto soccorso o avevano necessitato di un ricovero a causa delle crisi tra il 2000 e il 2013. È stato valutato se i pazienti fossero stati riforniti con lo stesso generico o con un generico prodotto da un'altra azienda, confrontando il FAE che il paziente aveva ricevuto in farmacia nel mese precedente alla crisi con il FAE che aveva ricevuto circa 3 mesi prima. È stata valutata la differenza di *outcome* se il paziente aveva ricevuto il FAE dello stesso produttore o di un'azienda diversa, e se proveniva da un'altra azienda, è stato valutato se le formulazioni avessero lo stesso aspetto di quelle che il paziente aveva assunto in precedenza. Il processo di fornitura del FAE è stato associato ad un aumento dell'8% del rischio di eventi correlati

alle crisi (OR= 1.08; IC 95% 1.06–1.11). L'83% dei pazienti sottoposti a *switch* ha assunto una formulazione che era differente nella forma e nel colore rispetto a quella precedentemente assunta. L'OR in seguito a *switch* a una formulazione dello stesso FAE prodotta da una differente azienda farmaceutica è risultato pari a 1.09 (IC 95% 1.03–1.15), ma correggendo per il processo di fornitura del FAE, non è stata osservata alcuna associazione tra lo *switch* ed accessi ospedalieri correlati alle crisi (OR 1.00; IC 95% 0.94–1.07). Pertanto, tra i pazienti in trattamento con FAE generici, la fornitura dello stesso FAE è stata associata a un elevato rischio di eventi correlati alle crisi, ma non sono stati osservati rischi addizionali associati allo *switch* a una formulazione prodotta da un'altra azienda, suggerendo che le varie formulazioni generiche di FAE approvate dalla FDA risultano essere sicure (Kesselheim et al., 2016).

Nello studio di Lang e colleghi (2018) è stata condotta un'analisi retrospettiva al fine di valutare il rischio di crisi ricorrenti in seguito al passaggio ad un altro produttore dello stesso farmaco in un'ampia coorte di pazienti. È stato utilizzato un database che ha permesso di raccogliere dati anonimi relativi al periodo compreso tra il 2011 e il 2016. Sono stati inclusi pazienti con epilessia per i quali erano disponibili almeno 2 prescrizioni entro 360 giorni e una prescrizione entro 180 giorni dall'*index date*. La coorte è stata separata in un gruppo crisi e in un gruppo controllo senza crisi, che sono stati abbinati in rapporto 1:1 in base all'età, al sesso, allo stato assicurativo e al medico curante. In totale sono stati inclusi 3.530 pazienti (1.765 pazienti per ogni gruppo, età media 53.7 anni). È stato osservato che i pazienti

con crisi hanno cambiato il produttore del farmaco più frequentemente rispetto ai controlli (26.8% vs 14.2%, OR=1.35, IC 95%=1.08-1.69, p=0.009), sia da *brand* a generico (5.5% vs 2.4%; OR=1.85, IC 95%=1.30-2.64, p <0.001) sia da una formulazione generica a un'altra (14.7% vs 7.1%; OR=1.45, IC 95%=1.13-1.87, p=0.004). Pertanto, lo studio conclude che la sostituzione del produttore di un determinato FAE si associa ad un aumentato rischio di ricomparsa delle crisi. Sebbene il disegno retrospettivo non consenta di valutare la presenza di altri fattori che possono aver contribuito alla ricorrenza delle crisi, tra cui la possibilità che un paziente con crisi possa essere meno preoccupato delle conseguenze dello *switch* ed essere pertanto più propenso a passare ad un'altra formulazione rispetto a chi non ha più crisi, è stato suggerito come sia preferibile evitare di cambiare il produttore del FAE in pazienti liberi da crisi (Lang et al., 2018).

In merito alla comparsa di crisi in seguito allo *switch* ad un'altra formulazione di FAE, è importante ricordare che la comparsa di una crisi potrebbe non necessariamente essere conseguenza della sostituzione del FAE, ma essere espressione della naturale fluttuazione della frequenza delle crisi. Talvolta, lo stress associato allo *switch*, o dimenticare di assumere il farmaco per via del differente aspetto della formulazione, può provocare una modifica nella frequenza delle crisi. Per tale motivo, i pazienti dovrebbero discutere con gli operatori sanitari, esporre le proprie preoccupazioni sull'utilizzo di formulazioni generiche dei FAE ed essere rassicurati, sulla base dei risultati degli studi presenti in letteratura, sulla sicurezza dello *switch*

da una formulazione *brand* a quella generica (Vossler, 2016).

4. Eventi avversi

Nel 2017 è stata condotta un'analisi retrospettiva delle segnalazioni di AE associati a LTG, OXC e carbamazepina (CBZ), al fine di confrontare le percentuali di segnalazioni relative alle formulazioni *brand*, generiche e generiche autorizzate (GA). Dal momento che le formulazioni GA sono farmaceuticamente identiche al *brand* ma percepite come generiche, il confronto generico vs GA ha minimizzato potenziali *bias* nei confronti dei generici. Sono stati analizzati gli AE segnalati al FAERS (*Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*) tra il 2004 e il 2015 per i quali LTG, CBZ, OXC fossero il sospetto primario o secondario, classificando le formulazioni in base al produttore (*brand*, generico, GA). Gli AE totali segnalati con LTG sono stati 27.150, di cui 19.363 (71.32 %) associati al *brand*, 7.343 (27.04%) associati al generico e 444 (1.64%) associati al GA. Per la CBZ le segnalazioni di AE sono state 13.950 [7.953 (57.01%) *brand*, 5.694 (40.82%) generico e 303 (2.17%) GA], mentre per la OXC sono state 5.077 [3.369 (66.36%) *brand*, 1.648 (32.46%) generico e 60 (1.18%) GA]. Sono stati calcolati i ROR (*Reporting Odds Ratios*) per le analisi di disproporzionalità, che hanno valutato la probabilità di segnalare specifici AE con una formulazione rispetto alla probabilità di segnalare gli stessi AE con tutti gli altri farmaci. Sebbene i ROR per la maggior parte degli AE noti fossero diversi tra *brand* e generici per tutti e tre i farmaci in studio ($p < 0.001$), nel confronto tra GA e generici sono risultati generalmente simili. La

LTG e la CBZ generiche sono risultate più frequentemente associate a segnalazioni di suicidio o ideazione suicidaria rispetto alle corrispondenti formulazioni GA. In sintesi, nonostante questo aspetto, che richiede probabilmente un approfondimento attraverso la conduzione di ulteriori studi, sono stati osservati analoghi tassi di segnalazione relativi ai FAE nel confronto tra generico e GA, suggerendo che, dopo aver considerato i *bias* di percezione relativi ai generici, *brand* e generici hanno tassi di segnalazione di AE simili (Rahman et al., 2017).

5. Conclusioni

Dalla valutazione delle evidenze, la LICE ha concluso che nei Paesi come gli USA e quelli dell'Unione Europea, per i quali esistono normative e controlli rigorosi, i prodotti generici di FAE conformi agli attuali requisiti regolatori non devono essere considerati inferiori ai rispettivi prodotti originatori ai fini di un utilizzo efficace e sicuro per il trattamento delle epilessie. I prodotti generici offrono vantaggi in termini di costo, consentendo una migliore distribuzione delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale, permettendo, ad esempio, di rendere più disponibili i farmaci innovativi ad alto costo (es. farmaci biologici/biotech), senza rinunciare a terapie ormai consolidate. Per tale motivo, la LICE aggiorna le raccomandazioni relative all'utilizzo dei farmaci generici in epilessia confermando le raccomandazioni pubblicate nel 2006, e le integra (vedi Appendice) con una maggiore attenzione alle informazioni fornite al paziente al fine di migliorarne la *compliance*. Il paziente o i suoi *caregiver* dovranno non solo essere rassicurati sulla rigidità della normativa

che disciplina l'utilizzo di questi prodotti, ma anche avere informazioni pratiche su questi farmaci, in particolare quando la sostituzione del

prodotto comporta una modifica del suo aspetto, come variazioni della confezione, della forma e di altre caratteristiche.

Documento redatto dalla Commissione Farmaco LICE

Alfonso Iudice

Emilio Russo

Angela La Neve

Ettore Beghi

Giuseppe Capovilla

Carlo di Bonaventura

Filippo Sean Giorgi

Salvatore Grosso

Luigi Francesco Iannone

Andrea Romigi

Luigi Maria Specchio

Gaetano Zaccara

Con la collaborazione di:

- Prof. Emilio Perucca
- Dr.ssa Roberta Roberti (Specializzanda in Farmacologia e Tossicologia Clinica, Università di Catanzaro)

BIBLIOGRAFIA

- Amit G, Rosen A, Wagshal AB, Bonne DY, Liss T, Grosbard A, Ilia R, Katz A (2004) Efficacy of substituting innovator propafenone for its generic formulation in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*.
- Berg M, Welty TE, Gidal BE, Diaz FJ, Krebill R, Szaflarski JP, Dworetzky BA, Pollard JR, Elder EJ, Jiang W, Jiang X, Switzer RD, Privitera MD (2017) Bioequivalence between generic and branded lamotrigine in people with epilepsy: The EQUIGEN randomized clinical trial. *JAMA Neurol*.
- Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS (2008) Generic substitution in the treatment of epilepsy: Case evidence of breakthrough seizures. *Neurology*.
- Bosak M, Słowik A, Dziedzic T (2019) Brand-to-generic oxcarbazepine switch – A prospective observational study. *Epilepsy Res*.
- Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, Scott S, Gapany SR, Cloyd JC (2004) Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology*.
- Contin M, Alberghini L, Candela C, Benini G, Riva R (2016) Inpatient variation in antiepileptic drug plasma concentration after generic substitution vs stable brand-name drug regimens. *Epilepsy Res*.
- Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, Yang Y, Yu LX, Woodcock J (2009) Comparing generic and innovator drugs: A review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother*.
- De Vuono A, Scicchitano F, Palleria C, Russo E, De Sarro G, Gallelli L (2013) Lack of efficacy during the switch from brand to generic allopurinol. *J Forensic Leg Med*.
- Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, Eastell R, Eriksen EF, Gonzalez-Macias J, Liberman UA, Wahl DA, Seeman E, Kanis JA, Cooper C (2012) Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*.
- Espay AJ, Norris MM, Eliassen JC, Dwivedi A, Smith MS, Banks C, Allendorfer JB, Lang AE, Fleck DE, Linke MJ, Szaflarski JP (2015) Placebo effect of medication cost in Parkinson disease: A randomized double-blind study. *Neurology*.
- Fanella M, Morano A, Fattouch J, Albin M, Basili LM, Casciato S, Manfredi M, Giallonardo AT, Di Bonaventura C (2017) Switch from Originator to Equivalent Drug in the Era of Generic Antiepileptic Drugs: Study of Keppra Versus Epitiram Clinical Equivalence. *Clin Neuropharmacol*.
- Johnson EL, Chang YT, Davit B, Gidal BE, Krauss GL (2016) Assessing bioequivalence of generic modified-release antiepileptic drugs. *Neurology*.
- Kesselheim AS, Bykov K, Gagne JJ, Wang S V., Choudhry NK (2016) Switching generic antiepileptic drug manufacturer not linked to seizures. *Neurology*.
- Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH, Greene JA, Doherty M, Avorn J, Choudhry NK (2013) Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. *JAMA Intern Med*.
- Kesselheim AS, Stedman MR, Bublick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JL, Brookhart MA, Avorn J, Shrank WH (2010) Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: A systematic review and meta-analysis. *Drugs*.
- Lang JD, Kostev K, Onugoren MD, Gollwitzer S, Graf W, Müller T, Olmes DG, Hamer HM (2018) Switching the manufacturer of antiepileptic drugs is associated with higher risk of seizures: A nationwide study of prescription data in Germany. *Ann Neurol*.
- Liow K, Barkley GL, Pollard JR, Harden CL, Bazil CW (2007) Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology*.
- McLachlan AJ, Ramzan I, Milne RW (2007) Frequently asked questions about generic medicines. *Aust Prescr* 30:41–43.
- Pearce GA, McLachlan AJ, Ramzan I (2004) Bioequivalence: How, why, and what does it really mean? *J Pharm Pract Res*.

- Privitera MD, Welty TE, Gidal BE, Diaz FJ, Krebill R, Szaflarski JP, Dworetzky BA, Pollard JR, Elder EJ, Jiang W, Jiang X, Berg M (2016) Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: The randomised controlled EQUIGEN trial. *Lancet Neurol*.
- Rahman MM, Alatawi Y, Cheng N, Qian J, Plotkina A V., Peissig PL, Berg RL, Page D, Hansen RA (2017) Comparison of brand versus generic antiepileptic drug adverse event reporting rates in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Epilepsy Res*.
- Reimers A, Olsson P, Nilsson J, Hoff E, Reis M, Strandberg M, Lundgren A, Källén K (2017) Impact of generic substitution on levetiracetam serum concentration—A prospective study in an outpatient setting. *Epilepsy Res*.
- Ringe JD, Möller G (2009) Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int*.
- Ting TY, Jiang W, Lionberger R, Wong J, Jones JW, Kane MA, Krumholz A, Temple R, Polli JE (2015) Generic lamotrigine versus brand-name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: A field test of the FDA bioequivalence standard. *Epilepsia*.
- Trimboli M, Russo E, Mumoli L, Tripepi G, Fortunato F, Mastroianni G, Abate F, De Sarro G, Gambardella A, Labate A (2018) Brand-to-generic levetiracetam switching: a 4-year prospective observational real-life study. *Eur J Neurol*.
- Van Lancker G, Van Bortel L, Delafontaine B, Boussery K, Swart E, Chahbouni A, Van Bocxlaer J, Colin P (2019) Switchability of Gabapentin Formulations: A Randomized Trial to Assess Bioequivalence Between Neurontin and Gabasandoz on the Individual Subject Level. *Clin Pharmacol Ther*.
- Vossler DG (2016) Antiepileptic drugs: Are generics as effective as brand name? *Neurology* 87:e211–e214.
- Vossler DG, Anderson GD, Bainbridge J (2016) AES Position Statement on Generic Substitution of Antiepileptic Drugs. *Epilepsy Curr*.

APPENDICE

La LICE supporta le seguenti raccomandazioni in merito all'utilizzo dei farmaci equivalenti (comunemente definiti generici) in epilessia:

- 1. Al momento di iniziare una terapia (monoterapia iniziale, monoterapia di sostituzione o terapia aggiuntiva), è opportuno informare il paziente dell'eventuale esistenza di prodotti generici, che offrono vantaggi talora sensibili in termini di costo. Questi prodotti rappresentano una valida scelta in pazienti che iniziano il trattamento.**
- 2. In occasione della prescrizione di un prodotto generico, è opportuno informare dettagliatamente il paziente e, ove necessario, i suoi *caregiver*, sulla natura e sulle caratteristiche di tali prodotti e sulla rigidità della normativa che ne disciplina la commercializzazione. Questo è importante per migliorare la *compliance* e ridurre l'ansia che può accompagnarsi alla prescrizione di tali prodotti.**
- 3. Informare adeguatamente il paziente, quando la sostituzione con la formulazione generica si associa a modifiche della confezione, della forma e di altre caratteristiche del farmaco che assumeva abitualmente.**
- 4. Nei pazienti già in trattamento con un prodotto originatore e che presentano un controllo incompleto delle crisi, è fattibile, previa discussione con il paziente, la sostituzione del prodotto originatore con un generico.**
- 5. Nei pazienti in remissione clinica, è preferibile evitare la sostituzione del farmaco *brand* con il farmaco generico (e viceversa), riportandone la motivazione nella prescrizione. In ogni caso dovrebbe essere presa in considerazione un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.**
- 6. Nei pazienti in trattamento con un prodotto generico, è preferibile evitare la sostituzione dello stesso con un generico di altro produttore. È pertanto opportuno indicare nella prescrizione il generico prescelto, motivandone la non sostituibilità.**
- 7. Se la sostituzione (tra *brand* e generico o viceversa, e tra generico e generico) si rende necessaria, può essere utile controllare i livelli plasmatici del farmaco assunto.**
- 8. Evitare la sostituzione di farmaci antiepilettici a rilascio modificato con formulazioni a rilascio immediato.**
- 9. Per alcuni pazienti, in casi molto particolari, la sostituzione del farmaco *brand* con un generico può essere non indicata per una serie di motivazioni specifiche. È pertanto necessario che il medico indichi nella prescrizione tali motivazioni, con l'indicazione esplicita della non sostituibilità.**