

# Utilizzo e sicurezza degli antiepilettici generici e di marca

**Ersilia Lucenteforte**

[ersilia.lucenteforte@unipi.it](mailto:ersilia.lucenteforte@unipi.it)

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università di Pisa

## Domanda

- 1) Come vengono **utilizzati** i farmaci antiepilettici (AEDs) in Toscana?
- 2) Il **rischio** di ospedalizzazione e/o accesso al pronto SOCCORSO per qualsiasi causa e per eventi legati all'utilizzo di AEDs tra i pazienti in trattamento con farmaci **di marca** è diverso da quello dei pazienti in trattamento con **generici**?

## Contesto della domanda

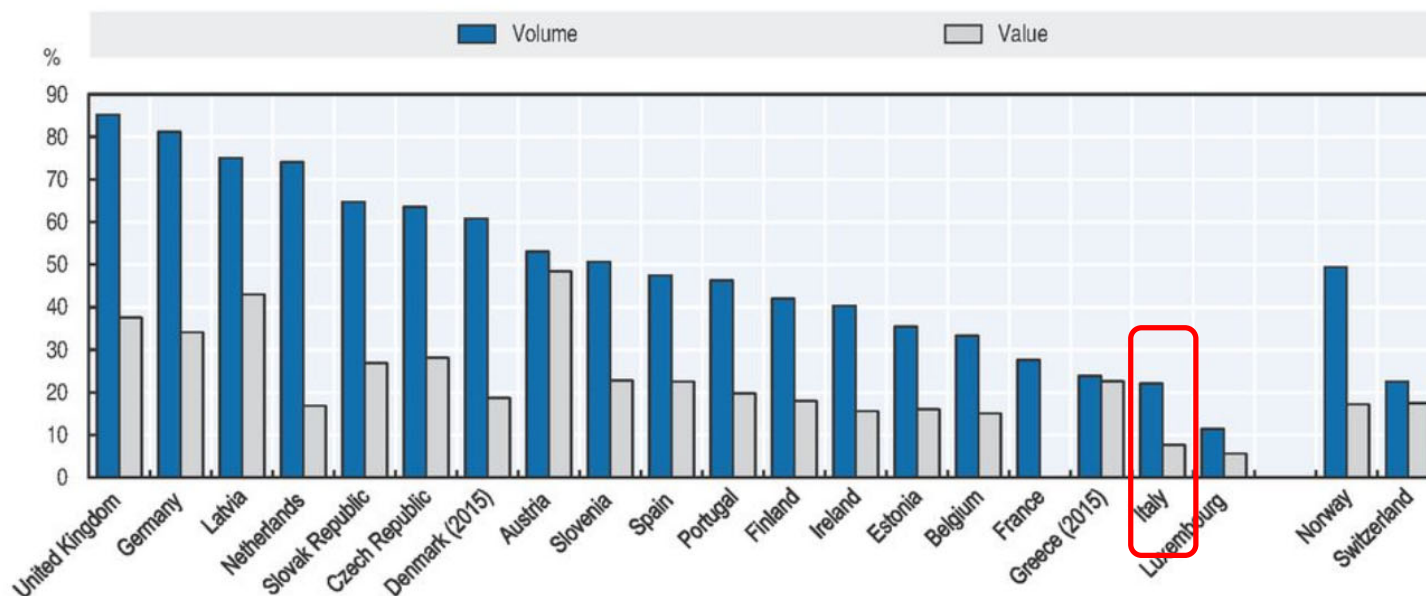
Anche se i farmaci antiepilettici (AEDs) non sono generalmente considerati costosi, **la grande quantità di prescrizioni dispensate rende la spesa complessiva elevata**

La principale indicazione d'uso degli AEDs è l'epilessia che colpisce **50 milioni di persone nel mondo** e, di questi, circa 40 milioni nei paesi in via di sviluppo

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>

# Utilizzo dei farmaci generici in Europa

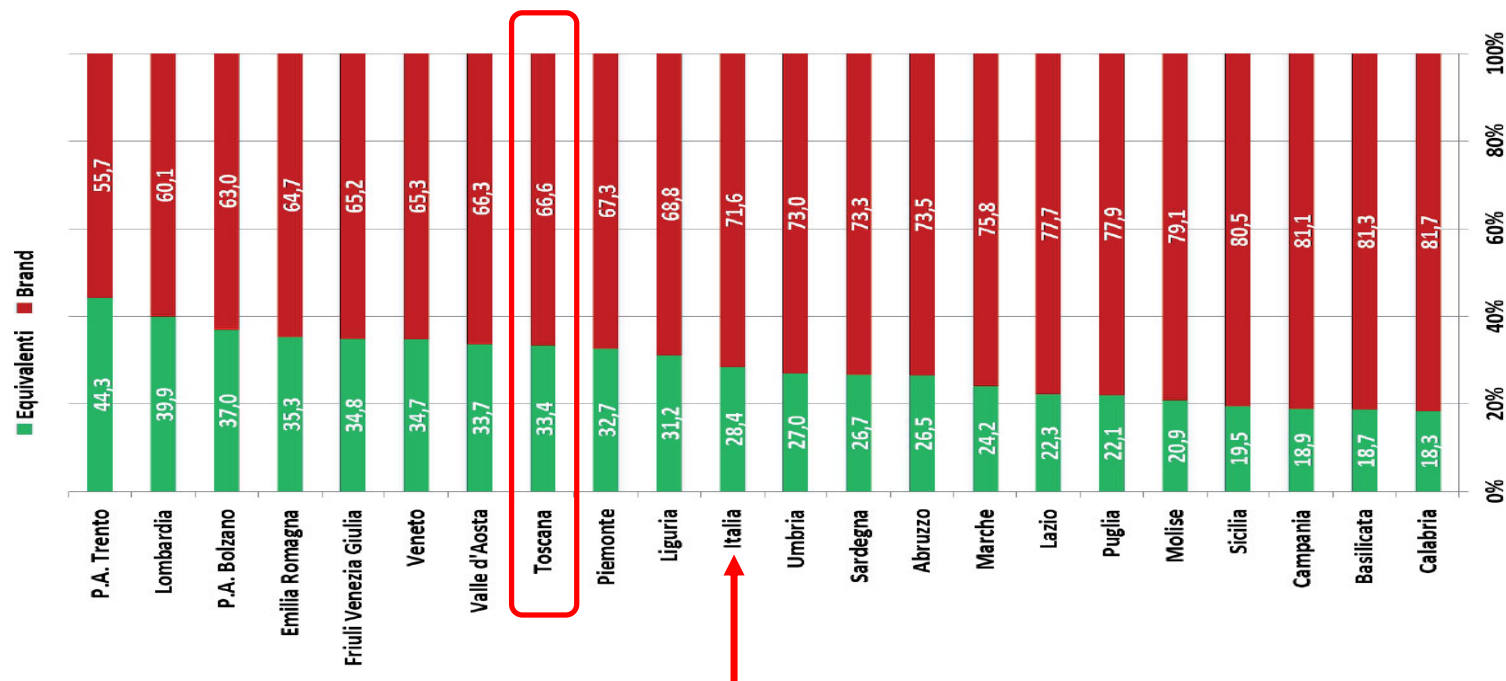
Figure 2.10. Generic market share by volume and value, 2016 (or latest year)



La quota del mercato farmaceutico rappresentata da generici **rimane bassa in Italia (2016)**



# Utilizzo dei farmaci generici e di marca in Toscana



La Toscana è **al di sopra** della media italiana (2015)

# Sicurezza dei generici

A causa della variabilità farmacocinetica e farmacodinamica interindividuale, **le differenze misurate tra AED di marca e generico possono essere le stesse differenze tra diversi lotti della stessa marca**

Nonostante ciò,

1. Ancora è **controversa** la questione della **sicurezza** comparativa degli AEDs di marca e generici
2. Alcuni studi hanno riportato un aumento dell'uso dell'assistenza sanitaria dopo uno **switch da farmaco di marca a generico** e gli **switch-back** sono significativamente più alti per gli AED rispetto ad altri farmaci
3. Alcuni pazienti sono riluttanti verso variazioni nel colore e nella forma degli AEDs e questa riluttanza può avere come conseguenza la **scarsa aderenza**

Generic antiepileptic drugs-Safe or harmful in patients with epilepsy? Holtkamp M, Theodore WH. Epilepsia. 2018 Jul;59(7):1273-1281.

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.

# Disegno dello studio

## Criteri di inclusione

1. Soggetti con almeno una prescrizione di AED (**prescrizione indice**) nell'anno 2015 della Regione Toscana. La data della prima prescrizione di AED è stata considerata come data d'ingresso del soggetto nella coorte (**data indice**)
2. Soggetti con almeno 365 giorni di osservazione antecedenti la prima prescrizione (**periodo di look-back**)

## Criteri di esclusione

1. Soggetti con almeno una prescrizione di AED nel periodo di *look-back* (**new users design**)
2. Soggetti con neoplasia nel periodo di *look-back* e nell'anno successivo alla data indice

# Disegno dello studio

## Criteria di inclusione

1. Soggetti con almeno una prescrizione di AED nella Regione Toscana
2. Soggetti con almeno 365 giorni di osservazione prima della data indice (**periodo di look-back**)

La data della prima prescrizione di AED è considerata la data indice del soggetto nella coorte (**data indice**)

## Criteria di esclusione

1. Soggetti con una prescrizione di AED in un'altra regione
2. Soggetti con neoplasia nel periodo di osservazione

Lucenteforte E, et al. Pattern of use and safety profile of brain AEDs in the Toscana region (Italy). *Encephalopatia*. 2015;17(1):1-6.  
<http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/fullProtocol>

**36.423 nuovi utilizzatori di AED in Toscana nel 2015**

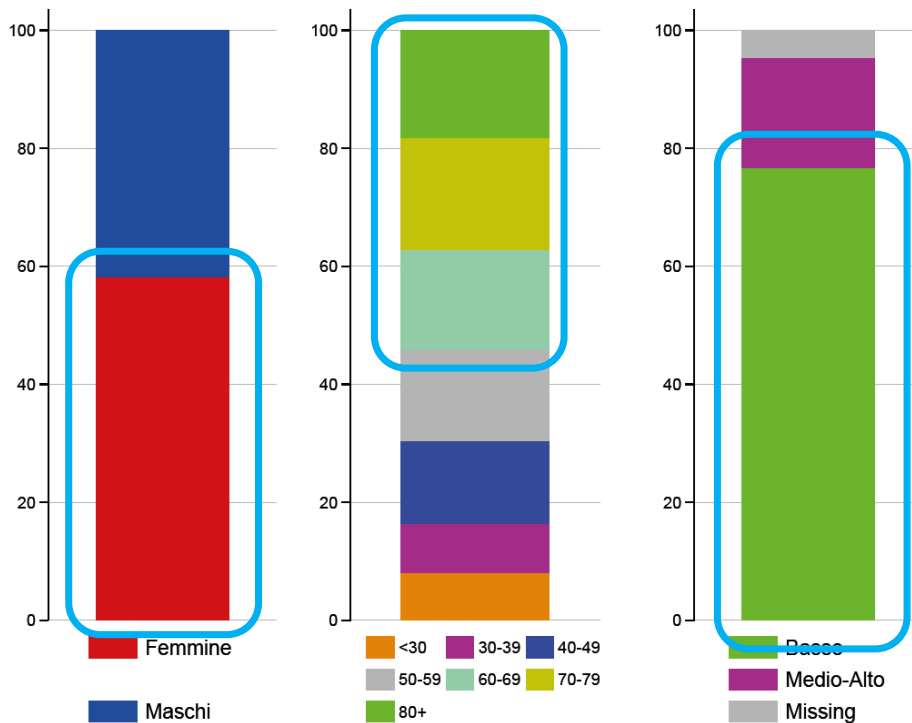
- soggetti senza 1 anno di osservazione prima della data indice (n=508)
- soggetti con neoplasia (n=3987)

**31.928 soggetti inclusi**



# Caratterizzazione della coorte (1)

## Distribuzione del genere, dell'età e del livello socioeconomico



Il campione è costituito prevalentemente da

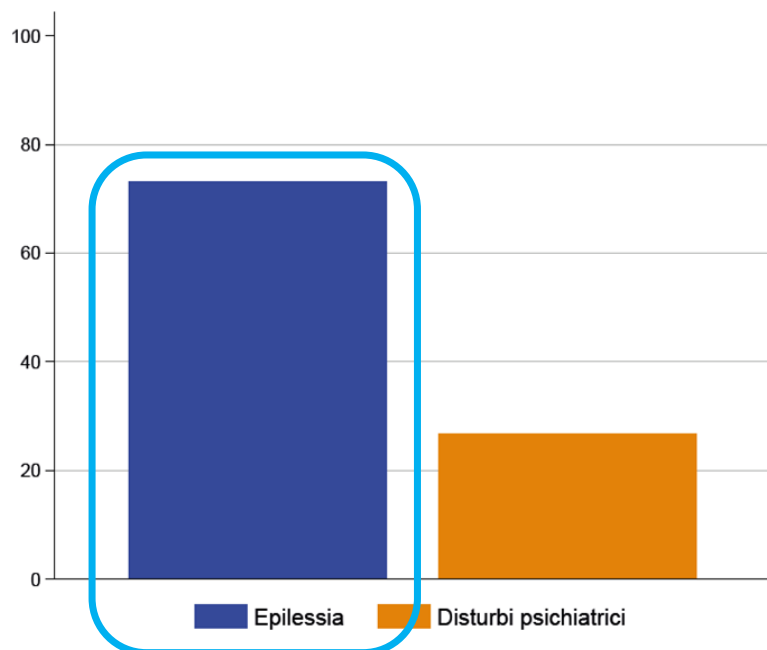
**donne (58%)**

**di età superiore ai 60 anni (54%)**

**di basso stato socioeconomico (77%)**

## Caratterizzazione della coorte (2)

### Distribuzione dell'indicazione d'uso



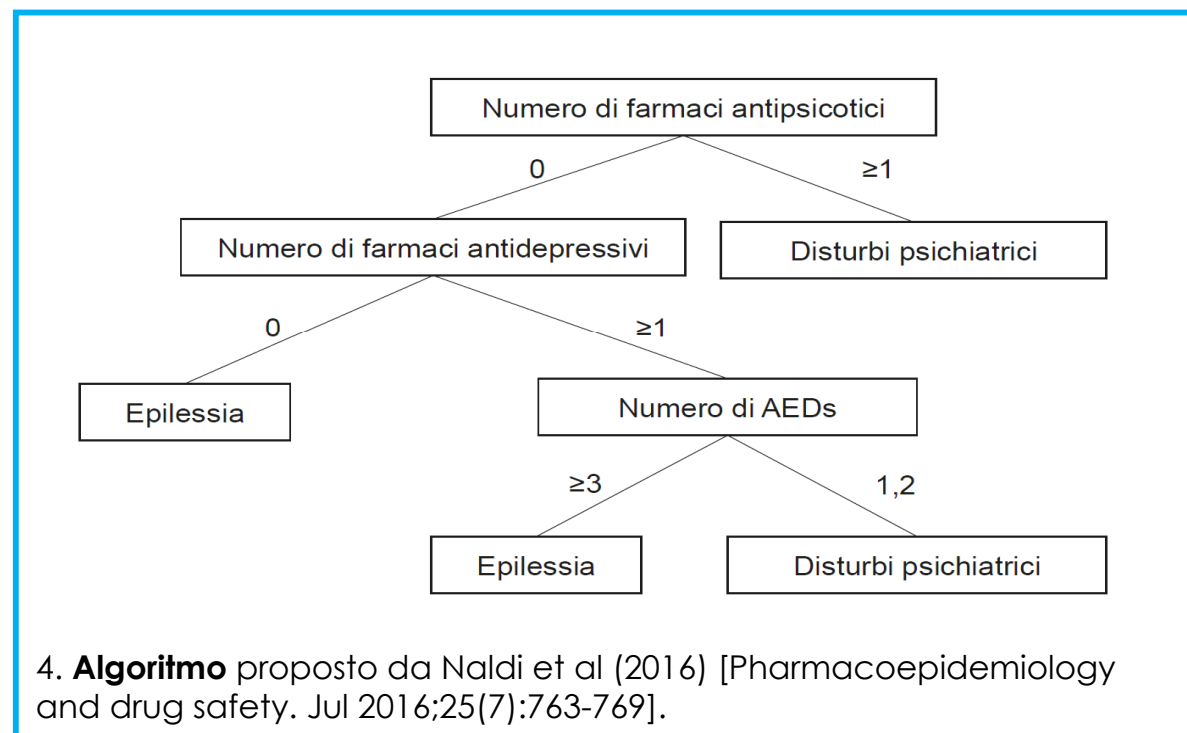
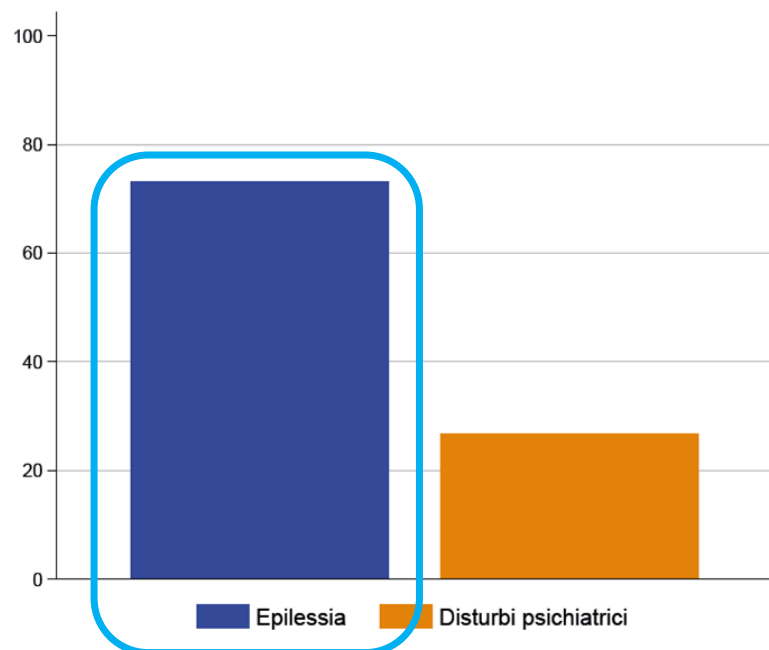
L'indicazione d'uso della maggior parte dei soggetti della coorte risultava l'**epilessia** (73%)

Indicazione d'uso stimata secondo il seguente schema:

1. **Farmaci prescritti esclusivamente per l'epilessia**, nell'anno successivo alla prescrizione indice (EPILESSIA)
2. **Ospedalizzazione**, in diagnosi primaria e secondaria, nel periodo di look-back (EPILESSIA e DISTURBI PSICHIATRICI)
3. **Esenzioni** (EPILESSIA e DISTURBI PSICHIATRICI)
4. **Algoritmo** proposto da Naldi et al (2016) [Pharmacoepidemiology and drug safety. Jul 2016;25(7):763-769].

# Caratterizzazione della coorte (2)

## Distribuzione dell'indicazione d'uso



## Variabili in studio (1)

### Distribuzione della prescrizione indice nell'intera coorte e stratificata per genere

Prima prescrizione di AED	Totale	Femmine	Maschi	<i>p</i>
Di marca senza generico disponibile <sup>a</sup>	2.096 (6,6%)	1.229 (6,6%)	867 (6,5%)	0,008
Di marca <sup>b</sup>	23.859 (74,7%)	1.938 (75,1%)	9.921 (74,3%)	
Generico <sup>b</sup>	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%)	

Il 74,7% dei soggetti della coorte aveva una prima prescrizione di AED di marca, mentre il 17,7% di generico.

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.



## Variabili in studio (2)

### Distribuzione della prima classe farmacologica prescritta e degli switch

	Totale
Principio attivo della prima prescrizione di AED	
Barbiturici e derivati	493 (1,7%)
Derivati dell'idantoina	107 (0,4%)
Derivati della carbossamide	1.426 (4,8%)
Derivati degli acidi grassi	6.243 (21,2%)
Altri antiepilettici	21.226 (72,0%)
Switch	
da B a G	1.378 (5,8%)
da G a B	821 (14,6%)
Switch-back	
da B a G a B	506 (36,7%)
da G a B a G	208 (25,3%)
Class-switch	
per chi inizia con farmaco di marca	1.152 (4,8%)
per chi inizia con farmaco generico	399 (7,1%)

I farmaci più prescritti risultavano essere i farmaci di terza generazione (altri antiepilettici 72,0%) seguiti dai derivati degli acidi grassi (21,2%)

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 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

# Sicurezza comparativa: metodi

## Appaiamento per propensity score

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 matching*

## Fine di osservazione dei soggetti

I soggetti sono stati seguiti dalla data indice fino alla prima data tra:

1. fine del periodo di **copertura dell'ultima prescrizione**;

2. **uscita** dal database;

3. **decesso**;

4. Prescrizione di un AED con un codice **ATC differente** da quello della prescrizione indice; oppure

5. **outcome** di interesse (**ospedalizzazione/accesso in pronto soccorso** per qualsiasi causa o per eventi legati all'utilizzo di AEDs)

**!!! NOTA !!!** in questa analisi preliminare i soggetti che passavano da farmaco di marca a farmaco generico e viceversa (**switchers**) sono stati **esclusi**. L'analisi che tiene conto della possibilità di cambiare tipologia di farmaco è in corso e i risultati saranno disponibili nei prossimi mesi

## Sicurezza comparativa: risultati

**Distribuzione 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	riferimento
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	riferimento
Utilizzo di solo AED generico	115 (2,5)	4.660	0,92 (0,75-1,13)

Rispetto al solo utilizzo di AED di marca, chi utilizzava generici aveva un rischio di ospedalizzazione/accesso al pronto soccorso per qualsiasi causa e per eventi legati all'utilizzo di AEDs comparabile

I rischi erano consistenti nei differenti strati di indicazione d'uso

## Risposta (1)

### 1) Come vengono **utilizzati** i farmaci antiepilettici in Toscana?

I farmaci AED **generici** sono **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 è risultato più frequente nei soggetti che iniziavano il trattamento con un generico rispetto al farmaco di marca (7,1% vs 54,8%)



## Risposta (2)

2) 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?**

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

## Punti forza, limiti ed indagini future

Il più importante punto di forza deriva dalla **natura del campione** costituito da tutti i nuovi utilizzatori di AED della Regione Toscana nel 2015

Lo studio risente di limiti intrinseci dovuti al **disegno** di tipo **osservazionale** e **retrospettivo**

### Indagini future:

- 1) Studio del comportamento degli **switchers**
- 2) Valutazione della **copertura** del farmaco durante il follow-up
- 3) Analisi di sensibilità su diversi modi di stimare l'**indicazione d'uso**

# Grazie!

**Ersilia Lucenteforte**

[ersilia.lucenteforte@unipi.it](mailto:ersilia.lucenteforte@unipi.it)

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università di Pisa