Polemiche su comunicato AIFA in merito a levetiracetam e topiramato

Data 26 settembre 2012
Categoria Professione

AIFA ha diramato un comunicato in cui raccomanda per il topiramato ed il levetiracetam la non sostituibilità e questo ha acceso polemiche per le differenze di prezzo tra originator e equivalenti e rinforzato i dubbi sulla bioequivalenza per alcune categorie di farmaci.

Comunicazione AIFA su inserimento nella lista di trasparenza di specialità medicinali contenenti Levetiracetam e Topiramato

1.In aderenza al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto autorizzato, la terapia con medicinali a base di di Levetiracetam e Topiramato (di seguito LEV e TPM) deve essere prescritta dal medico e richiede un attento monitoraggio da parte di specialisti esperti in epilessia.
2.La prima prescrizione di un trattamento a base di uno dei due prodotti può essere effettuata con un farmaco equivalente, che può essere prescritto ad un costo vantaggioso per il SSN senza perdita di efficacia e sicurezza per il paziente. Durante tutta la fase di titration ed i primi mesi di trattamento si raccomanda la non sostituibilità del preparato dipartenza.
3.Per i pazienti pediatrici di peso inferiore ai 15 kg che iniziano il trattamento con TPM si raccomanda l'utilizzo delle compresse da 15 mg per una migliore predisposizione dello schema terapeutico, al fine di evitare i possibili noti eventi avversi iniziali dose-correlati del farmaco.
4.Per i pazienti epilettici in trattamento, che risultano completamente controllati dalla terapia farmacologica, si raccomanda la non sostituibilità del farmaco assunto, indipendentemente dal fatto che sia brand o equivalente.
5.Per i pazienti epilettici che non risultano completamente controllati dalla terapia farmacologica ma che, a giudizio del medico curante, abbiano avuto significativi miglioramenti in termini di frequenza o tipologia delle crisi (eliminazione della perdita di coscienza, delle crisi di caduta, ad es), si raccomanda la non sostituibilità del farmaco assunto.
6.Per i pazienti epilettici che non abbiamo avuto alcun beneficio clinico dalla nuova introduzione o assunzione di LEV o TPM, si raccomanda la sospensione graduale del farmaco assunto e l'eventuale passaggio ad un trattamento antiepilettico con altro farmaco.
7.Nel rispetto della responsabilità professionale del medico, la legge attuale consente al medico prescrittore di specificare la non sostituibilità del medicinale ritenuto idoneo, come chiaramente indicato nel secondo comma dell'art. 7 della legge 405/2001.
8.Per le criticità elencate e nel prevalente interesse della salute del paziente, AIFA raccomanda, nei casi in cui il medico decida la non sostituibilità del farmaco prescritto, che le autorità sanitarie territoriali non pongano a carico dell'assistito la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco previsto facendo eccezione a quanto stabilito dal quarto comma dell'art. 7 della legge 405/2001.
9.Per i dettagli tecnici di interesse terapeutico, e tra questi il monitoraggio delle concentrazioni ematiche di LEV e TPM, e per quanto non espressamente contemplato nella presente comunicazione, AIFA sollecita il personale sanitario coinvolto alla lettura ed al rispetto di quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di ciascun medicinaleautorizzato.
Comunicazione approvata dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) il 16 luglio 2012

fonteAIFA

http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/specialit%C3%A0-medicinali-contenenti-levetiracetam-e-topiramato-17092012

La Regione Lombardia ha dato esplicite indicazioni affinché ai farmaci contenenti Topiramato e Levetiracetam, la differenza di prezzo venga posta a carico dell'assistito anche nel caso in cui il medico apponga la clausola di non sostituibilità.

In pratica tutte le Regioni dovranno seguire questo comportamento in quanto il comunicato Aifa è solo una nota informativa e non ha valore applicativo in quanto non è sorretto da una disposizione di legge.

Fimmg Lazio ha così commentato la vicenda:

> La cosa risuona strana dopo le grandiose campagne mediatiche che hanno accompagnato il periodo estivo dove è stato assicurato ai cittadini che i farmaci generici erano uguali ai farmaci originali.
> Se veramente i farmaci equivalenti sono sovrapponibili ai farmaci originali perché l'Aifa comunica in tutta fretta che per queste specialità medicinali deve essere applicata la NON SOSTITUIBILITA' pena effetti gravi alla salute del malato???
> Da questo se ne deduce che realmente la bioequivalenza non è poi così perfetta, e può creare problemi di efficacia del farmaco a cura di una patologia, ma allora devono essere presi in considerazione ed esclusi dal

provvedimento legislativo anche altri farmaci che presentano una finestra terapeutica stretta come Anticonvulsivanti, Digitalici, Teofilline, Chinidina, Anticoagulanti orali, Diuretici (soprattutto negli anziani).
Se la sostituibilità in tali casi comporta problemi in biodisponibilita' ed efficacia perché le associazioni di cittadini e le istituzioni non intervengono?
D'altronde nello specifico caso sono coinvolti circa 500.000 pazienti con epilessie in Italia e circa 50.000 nel Lazio, mediamente quindi circa 10 pazienti per ogni medico di famiglia del Lazio, che nel caso assumano i farmaci citati o verseranno la consistente differenza del prezzo mensili o si esporranno ai rischi del cambiamento.
I costi per le famiglie sono consistenti: il farmaco originale Keppra 500 mg costa € 83, 72 a scatola , mentre il Levetiracetam generico € 37.67. Il Topamax 50 costa € 55.28 mentre il generico Topiramato o il Sincronil costano € 27.29.
Ma sono coinvolti anche i loro medici che per esigenze cliniche dovranno patire se impoverire una famiglia o rischiare l'inefficacia del farmaco, inducendo un conflitto etico di non facile soluzione.
Urgono pertanto interventi istituzionali politici di riequilibrio a tutela del paziente e del suo medico.
Non ci resta che avvisare tutti i medici di vigilare e fare molta attenzione verificando con puntualità "la giostra della sostituibilità" che si è innescata col decreto Balduzzi sull'obbligo di prescrizione del principio attivo, e stimolare le associazioni di cittadini e le istituzioni tutte, affinché intervengano a reale tutela della salute, evitando il facile populismo dei "sanitari corrotti", in nome di un marketing sulla malattia che alberga altrove, al di fuori degli studi medici.
Da anni chiediamo un Orange Book per la biocompatibilità senza risultato alcuno, anzi destando anche ilarità in alcuni, ma il vero scandalo pressoche' da tutti taciuto non è stato tanto mettere in dubbio il potere prescrittivo del Medico ma giocare a monopoli con la salute del cittadino.

Anche la Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) esprime viva preoccupazione per la situazione che si è generata relativamente al costo dei medicinali contenenti levetiracetam e topiramato. In base a recenti disposizioni della Spesa Sanitaria, la differenza di prezzo fra i farmaci brand e i generici (nell'ordine di varie decine di euro a secondo della confezione) ricade interamente sui pazienti.

Per quanto sia giustificabile l'impiego del generico nei pazienti di prima diagnosi, esistono però pazienti epilettici, in cura da molti anni con farmaci brand, in cui è molto difficile passare dal medicinale di "marca" a quello generico, oppure da un generico all'altro, senza rischiare un peggioramento delle crisi epilettiche, come affermato anche dalla nota AIFA del 16.7.2012. Allo stato attuale, anche se il medico curante indica al paziente la non sostituibilità del medicinale, questo non esenta il farmacista ad esigere la differenza di prezzo all'assistito, con conseguenze gravi per i pazienti e le loro famiglie. Ecco di seguito la nota che il Presidente LICE ha rivolto al Ministro della Salute Renato Balduzzi, al Presidente della Conferenza dei Presidenti delle Regioni Vasco Errani e a tutti i Presidenti delle Regioni italiane:

Bologna, 25 settembre 2012 Oggetto: Applicazione nota AIFA 16.07.2012 relativa all'impiego delle specialità medicinali levetiracetam e topiramato "La Lega Italiana contro l'epilessia (LICE), la Società scientifica che in Italia rappresenta circa 1000 epilettologi, esprime la più viva preoccupazione per le numerose segnalazioni giunte alla nostra Società, da persone con epilessia, in merito all'acquisto oneroso di specialità medicinali a base di levetiracetam e topiramato. In accordo alla recente comunicazione AIFA del 16.7.2012 è infatti assolutamente sconsigliabile, per possibili gravi danni alla salute, sostituire il farmaco in uso con farmaco equivalente (sia esso brand o generico) allorché la persona affetta da epilessia abbia un controllo completo o un marcato miglioramento delle crisi epilettiche di cui soffre. Tale sostituzione potrebbe, infatti, condurre a perdita di controllo delle crisi o alla comparsa di sintomi di tossicità. Tale raccomandazione di non sostituibilità, che trova peraltro ampio riscontro nella letteratura scientifica, non potrebbe trovare attuazione nel caso in cui l'onere della differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco previsto fosse a carico dell'assistito. Certo che tale problema possa trovare una immediata soluzione al fine di evitare un onere economico insostenibile e/o un danno alla salute per le persone affette da epilessia, porgo cordiali saluti".

Roberto Michelucci Presidente LICE

In merito si ricorda che la Società Italiana di Farmacologia ha raccomandato di ridurre l'intervallo di equivalenza per questi farmaci, come praticato dall'Agenzia regolatoria danese.

http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_farmaci_equivalenti_ott2010.php

Focalizzazione del problema dei Narrow Therapeutic Index Drugs

Classi di medicinali da considerare con "narrow therapeutic index"ed intervalli di accettabilità

Una lacuna già citata delle Linea Guida EMA riguarda la mancata definizione dei singoli farmaci e/o delle classi di farmaci a ristretto indice terapeutico ["It is not possible to define a set of criteria to categorize drugs as narrow therapeutic index drugs (NTID) and it must be decided case by case if an active substance is an NTID].Per questi farmaci, piccole variazioni di biodisponibilità tra il medicinale originale di marca ed il generico possono comportare sensibili variazioni di efficacia e sicurezza.
Se da un lato è comprensibile che la linea guida non scenda nel dettaglio delle singole molecole o classi di

farmaci, tuttavia non si può ignorare che la mancanza di indicazioni specifiche ha portato le aziende ad impostare e condurre studi di BE in modo non corretto che, alla verifica in fase di registrazione, hanno causato non poche discussioni e conseguenti ritardi autorizzativi.
Le discussioni tenute in vari ambiti europei hanno portato ad alcuni pareri su diverse molecole per le quali il restringimento del margine di variabilità è specificamente indicato da pronunciamenti di gruppi di lavoro dell'EMA: ci riferiamo in particolare al caso di alcuni immunosoppressori come la ciclosporina, il tacrolimus ed il micofenolato mofetile.
Pertanto, come proposta operativa, riteniamo opportuno un allineamento alle prese di posizione che ci sono già state sull'argomento da parte di alcune agenzie regolatorie come quelle danese, che, ai fini della sostituibilità, ritiene necessario un margine ristretto (90-111% per AUC e Cmax) per le seguenti categorie di farmaci: immunosoppressori, antiepilettici (escluse le benzodiazepine), antiaritmici, antidepressivi triciclici ed inoltre aminofillina/teofillina e warfarin. Quanto alle altre agenzie, sia quella canadese sia l'FDA affrontano la problematica dei NTID, ma al momento non è possibile stilare un elenco condiviso di NTID con i relativi intervalli di accettabilità.

Farmaci equivalenti in Farmacia ed in Ospedale: il problema della sostituibilità

Il problema della sostituibilità farmaco originale di marca-farmaco equivalente e farmaco equivalente-farmaco equivalente è legato strettamente ai problemi che stanno alla base della BE. Gli studi di BE non utilizzano parametri clinici di efficacia, bensì si limitano a confrontare la biodisponibilità farmacologica sistemica di due prodotti. Come detto, i test di BE sono basati sul confronto statistico di parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità dei due prodotti: generalmente vengono usati i parametri AUC e Cmax .
Anche se la procedura di determinazione della BE è molto rigorosa rimangono problemi di difficile soluzione. L'intervallo di BE è uno standard stabilito convenzionalmente attribuendo maggior rilievo alla variabilità del comportamento in vivo della formulazione piuttosto che la variabilità della risposta terapeutica nella popolazione dei pazienti. Un intervallo di BE così ampio, non differenziato per categoria terapeutica e per classe farmacologica, tende a trascurare le altre variabili farmacologiche e cliniche che possono incidere significativamente sull'equivalenza terapeutica di due prodotti. In pratica per alcuni prodotti l'intervallo potrebbe essere troppo largo per altri troppo stretto.
I test di BE, come vengono attualmente effettuati, consentono di stimare una "BE media di popolazione", e non una "BE individuale". Due formulazioni possono essere considerate "bioequivalenti per una popolazione" se, oltre al valore medio dei parametri di biodisponibilità, anche le loro distribuzioni attorno alle medie sono sufficientemente simili. I parametri farmacocinetici di due formulazioni possono avere un valore medio sufficientemente simile, ma una varianza significativamente differente. In tal caso, le due formulazioni anche se bioequivalenti dal punto di vista statistico, non sono equivalenti per la popolazione perché le distribuzioni delle loro biodisponibilità sono significativamente differenti. Dimostrare la BE di popolazione assume una significativa importanza per assicurare il medico che può attendersi un risultato terapeutico mediamente equivalente nella popolazione dei suoi pazienti, se inizia un nuovo trattamento con un farmaco equivalente piuttosto che con il prodotto di marca.
La BE di popolazione, tuttavia, non fornisce alcuna informazione circa la probabilità che la risposta del singolo paziente a due formulazioni sia equivalente. Per poter fare questa previsione occorre stimare la BE individuale, ossia la BE entro soggetto, e valutare in quale percentuale i singoli soggetti rispondono in modo equivalente al prodotto generico ed al prodotto innovatore. La biodisponibilità individuale si configura, dunque, come il criterio fondamentale per poter applicare la norma della sostituibilità tra formulazioni nel corso di un trattamento in atto, senza pregiudicare il profilo terapeutico e di sicurezza ottenuti con la prima formulazione.
Un altro problema che può pregiudicare la sostituibilità, soprattutto tra farmaco equivalente e farmaco equivalente dello stesso prodotto di marca è il fenomeno del cosiddetto "bio-creep". Infatti, i test di BE sono fatti tra il singolo prodotto equivalente ed il prodotto di marca. Questa situazione non garantisce che due o più equivalenti dello stesso originator siano tra loro bioequivalenti. Per esempio, supponendo che un generico abbia una biodisponibilità (AUC)+15% ed un secondo generico una biodisponibilità –13%, entrambi sono bioequivalenti rispetto allo standard che imitano, ma non sono tra loro bioequivalenti essendo la differenza tra loro superiore al 20%.
Da quanto discusso, è chiaro che il concetto di BE non gode della proprietà transitiva: non è possibile concludere, senza una verifica diretta, che due prodotti, ciascuno bioequivalente con lo stesso standard di riferimento, siano bioequivalenti tra di loro. Purtroppo, il confronto diretto non è possibile in quanto i medicinali equivalenti sono confrontati unicamente con il medicinale originale di marca e così l'interscambiabilità fra equivalenti è solo supposta.
Questo problema è stato già affrontato negli Stati Uniti, dove un Orange Book periodicamente aggiornato, riporta tutte le bioequivalenze studiate, indicando per ogni farmaco equivalente la sua sostituibilità con altri prodotti. L'Orange Book è stato concepito per promuovere l'ingresso e l'uso dei farmaci generici nel mercato, e allo stesso tempo tutelare gli interessi dei titolari di farmaci di marca e dei pazienti.
L'Orange Book fornisce un elenco pubblico e dettagliato di farmaci equivalenti approvati dalla FDA per l'uso e la vendita negli Stati Uniti. Il nome deriva dal colore della copertina della prima pubblicazione e viene mantenuto tuttora, anche se negli ultimi anni è disponibile solo on-line. L'Orange Book mette a disposizione una notevole quantità di informazioni sui farmaci elencati, tra cui il principio attivo, gli eccipienti, i parametri di biodisponibilità e bio-equivalenza, informazioni sulla equivalenza terapeutica e il nome della ditta

proprietaria.
L'elenco è aggiornato mensilmente.