
10. SICUREZZA DI ANTIEPILETTICI DI MARCA E GENERICI

*Ersilia Lucenteforte, Laura Baglietto, Marco Tuccori, Università di Pisa
Rosa Gini, Eleonora Cei, Agenzia Regionale di Sanità della Toscana
Alessandra Bettioli, Alfredo Vannacci, Università di Firenze*

DOMANDA

Come vengono utilizzati i farmaci antiepilettici in Toscana? Il rischio di ospedalizzazione e/o accesso al Pronto soccorso per qualsiasi causa e per eventi legati al loro utilizzo tra i pazienti in trattamento con farmaci di marca è diverso da quello dei pazienti in trattamento con generici?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'epilessia è una patologia neurologica che colpisce 50 milioni di persone nel mondo e, di questi, circa 40 milioni nei paesi in via di sviluppo. Anche se i farmaci antiepilettici (AED) non sono generalmente considerati costosi, la grande quantità di prescrizioni dispensate rende la spesa complessiva elevata [1]. La sicurezza, l'aderenza alla terapia e il costo dei farmaci hanno posto l'attenzione scientifica sul concetto di equivalenza clinica e sul ruolo dei medicinali generici. Una revisione sistematica condotta su 68 studi ha concluso che la sostituzione dei AED di marca con i generici potrebbe determinare potenziali problemi di bioequivalenza, fallimento della terapia farmacologica, insorgenza di reazioni avverse e aumento della frequenza delle crisi epilettiche [2]. Alcuni studi hanno riportato reazioni avverse in seguito all'utilizzo di farmaci generici, principalmente a causa delle differenze nella biodisponibilità.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Il protocollo di studio (EU PAS Register Number EUPAS24224) è disponibile sul sito dell'European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) [3].

Identificazione della coorte

Disegno dello studio: Studio osservazionale su tutti i nuovi utilizzatori di AED (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATC, N03*) nell'anno 2015 della Regione Toscana.

Criteri di inclusione: Sono inclusi tutti i soggetti con almeno una prescrizione di AED (prescrizione indice) e almeno 365 giorni di osservazione antecedenti la prima prescrizione (periodo di *look-back*). La data della prima prescrizione di AED è stata considerata come data d'ingresso del soggetto nella coorte (data indice).

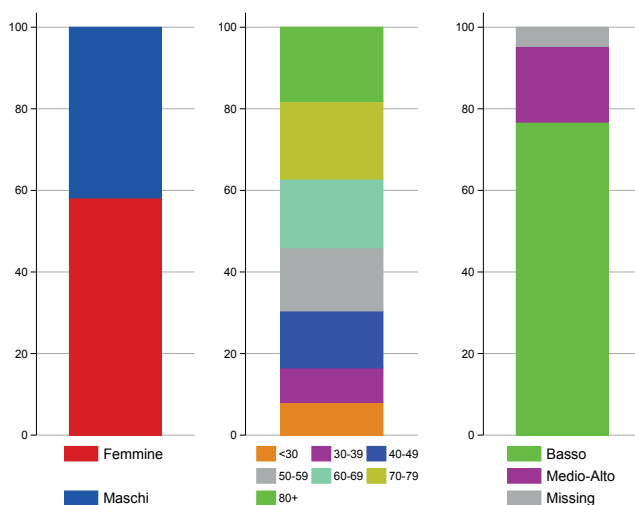
Criteri di esclusione: Sono esclusi tutti i soggetti con una prescrizione di AED nel periodo di *look-back* (*new users design*) e i soggetti con neoplasia, ovvero soggetti con una prescrizione di antineoplastici oppure con un'ospedalizzazione con diagnosi primaria o secondaria di cancro.

Nel 2015 in Toscana abbiamo individuato 36.423 nuovi utilizzatori di AED; di questi, 35.915 avevano almeno 365 giorni di osservazione antecedenti la prima prescrizione di AED. Dopo aver escluso i soggetti con neoplasia (3.987), abbiamo incluso nella coorte 31.928 soggetti.

Caratterizzazione della coorte

La maggior parte dei soggetti era femmina (58%, **Figura 1**), prevalentemente di età superiore ai 60 anni (54%) e con un basso livello socioeconomico (77%).

Figura 1
Distribuzione (%) del genere, dell'età e del livello socioeconomico



La differenza fra la proporzione di femmine e maschi aumentava nelle fasce di età più elevate (66% vs 34% dopo gli 80 anni).

Dal momento che diversi farmaci antiepilettici possono essere anche prescritti come stabilizzanti dell'umore, per stimare la possibile indicazione d'uso dei farmaci AED, i soggetti con una prescrizione di etosuccimide, rufinamide, eslicarbazepina acetato, zonisamide, stiripentolo, lacosamide, retigabina e peramppanel, nell'anno successivo alla prescrizione indice, sono stati considerati come epilettici. I soggetti con prescrizioni differenti da quelle sopra citate sono stati considerati epilettici se avevano una ospedalizzazione, in diagnosi primaria e secondaria, per epilessia nel periodo di *look-back*, e con disturbi psichiatrici se avevano una corrispondente ospedalizzazione. I soggetti che non rientrano nei precedenti due casi sono stati considerati epilettici se avevano un'esenzione nel periodo di *look-back* per epilessia, e con disturbi psichiatrici se avevano una corrispondente esenzione. Infine, per i soggetti non ancora classificati è stato impiegato l'algoritmo (**Figura 2**) proposto da Naldi et al (2016) [4].

La maggior parte dei soggetti della nostra coorte risultava epilettico (73%; **Figura 3**). Per quanto riguarda le altre patologie, il 14% dei soggetti aveva altre comorbidità cardiache, il 12% aveva disturbi del sistema nervoso centrale, il 9% aveva ipertensione, il 7% aveva diabete, il 2% aveva insufficienza renale e l'1% aveva disturbi da uso di sostanze.

Figura 2
Algoritmo utilizzato per determinare l'indicazione d'uso

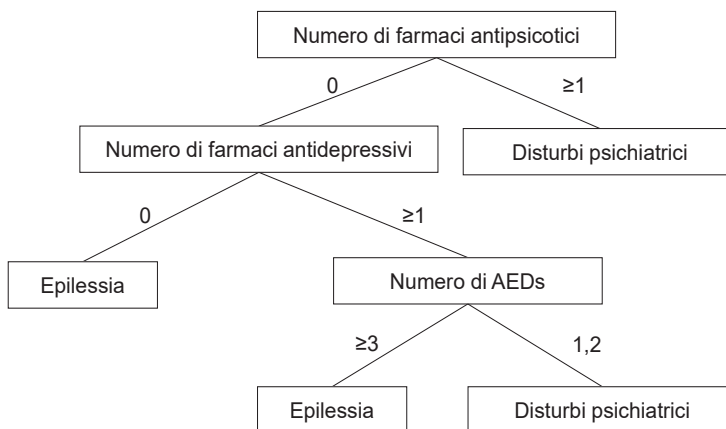
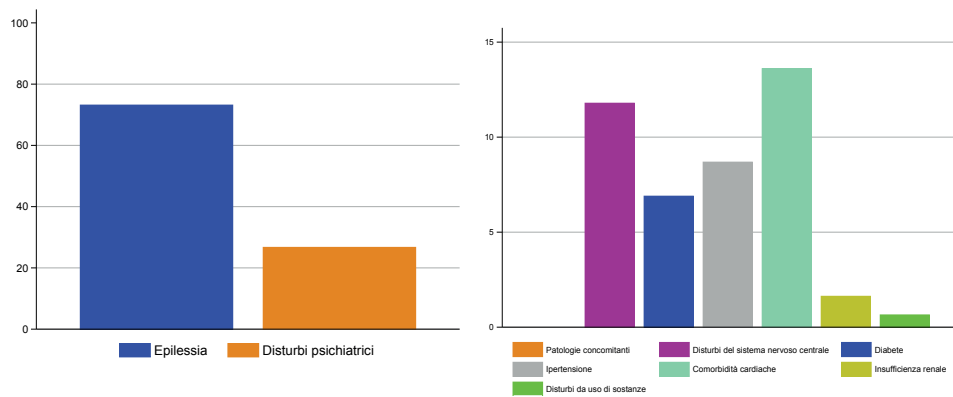


Figura 3
Distribuzione (%) dell'indicazione d'uso e delle patologie concomitanti



Variabili in studio

Primo AED: La prima prescrizione è stata categorizzata in una delle seguenti classi mutuamente esclusive: i) AED di marca senza generico disponibile nel 2015; ii) AED di marca; iii) AED generico; iv) concomitanza di due o più principi attivi come prescrizione indice.

Il 74,4% dei soggetti della coorte aveva una prima prescrizione di AED di marca, mentre il 17,7% di generico (**Tabella 1**). La distribuzione della tipologia della prima prescrizione era significativamente diversa tra maschi e femmine, con una percentuale di prescrizione di AED di marca maggiore fra le femmine rispetto ai maschi.

Tabella 1
Distribuzione (N, %) della prescrizione indice nell'intera coorte e stratificato per genere

Prima prescrizione di AED	Totale	Femmine	Maschi	p
Di marca senza generico disponibile ^a	2.096 (6,6%)	1.229 (6,6%)	867 (6,5%)	0,008
Di marca ^b	23.859 (74,7%)	1.938 (75,1%)	9.921 (74,3%)	
Generico ^b	5.636 (17,7%)	3.234 (17,4%)	2.402 (18,0%)	
Concomitanza di due o più principi attivi	337 (1,1%)	168 (0,9%)	169 (1,3%)	

^a Principi attivi con generico non disponibile: barbiturici e derivati (primidone), derivati dell'idantoina (fenitoina combinazioni), derivati della succinimide (etosuccinimide), derivati delle benzodiazepine (clonazepam), derivati della carbossamide (rufinamide, eslicarbazepina), derivati degli acidi grassi (valpromide, acido amminobutirrico, vigabatrin, tiagabina), altri antiepilettici (sultiame, felbamato, zonisamide, lacosamide, perampanel).

^b Principi attivi con generico disponibile: barbiturici e derivati (fenobarbital, barbexalone), derivati dell'idantoina (fenitoina, fosfenitoina), derivati della carbossamide (carbamazepina, oxcarbazepina), derivati degli acidi grassi (acido valproico), altri antiepilettici (lamotrigina, topiramato, gabapentin, levetiracetam, pregabalin).

Al fine di concentrare l'attenzione sul confronto marca/generico, i soggetti appartenenti alla categoria "AED di marca senza generico disponibile nel 2015" e alla categoria "concomitanza di due o più principi attivi come prescrizione indice", non sono stati considerati nelle analisi che seguono.

Passaggio tra farmaco generico e di marca: Se un soggetto ha la prescrizione indice categorizzata come farmaco di marca (B) e successivamente ha una prescrizione di generico con lo stesso principio attivo, questo è stato categorizzato come "passaggio da B a G" (primo *switch*). Analogamente è stato categorizzato il "passaggio da G a B". Se un soggetto è stato categorizzato "passaggio da B a G" e successivamente ha una prescrizione di farmaco di marca con lo stesso principio attivo, questo è stato categorizzato come "passaggio da B a G a B" (*switch-back*). Analogamente è stato definito il passaggio "passaggio da G a B a G".

Passaggio di principio attivo: Se un soggetto, dopo la prescrizione indice, ha una prescrizione con un differente principio attivo, questo è stato categorizzato come *class-switch*.

Considerando solo i soggetti che avevano come farmaco indice un AED di marca e generico (29.495 soggetti in totale), i farmaci più prescritti risultavano essere i farmaci di terza generazione (altri antiepilettici 72,0%; **Tabella 2**), seguiti dai derivati degli acidi grassi (21,2%). La percentuale di soggetti con una prescrizione indice con un AED di terza generazione era più alta per le femmine (74,6%), mentre quella dei derivati degli acidi grassi era più alta per i maschi (24,8%). Chi inizia il trattamento con un AED di marca, passava nel 5,8% dei casi a generico e tra questi il 36,7% ritornava a generico. Chi, invece, inizia il trattamento con un AED generico, passava nel 14,6% dei casi a farmaco di marca e tra questi il 25,3% ritornava ad un generico. Il passaggio ad un altro principio attivo era del 4,8% per i soggetti che iniziavano con farmaco di marca e 7,1% per i soggetti che iniziavano con generico.

Outcome in studio

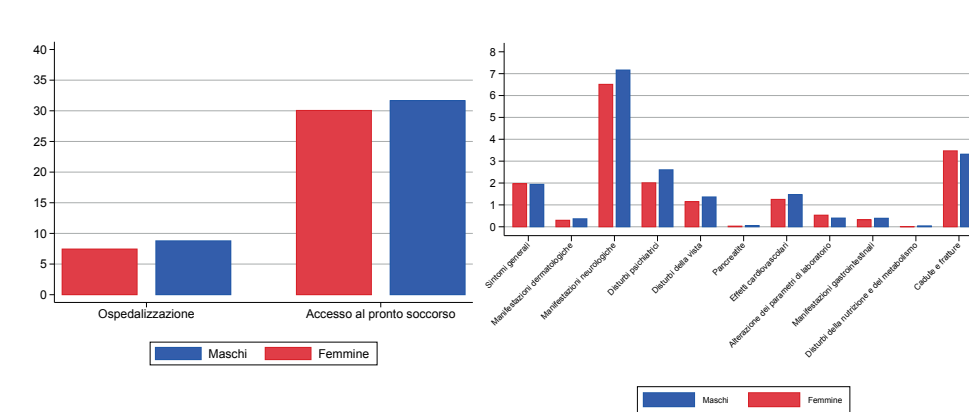
L'outcome di interesse era l'accesso in Pronto soccorso od ospedalizzazione per qualsiasi causa nel *follow-up*. Tra questi accessi/ospedalizzazioni sono stati poi considerati quelli legati all'utilizzo di AED, ovvero: autolesionismo e/o suicidio, manifestazioni dermatologiche, manifestazioni neurologiche, disturbi psichiatrici, disturbi della vista, pancreatite, effetti cardiovascolari, alterazione dei parametri di laboratorio, manifestazioni gastrointestinali, disturbi della nutrizione e del metabolismo, sintomi generali, cadute e fratture e incidenti stradali.

L'8% della coorte totale aveva avuto un'ospedalizzazione per qualsiasi causa e il 31% un accesso al Pronto soccorso per qualsiasi causa. Queste percentuali erano leggermente più basse nelle femmine rispetto ai maschi (7% vs 9% e 30% e 32%, rispettivamente, **Figura 4**). Gli eventi avversi più frequentemente riportati erano le manifestazioni neurologiche (6,5% per le femmine e 7,2% per i maschi), cadute e fratture (3,5% e 3,3%), disturbi psichiatrici (2,0% e 2,6%) e sintomi generali (2,0% e 1,9%).

Tabella 2
Distribuzione (N, %) della prima classe farmacologica prescritta e degli switch nell'intera coorte dei soggetti che utilizzano farmaci di marca e generici e stratificata per genere

	Totale	Femmine	Maschi	p
Principio attivo della prima prescrizione di AED				
Barbiturici e derivati	493 (1,7%)	283 (1,6%)	210 (1,7%)	<0,001
Derivati dell'idantoina	107 (0,4%)	47 (0,3%)	60 (0,5%)	
Derivati della carbossamide	1.426 (4,8%)	855 (5,0%)	571 (4,6%)	
Derivati degli acidi grassi	6.243 (21,2%)	3.181 (18,5%)	3.062 (24,8%)	
Altri antiepilettici	21.226 (72,0%)	12.806 (74,6%)	8.420 (68,3%)	
Switch				
da B a G	1.378 (5,8%)	781 (5,6%)	597 (6,0%)	0,186
da G a B	821 (14,6%)	448 (13,9%)	373 (15,5%)	0,084
Switch-back				
da B a G a B	506 (36,7%)	296 (37,9%)	210 (35,2%)	0,326
da G a B a G	208 (25,3%)	110 (24,6%)	98 (26,3%)	0,629
Class-switch				
per chi inizia con farmaco di marca	1.152 (4,8%)	668 (4,8%)	484 (4,9%)	0,784
per chi inizia con farmaco generico	399 (7,1%)	284 (7,7%)	151 (6,3%)	0,051

Figura 4
Distribuzione (%) delle ospedalizzazioni e accessi in Pronto soccorso per qualsiasi causa e per eventi avversi legati all'utilizzo di AED



Sicurezza comparativa tra farmaco di marca e generico

I soggetti che avevano una prima prescrizione con AED generico sono stati appaiati (*matching*) a 4 soggetti che avevano una prima prescrizione con farmaco di marca, utilizzando il *propensity score* (PS) *matching* [5] e applicando il metodo *Nearest Neighbor Matching* che consiste nell'abbinare ogni individuo di un gruppo con un altro dell'altro gruppo che presenta lo score numerico più vicino; la soglia di distanza al di sopra della quale il candidato per l'abbinamento risulta scartato (*caliper*) è stata scelta pari a 0,2. Tutte le variabili incluse nel PS *matching* risultavano bilanciate nei due gruppi risultanti dal *matching* (*standardized mean difference* - SMD, <0,1; **Tabella 3**) tranne che per l'indicazione d'uso.

Tabella 3
Distribuzione (N, %) e bilanciamento (SMD) delle variabili inserite nel PS dopo l'appaiamento

	Di marca	Generico	SMD
Totale	21.788	5.447	
Genere Maschile, N(%)	9.393 (43,1)	2.311 (42,4)	0,014
Età, media (deviazione standard)	59,03 (19,83)	59,09 (19,26)	0,003
Livello socio economico, N(%)			0,024
Basso	16.948 (77,8)	4.256 (78,1)	
Medio/Alto	4.532 (20,8)	1.101 (20,2)	
missing	308 (1,4)	90 (1,7)	
Uso di AED per disturbi psichiatrici, N(%)	5.664 (26,0)	1.724 (31,7)	0,125
Comorbidità			
Disturbi del sistema nervoso centrale	2.343 (10,8)	671 (12,3)	0,049
Diabete	1.433 (6,6)	365 (6,7)	0,005
Ipertensione	1.722 (7,9)	445 (8,2)	0,010
Altre comorbidità cardiache	2.777 (12,7)	713 (13,1)	0,010
Insufficienza renale	305 (1,4)	76 (1,4)	<0,001
Abuso di alcol/droghe o malattie legate all'utilizzo di alcol	132 (0,6)	49 (0,9)	0,034

Dopo aver escluso i soggetti che passano da farmaco di marca a generico e viceversa, i soggetti sono stati seguiti dalla data indice fino alla prima data tra: i) fine del periodo di copertura dell'ultima prescrizione; ii) uscita dal database; iii) decesso; iv) prescrizione di un AED con un codice ATC differente da quello della prescrizione indice; oppure v) outcome di interesse.

Al fine di comparare il rischio dell'outcome di interesse tra farmaco di marca e generico sono stati utilizzati modelli di Cox aggiustati per indicazione d'uso (epilessia vs disturbi psichiatrici), e principio attivo del farmaco indice. Rispetto al solo utilizzo di AED di marca, chi utilizzava generici aveva un rischio di ospedalizzazione/accesso al Pronto soccorso per qualsiasi causa comparabile (hazard ratio, - HR=0,95; intervallo di confidenza - IC - al 95%: 0,83-1,08; **Tabella 4**).

Tabella 4**Distribuzione (N, %) e rischio di ospedalizzazione e/o accesso in Pronto soccorso per qualsiasi causa e per eventi legati all'utilizzo di AED**

	Eventi, N(%)	Totale	HR (IC 95%)
Per qualsiasi causa			
Utilizzo di solo AED di marca	1.449 (7,6)	20.520	referimento
Utilizzo di solo AED generico	274 (6,2)	4.660	0,95 (0,83-1,08)
Per eventi legati all'utilizzo di AED			
Utilizzo di solo AED di marca	644 (3,2)	22.575	referimento
Utilizzo di solo AED generico	115 (2,5)	4.660	0,92 (0,75-1,13)

I rischi erano consistenti nei differenti strati di indicazione d'uso: per i soggetti con disturbi psichiatrici erano 0,94 (0,75-1,19) per l'ospedalizzazione e/o accesso al Pronto soccorso per tutte le cause e 1,00 (0,73-1,38) per motivi legati all'utilizzo di AED; per i soggetti epilettici erano 0,96 (0,82-1,13) e 0,88 (0,68-1,15), rispettivamente.

Lo studio risente di molti limiti dovuti al disegno dello studio in sé (osservazionale, retrospettivo) e il più importante punto di forza, invece, deriva dalla natura del campione, essendo un campione non selezionato di tutti i nuovi utilizzatori di AED di un'intera Regione, la Toscana.

Risposta

Nel 2015, in Toscana, i farmaci AED generici erano scarsamente utilizzati (17,7%) e, non poco frequentemente (14,6%), chi iniziava con un generico passava al farmaco di marca, anche se gli stessi soggetti, altrettanto frequentemente (25,3%), ritornavano al generico. Il passaggio di principio attivo era risultato più frequente nei soggetti che iniziavano il trattamento con un generico rispetto al farmaco di marca (7,1% vs 54,8%). Il nostro studio ha confermato un profilo di sicurezza simile per i farmaci generici e di marca in termini di accesso al Pronto soccorso o ospedalizzazione per qualsiasi causa e per eventi legati all'utilizzo di AED.

Referenze

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
2. Atif M, Azeem M, Sarwar MR. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. *Springerplus*. 2016 Feb 25;5:182. doi: 10.1186/s40064-016-1824-2. eCollection 2016.
3. Lucenteforte E, et al. Pattern of use and safety profile of branded vs generic antiepileptic drugs. Protocollo di studio osservazionale registrato al link <http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/fullProtocol/24283>.
4. Jacob L, Hamer HM, Kostev K. Adherence to antiepileptic drugs in children and adolescents: A retrospective study in primary care settings in Germany. *Epilepsy Behav*. Oct 2017;75:36-41.
5. Naldi I, Piccinni C, Mostacci B, et al. Prescription patterns of antiepileptic drugs in young women: development of a tool to distinguish between epilepsy and psychiatric disorders. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. Jul 2016;25(7):763-769.