



Carissimi Colleghi,

la Commissione Farmaco ha il piacere di inviarvi la newsletter N°10 di aggiornamento relativa al mondo dei farmaci antiepilettici.

Si fa presente come gli articoli riportati siano una breve e non esaustiva selezione di articoli pubblicati su riviste internazionali ai quali bisogna comunque approcciarsi con una ottica critica soprattutto nel contesto degli studi "real-life" che spesso riportano dati che necessitano ulteriori studi al fine di validare le conclusioni ottenute.

Lo spirito di tale iniziativa è quello di mantenere un aggiornamento costante che possa migliorare nel tempo al fine di garantire una sempre migliore qualità e dare supporto ed informazioni utili nella gestione clinica-farmacologica dei pazienti e non quello di sostituirsi alla Buona Pratica Clinica e capacità di Gestione dei pazienti con epilessia da parte degli specialisti.

### **Efficacia e sicurezza dell'eslicarbazepina acetato come terapia *add-on* in pazienti con crisi ad insorgenza focale: dati cumulativi di quattro trial clinici di fase III in doppio cieco controllati con placebo**

*Elger C, Koepf M, Trinka E, Villanueva V, Chaves J, Ben-Menachen E, Kowacs PA, Gil-Nagel A, Moreira J, Gama H, Rocha JF, Soares-da-Silva P. Pooled efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal-onset seizures: Data from four double-blind placebo-controlled pivotal phase III clinical studies. CNS Neurosci Ther. 2017*

L'eslicarbazepina acetato (ESL) è un farmaco antiepilettico (AED) approvato sia dall'European medicine agency (EMA), che dalla Food and Drug Administration (FDA), come trattamento *add-on* in pazienti adulti con epilessia ad insorgenza focale (FOS) e successivamente anche per adolescenti e bambini maggiori di 6 anni sempre in *add-on*. Sia l'EMA che l'FDA hanno anche approvato l'ESL per la monoterapia nel trattamento di FOS in pazienti epilettici di età maggiore ai 18 anni.

Il programma per valutare la terapia *add-on* in pazienti adulti con FOS ha incluso quattro trial di fase III, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo: BIA-2093-301 (NCT00957684), 302 (NCT00957047), 303 (NCT00957372), e 304 (NCT00988429). Tutti gli studi hanno seguito un disegno simile con l'ESL somministrata una volta al giorno per 12 settimane (periodo definito di mantenimento). La differenza principale tra gli studi è stato il numero di dosi di ESL testate, la titolazione e la riduzione progressiva dei dosaggi. Tuttavia, alcune violazioni del protocollo hanno sollevato dubbi, negli autori di questa analisi cumulativa, sull'affidabilità dei risultati dello studio BIA-2093-303; per questo motivo, i principali risultati dell'analisi sono stati suddivisi con e senza studio-303. Quest'ultimo era dotato di una differenza di popolazione tra *intention to treat (ITT)* e *per protocol (PP)* (96.8% vs 56.6%) più grande rispetto agli altri studi valutati (301 [98.8% vs 85.3%], 302 [99.5% vs 70,9%] e 304 [98.0% vs 83.8%]).

Obiettivo dell'analisi è stato la valutazione aggregata dell'efficacia e del profilo di sicurezza di ESL *add-on* ad una terapia antiepilettica stabile in pazienti adulti con epilessia ad insorgenza focale. Uomini e donne di età  $\geq 18$  anni (16 anni o più nello studio 304) con crisi parziali semplici o complesse (basandosi sulla nuova classificazione dell'*International League Against Epilepsy (ILAE)* con o senza generalizzazione secondaria, per almeno dodici mesi prima dello screening, con almeno quattro crisi parziali (tre per lo studio 304) nelle 8 settimane prima dello screening, trattati con un massimo di tre AED (qualsiasi eccetto oxcarbazepina [OXC] e felbamato) o stimolazione del nervo vago (VNS) più un AED e trattati con una dose stabile di AED per almeno 2 mesi (1 mese per lo studio 304) prima dello screening. Sono stati esclusi tutti i pazienti che assumevano felbamato per motivi di sicurezza, così come tutti i pazienti con nota ipersensibilità alla carbamazepina (CBZ) o OXC. Sono stati esclusi anche i pazienti con crisi di origine psicogena negli ultimi due anni, una storia di schizofrenia o di tentato suicidio, esposti a felbamato o OXC nell'ultimo mese antecedente allo screening, o aveva usato benzodiazepine più di una volta (tranne quando usato cronicamente come AED). Inoltre, patologie croniche cardiache, renali, epatiche endocrino/metaboliche, ematologiche ed oncologiche sono state motivo di esclusione.

I dati sulla sicurezza hanno incluso eventi avversi (ADR), riportati sia come test clinici di laboratorio (ematologici, biochimici, di funzione tiroidea ed analisi delle urine) e sono stati registrati dagli sperimentatori degli studi e suddivisi

in base alla severità. Sono stati analizzati e raggruppati i dati di 1703 pazienti arruolati in quattro studi di fase III in doppio cieco, randomizzati e controllati con placebo; un totale di 1303 pazienti (77.8% ITT) hanno completato il periodo di mantenimento senza nessuna violazione maggiore del protocollo, comparati con il 79,7% nel gruppo placebo. La percentuale di questi pazienti diminuisce con l'aumentare della dose di ESL, con un range dall'83.7% nel gruppo alla dose di 400mg al 68,4% nel gruppo 1200mg. Non vi sono state differenze demografiche e delle altre caratteristiche al *baseline* rilevanti; la durata media della patologia è stata di 22 anni, con un'età di insorgenza media a 15 anni e la maggior parte dei pazienti (>86%) senza una storia familiare di epilessia. La frequenza complessiva al *baseline* delle crisi è stata di circa 15 per 4 settimane in tutti i gruppi. I più comuni AED somministrati alla fine del periodo di *baseline* erano: CBZ (>48%), lamotrigina (LTG; >20%) ed acido valproico (VPA; >18%).

Dopo un periodo di titolazione di 2 settimane l'ESL è stato somministrato alle dosi di 400 mg, 800 mg e 1200 mg una volta al giorno per 12 settimane (periodo di mantenimento). La variabile di efficacia cumulativa è stata la frequenza delle crisi standardizzata (4 settimane) (SSF) analizzata nel periodo di mantenimento come riduzione assoluta e relativa delle SSF e proporzione di *responder* (riduzione  $\geq 50\%$  dell'SSF). La sicurezza cumulativa è stata analizzata mediante l'insorgenza di ADR e valutazione dei parametri ematochimici.

La SSF mediana al *baseline* è stata simile nell'analisi totale (Studi 301 - 302 - 303 - 304: da 7.6 a 8.4) o parziale (escluso studio 303: da 8.0 a 8.5) del *dataset* delle popolazioni ITT. Alla fine del periodo di mantenimento, la SSF mediana è stata più bassa nel gruppo ESL 1200mg (analisi totale 4.8 e parziale 5.3) e più alta nel gruppo placebo (totale 6.9 e parziale 7.0). Comparati con il gruppo placebo le modifiche nella SSF durante il periodo di mantenimento sono state statisticamente significative nei gruppi ESL 800mg e 1200mg nelle popolazioni ITT e PP. La riduzione relativa delle SSF durante il periodo di mantenimento è stata significativamente più alta ( $p < 0.0001$ ) per i gruppi 800mg e 1200mg comparati con il gruppo placebo in entrambe le popolazioni ITT e PP. Nell'analisi integrata, la modifica relativa è stata -17.6% nel gruppo placebo comparata con il -23,4% nel gruppo ESL 400mg, -33.4% nel gruppo 800mg e -37.8% nel gruppo ESL 1200mg.

Il tasso di risposta è stato significativamente maggiore nei gruppi 800 e 1200 mg di ESL rispetto al gruppo placebo in tutte le analisi. In entrambe le analisi, parziale e totale, la differenza con il placebo è stata statisticamente significativa ( $p \leq 0.0001$ ) per i gruppi ESL 800 e 1200mg; la differenza tra il gruppo ESL 400mg ed il placebo non è stata statisticamente significativa. Il tasso di risposta per ESL 400mg è stata del 22,9% per le analisi totali e parziali integrate, per ESL 800mg è stata 33.8% e 33.2% rispettivamente per l'analisi parziale e totale, mentre per il gruppo ESL 1200mg il tasso di risposta è stato del 43% circa (placebo: 22.2% e 21.2%). Nell'analisi totale, una più grande proporzione di pazienti ha avuto una riduzione nelle SSF del 25% o più nel gruppo 800mg (58.3%) ed ESL 1200mg (60.4%) comparati con il placebo (43%).

L'analisi delle SSF per tipo di crisi ha dimostrato una differenza statisticamente significativa per il gruppo ESL 800mg ( $p = 0.0096$ ) per le crisi focali, per entrambi i gruppi 800mg ( $p = 0.0108$ ) e 1200 mg ( $p < 0.0001$ ) per le crisi parziali complesse e nel gruppo ESL 1200mg ( $p = 0.0101$ ) per le crisi secondariamente generalizzate. Durante il periodo di mantenimento il numero di giorni con crisi per quattro settimane, durante il periodo di mantenimento, diminuisce da  $7.3 \pm 6.2$  per il placebo,  $7.0 \pm 5.8$  per ESL 400mg,  $6.5 \pm 6.3$  per ESL 800mg e  $6.5 \pm 6.4$  per ESL 1200mg. La diminuzione del numero di giorni di crisi è stata statisticamente più bassa nel gruppo ESL 800mg una volta al giorno ( $p = 0.0005$ ) e ESL 1200mg una volta al giorno ( $p = 0.0001$ ) quando comparati con placebo. Per entrambi i dati parziali e totali, la riduzione mediana nelle SSF da ESL è stata simile in pazienti a cui era somministrata CBZ o meno, LTG e pazienti in trattamento o meno con VPA. Nell'analisi totale della popolazione ITT la riduzione mediana relativa è stata simile in pazienti in trattamento con 1 AED (placebo: 20.0%, ESL 400 mg: 17.6%, ESL 800 mg: 34.4%, ESL 1200 mg: 38.6%) e quelli con 2 AED.

L'incidenza totale delle ADR aumenta in proporzione con l'incremento della dose di ESL. L'ESL è risultata più efficace del placebo indipendentemente dal sesso, regione geografica, durata dell'epilessia, età al momento della diagnosi, tipo di crisi, e tipo di AED concomitanti. L'iponatremia che ha portato ad abbandono della terapia è stata più bassa dell'1% in pazienti in trattamento con ESL; non è stata osservata l'insorgenza di nessun ADR dose dipendente in tutti i gruppi con trattamento. Vi sono stati tre decessi durante il trattamento, due nel gruppo placebo (crisi respiratoria acuta e possibile *Sudden Unexpected Death in Epilepsy [SUDEP]*) ed uno nel gruppo ESL 800 mg (stato epilettico). Gli eventi avversi più comuni (> 10% pazienti) sono stati: vertigine, sonnolenza e nausea. Le ADR riportate (vertigine, sonnolenza, atassia, vomito e nausea) erano più basse nei pazienti che hanno iniziato il trattamento con ESL 400 mg (seguito da incrementi della dose di 400 mg a 800 o 1200 mg) rispetto a quelli che hanno iniziato il trattamento con ESL 600 mg o 800 mg. L'incidenza di ADR nell'analisi cumulativa è stata più alta nelle donne rispetto agli uomini (73% vs 64.6%) trattati con ESL e nei pazienti in trattamento con CBZ (placebo 54.7%; ESL 73.6%) che in pazienti non trattati (placebo 50.6%, ESL 61.4%).

In conclusione l'uso di ESL 800 mg e 1200 mg /die pare abbia risultati coerenti su tutti gli *endpoint* di efficacia e sicurezza, indipendentemente dalle caratteristiche della popolazione dello studio e tipologia di AED concomitanti. Un

trattamento iniziato con ESL 400 mg seguito da incrementi di 400 mg a 800 o 1200 mg fornisce un equilibrio ottimale di efficacia e tollerabilità.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29030894>

### **Efficacia del levetiracetam nel ridurre le scariche rolandiche comparata con la carbamazepina ed il valproato di sodio nell'epilessia rolandica**

*Kanemura H, Sano F, Ohyama T, Aihara M. Efficacy of levetiracetam for reducing rolandic discharges in comparison with carbamazepine and valproate sodium in rolandic epilepsy. Seizure. 2018*

L'epilessia rolandica (RE) è solitamente caratterizzata da crisi infrequenti e da un'eccellente prognosi e si presenta con scariche anormali all'elettroencefalogramma (EEG) denominate scariche rolandiche (RD), e vi è un significativo incremento nella frequenza delle RD durante la *drowsiness* e tutte le fasi del sonno. Numerosi studi hanno evidenziato che i bambini con RE mostrano un profilo di difficoltà cognitive e disturbi del comportamento e quindi l'RE non è sempre un disordine benigno; numerosi studi hanno dimostrato come un significativo numero di pazienti presenti un'evoluzione atipica; inoltre un significativo numero di bambini con RE presentano disturbi neuro-psicologici correlati con scariche epilettiformi inter-ictali.

I bambini con RD sono a rischio di disturbi comportamentali minori o difficoltà nell'apprendimento che sono più frequenti in pazienti con crisi atipiche o con caratteristiche atipiche all'EEG. Varie evidenze suggeriscono che una prolungata alta frequenza di RD potrebbe portare ad un'evoluzione atipica della RE. Comunque sia, il beneficio del trattamento farmacologico per sopprimere le RD è dibattuto; molti studi hanno riportato come non vi siano evidenze a favore o contro il trattamento delle scariche epilettiformi asintomatiche. Inoltre anche il trattamento per la soppressione delle RD, riportata in numerosi studi, è dibattuta, in quanto non in tutti è riportato un miglioramento delle *performance* cognitive.

Obiettivo principale dello studio è stato confrontare l'efficacia del levetiracetam (LEV) con due vecchi farmaci antiepilettici (AED), carbamazepina (CBZ) e sodio valproato (VPA), per prevenire l'evoluzione atipica nei bambini con epilessia rolandica (RE) e nel ridurre le RD sull'elettroencefalogramma (EEG) inter-ictale. I pazienti sono stati reclutati tra quelli ambulatoriali con diagnosi di RE che avevano le tipiche anomalie all'EEG: crisi parziali associate con *spike* centro-temporali all'EEG, insorgenza delle crisi dai 3 ai 14 anni, esami di laboratorio e screening per patologie metaboliche normali, nessuna anomalia alla risonanza magnetica ed assenza di altre crisi non provocate.

I pazienti sono stati suddivisi nei gruppi CBZ, VPA e LEV in linea con la monoterapia iniziale; i gruppi CBZ e VPA sono stati studiati in modo retrospettivo, mentre il gruppo LEV prospettivamente. I criteri di esclusione sono stati: bassa *compliance* dei *caregivers* nel completare il diario della frequenza delle crisi e delle ADR, persistente non aderenza al trattamento, uso di più di un AED od altre patologie neurologiche o croniche concomitanti. L'epilessia di nuova insorgenza è stata definita come due o più crisi non provocate senza una storia clinica precedente di crisi e tutte gli EEG sono stati registrati durante gli stati di veglia e di sonno. Nel gruppo con LEV, con somministrazioni di 5mg/kg/die divisi in due dosi, tutti i pazienti hanno avuto visite periodiche nel *follow-up*, ogni settimana nel primo mese ed ogni due settimane (od ogni mese) dopo il primo mese di trattamento. La dose di LEV è stata successivamente aumentata di 10 mg/kg/die dopo una settimana in caso di crisi nella prima settimana. Durante lo studio le dosi di LEV potevano essere aumentate fino a 60mg/kg/die in accordo con il giudizio dei clinici.

Sono stati definiti *seizure free* tutti i pazienti liberi da crisi per più di 6 mesi. La risposta all'EEG è stata classificata come: completa scomparsa delle scariche, risposta ( $\geq 50\%$  nella riduzione della frequenza delle RD), nessuna risposta (riduzione od incremento  $< 50\%$  delle RD) e peggioramento ( $\geq 50\%$  di incremento delle RD). Nei gruppi CBZ e VPA, sono stati reclutati un totale di 186 bambini con diagnosi di RE; di questi ne sono stati esclusi 24: 19 non avevano tutte le registrazioni all'EEG e 5 non hanno completato il *follow-up*. Sono stati analizzati i 162 pazienti rimanenti, 89 in trattamento monoterapico con CBZ e 73 con VPA. Il gruppo in trattamento con LEV ha compreso 37 bambini con RE di nuova insorgenza.

Sul totale, 61 pazienti (68.5%) nel gruppo CBZ e 54 (74%) nel gruppo VPA sono risultati liberi dalle RD con il primo AED prescritto alla fine dei 12 mesi di terapia. In aggiunta, quattro e tre pazienti (2.2% e 3.3%) trattati rispettivamente con CBZ e VPA hanno avuto una riduzione maggiore del 50% nella frequenza delle crisi. Nel gruppo trattato con LEV, 30 pazienti (85.7%) sono risultati liberi da crisi con il primo AED prescritto alla fine dei 12 mesi di terapia. Un paziente ha avuto una riduzione  $< 50\%$  della frequenza delle crisi. Sono risultati 10 *responder* (11.2%) tra gli 89 pazienti trattati con CBZ, 41 (56.2%) dei 73 pazienti con VPA e 25 (71.4%) dei 35 pazienti con LEV. L'intervallo medio per il raggiungimento della risposta nei gruppi CBZ, VPA e LEV è stato rispettivamente di 36.3, 23.1 e 14.7 mesi.

È stata evidenziata una maggiore efficacia, non statisticamente significativa, nel gruppo LEV rispetto al gruppo CBZ ( $p = 0.09$ ). La risposta all'EEG è stata raggiunta più rapidamente, in maniera significativa, con LEV rispetto a CBZ ( $p < 0.001$ ) o VPA ( $p < 0.005$ ). Il controllo delle crisi non è risultato significativamente diverso per tutti e tre i farmaci ricercati. Il LEV sembra essere superiore a CBZ e VPA nel sopprimere le RD nei bambini con RE e potrebbe prevenire le evoluzioni atipiche. Tuttavia, non trattandosi di uno studio controllato ed in assenza di dati cognitivi e comportamentali, non si possono trarre conclusioni definitive. Sono necessari ulteriori studi, con coorti più ampie, prospettici e controllati.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30308427>

### **Lo Switching del produttore di farmaci antiepilettici è associato con un più alto rischio d'insorgenza delle crisi**

Lang JD, Kostev K, Dogan Onugoren M, Gollwitzer S, Graf W, Müller T, Olmes DG, Hamer HM. *Switching the manufacturer of anti-epileptic drugs is associated with higher risk of seizures. Ann Neurol. 2018*

Molti farmaci, oltre alla formulazione *brand*, sono disponibili come versioni equivalenti ad un prezzo più conveniente dopo la scadenza del brevetto dell'*originator*. Gli enti regolatori solitamente approvano gli equivalenti se i loro requisiti di bioequivalenza sono sovrapponibili rispetto al prodotto *brand* nei dosaggi, potenza, ciclo di somministrazione, sicurezza, qualità ed indicazioni terapeutiche.

In generale, si presume che la somministrazione di farmaci equivalenti diminuisca i costi del sistema sanitario e le farmacie hanno il diritto di sostituire un farmaco prescritto *brand* con il prodotto generico meno costoso senza il consenso del medico a meno che la sostituzione sia specificatamente negata. Pertanto, i pazienti spesso ricevono lo stesso composto ma di marche differenti nel corso del trattamento.

Nella terapia dell'epilessia, la maggior parte dei farmaci antiepilettici (AED) sono disponibili anche come farmaci equivalenti, in quanto la bioequivalenza di diversi AED *brand* e delle loro controparti generiche è stata validata in diversi studi. Tuttavia, esistono dati non controllati sul mondo reale che sollevano dubbi sul fatto che lo *switch* degli AED siano sempre sicuri per i pazienti. Pertanto, scopo dello studio è stato analizzare il rischio di crisi ricorrenti, in una coorte tedesca, dopo lo *switch* del produttore dello stesso AED.

È stata osservata una diminuzione dell'aderenza in pazienti epilettici (PWE) che hanno ricevuto prescrizioni di un AED equivalente; una bassa aderenza è correlata con un rischio sostanzialmente aumentato di crisi ricorrenti e mortalità ed inoltre, la sostituzione all'equivalente era legata a considerevoli tassi di ritorno ai farmaci *brand*. Per analizzare ed approfondire ulteriormente l'apparente discrepanza tra studi controllati e dati del mondo reale, in questo lavoro sono stati utilizzati i dati di prescrizione di una grande coorte di PWE per eseguire uno studio che ha valutato il rischio di recidiva delle crisi quando viene effettuato lo *switch* in pazienti *seizure free*.

Sono stati analizzati i dati di pazienti, provenienti da tutta la Germania tra il 2011 ed il 2016, raccolti utilizzando il database *IMS Disease Analyzer (Quintiles IMS, Francoforte, Germania)*.

La coorte è stata divisa in un "gruppo con crisi" ed il gruppo controlli "*seizure free*". Entrambi i gruppi sono stati abbinati 1:1 secondo età, sesso, stato assicurativo e medico curante. Il rischio di crisi epilettiche dopo lo *switch* del produttore dello stesso AED è stato analizzato utilizzando una regressione multivariata.

I criteri di inclusione sono stati: almeno una crisi documentata durante l'intero periodo di studio di cinque anni, nessuna crisi ed almeno una prescrizione entro 180 giorni prima *dall'index date* ed almeno due prescrizioni di AED nei 360 giorni prima *dell'index date*. I pazienti senza crisi (*seizure free*) sono stati utilizzati come controlli e hanno dovuto soddisfare gli stessi criteri con una data di visita selezionata casualmente durante il periodo di osservazione come *index date*.

Gli AED considerati nello studio sono stati: carbamazepina, eslicarbazepina, etosuccimide, felbamato, gabapentin, lacosamide, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina, pregabalina, primidone, rufinamide, stiripentolo, sulthiame, tiagabina, topiramato, valproato, vigabatrin e zonisamide.

I farmaci sono stati ulteriormente classificati come AED *brand* se commercializzati sotto protezione brevettuale e AED generici dopo la scadenza del brevetto e commercializzato da altri produttori. Poiché un paziente può ricevere più di una sostanza contemporaneamente od in rapida sequenza, è stato considerato un conteggio duplice di singoli pazienti rispetto al loro AED.

Su un totale di 30.722 pazienti epilettici nel database, sono stati utilizzati i dati di 3.530 pazienti con epilessia che hanno soddisfatto i criteri di inclusione, 1.765 con crisi e 1.765 pazienti *seizure free* sono stati utilizzati come controlli corrispondenti (ciascun gruppo:  $N = 1.765$ ;  $53.7 \pm 19.8$  anni con il 38.6% con più di 60 anni).

I pazienti nel gruppo con le crisi hanno avuto più spesso diagnosi di depressione, disturbi d'ansia o difficoltà di apprendimento. Il valproato (VPA) è stato il farmaco più frequentemente somministrato seguito da levetiracetam (LEV), carbamazepina (CBZ) e lamotrigina (LTG). La latenza tra l'ultima prescrizione e l'*index date* non differiva

significativamente tra i due gruppi (gruppo con le crisi: 105.6 giorni  $\pm$  74.2 giorni; controlli: 125.5 giorni  $\pm$  98.2 giorni;  $p = 0.870$ ).

Uno *switch* dell'AED nell'ultima prescrizione dell'*index date* è stato osservato più spesso nel gruppo con le crisi rispetto ai controlli (26.8% vs 14.2%; OR 1.35; IC 95% 1.08-1.69;  $p = 0.009$ ); questo è stato preferibilmente dall'AED *brand* all'equivalente (5.5% vs 2.4%; OR 1.85; IC 95% 1.30-2.64;  $p < 0.001$ ) od all'interno del gruppo degli equivalenti (14.7% vs 7.1%; OR 1.45, IC 95% 1.13-1.87;  $p = 0.004$ ).

Lo *switch* non ha comportato una significativa riduzione dei costi (95.7 €  $\pm$  126.7 € rispetto a 93.3 €  $\pm$  117.7 €;  $p = 0.620$ ). La sostituzione della sostanza (6.9% vs 4.0%;  $p < 0.001$ ) o l'alterazione della potenza dell'AED prescritto (26.5% vs 14.7%;  $p < 0.001$ ) si è verificata più spesso nel gruppo con le crisi rispetto al gruppo di controllo. Alla regressione logistica è risultato che lo *switch* del produttore è un fattore di rischio indipendente per la ricorrenza delle crisi; ciò si è verificato maggiormente nello *switch* tra prodotti *brand* a AED equivalente o tra AED generici. Questi dati non sono stati confermati, in maniera significativa, all'analisi multivariata.

In questo studio è risultato che, in pazienti precedentemente privi di crisi, cambiare il produttore di AED era associato ad un rischio più elevato di recidiva delle crisi; l'approccio retrospettivo però, non consente di determinare se altri cambiamenti nelle cure mediche potrebbero allo stesso tempo contribuire alla ricorrenza. Tuttavia, secondo gli autori dello studio, sarebbe prudente evitare di cambiare il produttore di AED in pazienti *seizure free*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30298621>

### **Trattamento con farmaci antiepilettici in pazienti con *stroke*: potrebbe essere necessaria una modifica nella pratica clinica**

*Jabareen A, Leker RR, Eyal S, Ekstein D. Treatment with antiepileptic drugs in patients with stroke. A change in clinical practice may be required. J Neurol Sci. 2018*

L'epilessia ed i farmaci antiepilettici (AED), suddivisibili approssimativamente anche in induttori enzimatici e non enzimatici, sono stati associati ad un aumentato rischio di *stroke* e la sua prevenzione è un importante obiettivo socio-economico. Per analizzare questa associazione è stato disegnato uno studio retrospettivo che include pazienti ospedalizzati con una diagnosi di *stroke* che assumevano almeno un AED; un sottogruppo di pazienti inclusi per *stroke* acuto è stato studiato separatamente. Potenziali interazioni tra gli AED ed altri farmaci co-somministrati sono stati identificati utilizzando *MicroMedex* e *Lexi-Interact*.

Lo *stroke* è un'importante causa di mortalità in tutto il mondo ed una causa maggiore di morbilità neurologica; perciò, la somministrazione cronica di AED è il cardine del trattamento dell'epilessia, compreso quel 2-15% dei pazienti colpiti da *stroke* che sviluppano la patologia epilettica successivamente.

Alcuni dei vecchi AED, vale a dire fenobarbital, primidone, fenitoina e carbamazepina, sono induttori di enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci (EI-AED), mentre la maggior parte dei nuovi AED sono induttori non enzimatici (NEI-AED). Al contrario, l'acido valproico ed il felbamato sono inibitori enzimatici.

Il rischio di *stroke* e di infarto miocardico è aumentato nei pazienti epilettici, in particolare in coloro trattati con alte dosi di AED. Questo rischio è maggiore nei pazienti in trattamento con EI-AED, soprattutto con la fenitoina. Questo maggiore rischio di eventi cardio-vascolari associati all'uso di AED potrebbe essere attribuito al contributo diretto degli EI-AED nell'aumentare i livelli sierici di lipidi e omocisteina, nonché alle interazioni farmacologiche.

In questo studio è stato valutato l'uso degli AED in combinazione con altri farmaci in una grande popolazione di pazienti ospedalizzati con *stroke* e sono state analizzate le potenziali interazioni farmaco-farmaco (DDI).

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di pazienti ospedalizzati tra il 2007 ed il 2011, per un qualsiasi tipo di *stroke* che hanno ricevuto un trattamento con almeno un AED: carbamazepina, clonazepam, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepine, fenobarbitale, fenitoina, pregabalin, primidone, topiramato, acido valproico e vigabatrina. Felbamato e zonisamide sono stati esclusi in quanto non approvati dallo stato in cui è stata eseguita l'analisi; così come lacosamide, perampanel e brivaracetam in quanto non disponibili durante il periodo di studio.

Come detto gli AED sono stati suddivisi in EI-AED (fenobarbitale, primidone, fenitoina e carbamazepina) e NEI-AED (tutti gli altri). Sono stati analizzati i dati di 827 pazienti con almeno una diagnosi di *stroke*. Altra diagnosi comune è stata l'ipertensione (65%) e l'epilessia (44%).

Lo studio ha incluso 827 pazienti, il 59% di essi ha assunto 5-10 farmaci, due terzi hanno ricevuto almeno un AED induttore enzimatico e la fenitoina è risultata la più comunemente utilizzata (38% dei pazienti). Tra il sottogruppo di 82 pazienti ricoverati per *stroke* acuto, al 61% di questi sono stati prescritti AED dopo l'evento ictale. Statine, farmaci antiplastrinici, antidiabetici e bloccanti dei canali del calcio (CCB) sono stati i più frequenti farmaci non-AED utilizzati, rispettivamente dal 56, 55, 30 e 28% dei pazienti.



Le combinazioni più comuni tra AED e non AED che comportano un rischio di potenziali interazioni clinicamente rilevanti sono quelli tra AED con statine, warfarin, CCB ed antidepressivi.

Ogni paziente ha assunto in media 5.3 farmaci; il 59% dei pazienti ha utilizzato 5-10 farmaci ed il 3% ha utilizzato più di 10 diversi farmaci. Gli EI-AED e l'acido valproico costituivano il principale trattamento per l'epilessia, con la fenitoina più comunemente prescritta (38% dei pazienti). Il 15% dei pazienti ha utilizzato i nuovi AED e precisamente: gabapentin (7%), lamotrigina (5%) e levetiracetam (3%); la maggior parte dei pazienti (82%) sono stati in trattamento monoterapico ed il 66% dei pazienti ha utilizzato almeno un EI-AED. La maggior parte dei pazienti (61%), nel sottogruppo con *stroke* acuto, ha iniziato il trattamento con AED dopo lo *stroke* e la maggior parte di loro presentavano ictus ischemico embolico e di grandi dimensioni.

Tra i 32 pazienti del sottogruppo che hanno avuto uno *stroke* mentre erano già in trattamento con gli AED, vi è stata una distribuzione più uniforme tra piccoli e grandi eventi vascolari e la maggior parte degli ictus ischemici erano trombotici. Nessuno dei pazienti con emorragia intracerebrale era stato trattato con warfarin. In questa coorte non è stato effettuato nessun tentativo di effettuare lo *switch* quando presenti co-trattamenti con potenziali interazioni farmacologiche. La frazione di pazienti trattati con EI-AED tra i pazienti trattati con farmaci noti per interagire con EI-AED era del 60-66%, in modo simile agli EI-AED utilizzati nella popolazione di studio generale (66%;  $p > 0.05$ ). Allo stesso modo, nessuna differenza nell'uso di acido valproico è stata trovata tra tutti i pazienti ed utenti di farmaci potenzialmente interagenti con esso ( $p > 0.05$ ).

I risultati di questo studio sembrano dimostrare che molti pazienti colpiti da *stroke*, trattati con gli AED, hanno un rischio maggiore di avere DDI, portando ad inadeguato controllo della coagulazione e tossicità da AED. Pertanto, una selezione più attenta nell'uso degli AED in questi pazienti, favorendo gli AED di nuova generazione, deve essere garantita. I vari specialisti ed i medici di base dovrebbero comunicare e consultare i farmacisti clinici, per ottimizzare la politerapia nei pazienti con ictus.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30267807>

### **Personalizzazione del trattamento: Fenfluramina, un nuovo farmaco antiepilettico per la sindrome di Dravet**

*Polster T. Individualized treatment approaches: Fenfluramine, a novel antiepileptic medication for the treatment of seizures in Dravet syndrome. Epilepsy Behav. 2018*

La sindrome di Dravet è una rara e grave encefalopatia che si presenta per la prima volta durante l'infanzia con febbre associata a crisi tonico-cloniche od miocloniche nel primo anno di vita refrattarie al trattamento con farmaci antiepilettici (AED). Il 45% dei pazienti ha quattro o più crisi tonico-cloniche ogni mese nonostante i regimi multi-farmacologici, infatti con gli AED attualmente disponibili il controllo completo delle crisi è raro.

La fenfluramina (FLM) inizialmente sviluppata come farmaco anti-obesità, in seguito ad un'osservazione clinica di una sua potenziale attività antiepilettica in una piccola coorte omogenea di pazienti combinata con un *workup genetico*, è portata ad ipotizzare la FLM come trattamento *add-on* per le crisi nella sindrome di Dravet. L'80% dei pazienti con sindrome di Dravet ha una mutazione nel gene SCN1A, che codifica per una subunità del canale del sodio voltaggio-dipendente. Larve di *zebrafish* omozigoti per il mutante *scn1Lab*, l'ortologo *zebrafish* dell'umano SCN1A, sviluppano attività motoria epilettiforme attenuata in presenza di FLM e di dimetadione, un antagonista dei canali del calcio di tipo T.

La FLM (3-trifluorometil-N-etilamfetamina) è un derivato dell'amfetamina originariamente sviluppato come soppressore dell'appetito e commercializzato a livello globale dalla metà degli anni settanta al 1997. Si ritiene la sua azione anoressizzante coinvolga meccanismi serotoninergici interrompendo lo *storage* vescicolare ed inibendo il *reuptake* di questo neurotrasmettitore; l'attività antiepilettiforme della FLM pare mediata dai recettori 5-HT1D e 5-HT2C (e probabilmente anche 5-HT2A).

Vi sono varie evidenze in letteratura di uso della FLM in pazienti: tre casi di bambini con epilessia fotosensibile in cui la FLM a 60 mg/*die* riduceva la frequenza delle crisi; in una coorte di 33 pazienti con epilessia refrattaria trattati con FLM da 0.5 a 1.5 mg/kg/*die* la metà presentavano una riduzione della frequenza delle crisi  $\geq 50\%$ . Altri autori hanno dimostrato come la FLM a 1.5-3.0 mg/kg/*die* abbia ridotto le stereotipie respiratorie compulsive nei bambini con autismo. Basandosi su queste osservazioni, altri autori hanno trattato un gruppo di 11 bambini con epilessia refrattaria con FLM *add-on* da 0.5 a 1.0 mg/kg *die* che ha indotto un completo controllo delle crisi in 7 pazienti e riduzione del 75% nella frequenza delle crisi nei rimanenti 4 pazienti durante un *follow-up* da 3 a 8.5 anni (5.08 di mediana).

Recenti revisioni sistematiche di pazienti trattati con FLM hanno evidenziato l'insorgenza di rigurgito della valvola aortica da medio a grave, dal 3.9% nei pazienti controllo od al *baseline* (n=1721) fino al 9.6% in pazienti adulti trattati con FLM per l'obesità (n=3268). Allo stesso modo, la prevalenza moderata o maggiore di rigurgito della valvola mitrale

è stata del 2.5% nei pazienti controllo e del 3.1% nei pazienti trattati con FLM. I dosaggi giornalieri di FLM utilizzati per trattare la sindrome di Dravet sono stati da 5 mg a 30 mg/die, che è inferiore alla soglia di 60 mg/die utilizzata per il trattamento dell'obesità, associata ad un rischio 9 volte maggiore rispetto a 40 mg/die. Queste osservazioni suggeriscono un profilo di rischio-beneficio migliore per l'uso di una dose minore di FLM in bambini e giovani adulti trattati per la sindrome di Dravet rispetto al suo uso a dosi più elevate in adulti obesi.

L'efficacia antiepilettica osservata ha portato alla progettazione di uno studio di fase III, ancora in corso al momento della stesura dell'articolo, con FLM *add-on* nella sindrome di Dravet. Risultati preliminari di questo primo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di ZX008 (una soluzione orale di FLM HCl).

Un totale di 119 pazienti con Dravet di età compresa tra 2 e 18 anni sono stati randomizzati al placebo, ZX008 0.2 mg/kg/die o ZX008 0.8 mg/kg/die (1:1:1) e trattati per 14 settimane. I dosaggi giornalieri sono stati divisi a metà e somministrati due volte al giorno con il cibo a circa 12 ore di distanza.

Lo studio ha raggiunto il suo *endpoint* primario; infatti rispetto al placebo, i pazienti nel gruppo ZX008 a 0.8 mg/kg/die hanno dimostrato una riduzione maggiore del 63.9% nella frequenza mensile delle crisi (toniche, cloniche, tonico-atoniche, tonico-cloniche generalizzate, emicloniche e focali) ( $p < 0.001$ ). Pazienti nel gruppo 0.2 mg/kg/die hanno evidenziato una riduzione maggiore del 33.7% nella frequenza delle crisi rispetto al placebo. Una riduzione  $\geq 50\%$  nella frequenza delle crisi mensili è stata osservata nel 70% dei pazienti nel gruppo ZX008 0.8 mg/kg/die ( $p < 0.001$ ) e nel 41% dei pazienti nel gruppo ZX008 0.2 mg/kg/die ( $p = 0.001$ ) rispetto al 7.5% dei pazienti nel gruppo placebo.

L'incidenza di eventi avversi gravi è stata simile tra i gruppi ed è stata del 10% nel gruppo placebo e del 12.5% nel gruppo ZX008 0.8 mg/kg/die. Esami ecocardiografici regolari prima e durante il trattamento non hanno evidenziato valvulopatie. Ridurre la frequenza delle crisi con un nuovo AED efficace, in questo caso la FLM, può ridurre i costi per il trattamento della sindrome di Dravet, in particolare quelli associati con le ospedalizzazioni e può migliorare la qualità della vita dei pazienti e dei *caregivers*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30269941>

#### **Switch del levetiracetam da brand a generico: uno studio osservazionale *real-life* di 4 anni**

Trimboli M, Russo E, Mumoli L, Tripepi G, Fortunato F, Mastroianni G, Abate F, De Sarro G, Gambardella A, Labate A. *Brand-to-generic levetiracetam switching: a 4-year prospective observational real-life study. Eur J Neurol. 2018*

Lo *switch* tra farmaci antiepilettici (AED) da brand a equivalente è stata oggetto di dibattito negli ultimi decenni. Nonostante lo *switch* porti ad un risparmio significativo sia per i pazienti che per la società ed è altamente incoraggiato dai governi e dalle compagnie assicurative, i medici ed i pazienti sono ancora cauti nella sostituzione *brand-equivalente*.

Il potenziale rischio di fallimento terapeutico e/o di insorgenza di eventi avversi (ADR) è il principale dubbio per i pazienti, mentre l'adeguatezza della definizione di bioequivalenza della *Food and Drug Administration* (FDA), è la preoccupazione principale per i medici: un AED bioequivalente potrebbe essere approvato come equivalente dal punto di vista terapeutico senza ulteriori studi di efficacia o di tollerabilità. Alcuni studi osservazionali hanno riscontrato l'insorgenza di ADR tra i pazienti che passano da AED *brand* a equivalenti e molte recenti segnalazioni hanno dimostrato che pazienti che utilizzano farmaci equivalenti mostrano una maggiore aderenza al loro regime farmacologico, poichè sono spesso meno costosi dei corrispettivi *brand*.

Tra questi AED, il levetiracetam (LEV) è ampiamente prescritto per il trattamento dell'epilessia focale e generalizzata nei bambini e negli adulti ed è efficace e molto ben tollerato, nonché uno degli AED con maggiore tasso di *switch* da brand a generico. Lo scopo di questo studio è stato determinare se il passaggio da LEV *brand* a LEV equivalente, in una coorte di pazienti epilettici, potesse risultare adeguato in termini di controllo delle crisi e tollerabilità. Per poter essere reclutati nello studio, i pazienti stavano assumendo il LEV *brand* come monoterapia o politerapia per almeno sei mesi. Da marzo 2013 ad aprile 2017 è stato proposto ai pazienti di passare al LEV equivalente come parte del loro *follow-up*. Sono state valutate il numero di crisi mensili, gli ADR correlati al farmaco e l'elettroencefalogramma (EEG) prima dello *switch* (*T0-baseline*) e dopo sei mesi (*T1*). Inoltre, è stato riportato il *follow-up* a lungo termine dei pazienti trattati con l'equivalente dopo la fine dello studio, considerando la visita neurologica più recente (*T2*).

Un totale di 180 pazienti sono stati reclutati in quattro anni. Su 180 pazienti, 55 hanno rifiutato lo *switch* da LEV *brand* a generico ed hanno continuato il trattamento con il *brand*; tra i rimanenti 125 pazienti, 59 (47%) sono stati trattati con LEV *brand* in monoterapia e 66 (53%) sempre con il *brand* ma in politerapia. Tutti i 125 pazienti sono stati sottoposti al passaggio LEV da brand a equivalente ( $1850 \pm 810.7$  mg/die).

In dettaglio, 125 pazienti presentavano un'epilessia per un periodo medio di 20.2 anni ( $\pm 15.7$ ) e la dose media giornaliera di LEV somministrata è stata 1850 mg ( $\pm 810.7$  mg). Novanta (72%) su 125 pazienti erano affetti da epilessia focale e circa il 35% di questi da epilessia del lobo temporale (TLE), infine 35 (28%) pazienti erano affetti da epilessia generalizzata.

Confrontando i pazienti a T0 (*baseline*) a T1 (dopo lo *switch*), non sono state evidenziate differenze statisticamente significative ( $p = 0.71$ ) in termini di frequenza delle crisi [T0: media 2.4, IC 95%: 0.1-6.4; T1: media 2.3, 95% CI: 0.2-6.4] ed anche il verificarsi di ADR è rimasto invariato.

Ottanta (64%) su 125 pazienti sono risultati *seizure free* a T0 ed hanno continuato ad esserlo a T1 sei mesi dopo, 51 su 80 in monoterapia e 29 in politerapia. Durante l'assunzione del LEV brand, dopo sei mesi, il numero di crisi mensili era in media 2.4, mentre il numero medio di crisi mensili durante l'assunzione dell'equivalente, sempre dopo sei mesi, era di 2.3 senza alcuna differenza significativa tra mono e politerapia.

Inoltre, non è stata evidenziata alcuna differenza ( $p = 0.87$ ) per quanto riguarda il numero di crisi al mese tra i due gruppi di pazienti con crisi focali (T0: 3.1, IC 95%: 0.2-6.3; T1: 3.2, IC 95%: 0.1-6.5) e crisi generalizzate (T0: 0.5, IC 95%: 0.3-6.0; T1: 0.5, IC 95%: 0.4-6.0).

Dopo la fine dello studio, 112 su 125 pazienti hanno continuato ad usare il LEV equivalente con un *follow-up* medio di  $25.7 \pm 13$  mesi (26 mesi di mediana) (66 pazienti hanno avuto un *follow-up* di almeno 24 mesi, 27 su 66 hanno avuto un *follow-up*  $\geq 36$  mesi). Nessuno ha riportato recidive di crisi od insorgenza di nuovi ADR.

Quattordici pazienti su 59 (24%) trattati con LEV generico in monoterapia hanno riferito ADR (diarrea, irritabilità, sensazione di calore diffuso, attacchi di panico, lieve reazione allergica e cefalea), ma solo otto hanno interrotto il trattamento.

Durante il *follow-up* dei pazienti trattati con LEV equivalente, 13 pazienti si sono ritirati dopo un periodo medio di  $9.6 \pm 3.2$  mesi; tre hanno interrotto spontaneamente il trattamento durante il *follow-up* (in quanto *seizure free*). Come precedentemente detto, 55 pazienti su 180 hanno rifiutato lo *switch* al basale ed hanno continuato a utilizzare il LEV brand con un *follow-up* medio di  $23.7 \pm 13.6$  mesi.

Di questi 55 pazienti, 35 (64%) con epilessia focale e 20 (36%) con epilessia generalizzata; 40 (73%) su 55 pazienti stavano assumendo il brand in monoterapia mentre 15 (27%) pazienti erano trattati in politerapia. Confrontando il basale (T0) con la visita di *follow-up* più recente (T2), in questo sottogruppo di pazienti, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative ( $p = 0.65$ ) in termini di frequenza delle crisi (crisi/mese; T0: 0.7, IC 95%: 0.4-6.0; T2: 0.8, IC 95%: 0.2-5.9) ed insorgenza di ADR.

Infine, nessuna differenza sostanziale in termini di numero di crisi e nuova insorgenza di ADR è stata riscontrata in pazienti trattati con equivalente o *brand* in monoterapia fino a 48 mesi di *follow-up*.

In conclusione, il passaggio da un marchio ad una formulazione equivalente dovrebbe essere considerato generalmente sicuro e dovrebbe essere guidato da un'interazione bidirezionale tra il neurologo ed il paziente considerando tutti gli aspetti come la disponibilità, l'economicità, l'aderenza e la valutazione del rischio.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29322654>

#### **La Commissione Farmaco**

Alfonso Iudice

Emilio Russo

Angela La Neve

Ettore Beghi

Giuseppe Capovilla

Carlo di Bonaventura

Filippo Sean Giorgi

Salvatore Grosso

Andrea Romigi

Luigi Maria Specchio

Gaetano Zaccara

Con l'aiuto del Dr. Luigi Iannone, Specializzando in Farmacologia, Università di Catanzaro