



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE  
BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

# neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*  
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 200  
17 dicembre 2018  
Anno XVIII

**Questo mese il nostro Notiziario compie 200 numeri  
Un Grazie dalla Redazione a tutti i nostri lettori**

## IN QUESTO NUMERO:

1. FARMACI ANTIEPILETTICI "GENERICI": SICURI o PERICOLOSI nei SOGGETTI con EPILESSIA?
2. TRATTAMENTO della NARCOLESSIA PEDIATRICA con SODIO OXIBATO: STUDIO MULTICENTRICO in DOPPIO CIECO, CONTROLLATO con PLACEBO, RANDOMIZZATO, SEGUIDO da un PERIODO in APERTO
3. DOLORE NEUROPATICO: una NOTA sui FARMACI di MAGGIOR IMPIEGO nell'AREA BOLOGNESE a CURA del GRUPPO INTERAZIENDALE "GOVERNO del FARMACO"
4. RINGRAZIAMENTI ai REDATTORI ESTERNI di NEURO...PILLOLE - ANNO 2018

### 1. FARMACI ANTIEPILETTICI "GENERICI": SICURI o PERICOLOSI nei SOGGETTI con EPILESSIA?

Le formulazioni "generiche", o "equivalenti" dei farmaci sono più economiche di quelle "di marca" e possono essere fonte di risparmio per i sistemi sanitari. In alcune aree terapeutiche però, come quella delle epilessie, le controversie sul rapporto rischio/beneficio dei "generici" sono tuttora aperte, come ricapitolato in un'interessante rassegna sull'argomento di recente pubblicazione (*Epilepsia* 2018;59:1273-81). La "bioequivalenza" fra formulazioni generiche e di marca è la condizione richiesta dagli enti regolatori per l'autorizzazione dei medicinali generici. La bioequivalenza viene valutata, sulla base di requisiti molto stringenti, dal confronto dell'area sottesa concentrazione plasmatica-tempo (AUC) e della concentrazione plasmatica al picco del farmaco. Per i clinici l'"equivalenza terapeutica" delle formulazioni è essenziale nel passaggio da prodotti di marca a prodotti generici, e/o nel passaggio fra diversi generici. Come dimostrato da uno studio retrospettivo condotto nel nostro Laboratorio (*Epilepsy Res* 2016;122:79-83), (vedi n° 170 di *neuro...Pillole*), la variabilità intrasoggetto delle concentrazioni plasmatiche di alcuni farmaci antiepilettici (FAE) può essere simile, utilizzando sia il medesimo farmaco di marca, sia sostituendo il farmaco di marca con uno o più generici di diversa fabbricazione. Nonostante studi recenti, controllati, abbiano fornito dati rassicuranti sui FAE generici, sia dal punto di vista farmacocinetico, sia clinico (*Lancet Neurol* 2016;15:365-72), alcuni studi basati su dati ricavati dalle assicurazioni sanitarie hanno mostrato in passato un incremento degli accessi ospedalieri in pronto soccorso e in generale un maggior costo sanitario associato al passaggio da FAE di marca a generici (*Curr Med Res Opin* 2008;24:1069-81; *Neurology* 2010;74: 1566-74). Fattori psicologici, riluttanza all'uso dei generici, confusione nell'assunzione di formulazioni di forme e/o colori diversi

possono ridurre l'aderenza alla terapia, con conseguente peggioramento del controllo delle crisi. Nel complesso gli autori dell'articolo raccomandano l'uso dei FAE generici all'inizio di un trattamento antiepilettico. Definiscono nell'insieme sicuro il passaggio da formulazioni di marca a generiche. Fondamentale il ruolo del medico nel rassicurare i pazienti circa il basso rischio associato a questi passaggi.

*A cura di Manuela Contin*

### 2. TRATTAMENTO della NARCOLESSIA PEDIATRICA con SODIO OXIBATO: STUDIO MULTICENTRICO in DOPPIO CIECO, CONTROLLATO con PLACEBO, RANDOMIZZATO, SEGUIDO da un PERIODO in APERTO

La narcolessia è una malattia neurologica cronica con esordio principalmente infantile e/o adolescenziale. Ad oggi, non esistono terapie farmacologiche registrate per l'uso pediatrico riguardanti sia il trattamento della cataplessia che dell'eccessiva sonnolenza diurna. Abbiamo chiesto al professor **Giuseppe Plazzi**, neurologo, esperto dei Disturbi del Sonno, di illustrarci i risultati di uno studio clinico da lui condotto e pubblicato di recente (*Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:483-94) sull'utilizzo del sodio oxibato in bambini e adolescenti con narcolessia.

*La Redazione*

Il sodio oxibato è un farmaco già approvato per l'uso terapeutico in soggetti adulti con narco-cataplessia. Questo studio ha avuto come obiettivo primario quello di indagare la sua sicurezza ed efficacia in una popolazione pediatrica affetta da narcolessia di tipo 1 (la nuova definizione della *International Classification of Sleep Disorders 3rd ed.*, nella quale rientra la narcolessia con cataplessia). Allo studio multicentrico prospettico, in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato, e seguito da un periodo in aperto, hanno partecipato 30 centri situati in cinque paesi (USA, Finlandia, Francia, Paesi Bassi e Italia). I partecipanti eleggibili erano affetti da narcolessia di tipo 1, di età compresa tra i 7 e i 16 anni allo screening e potevano essere "sodio oxibato naïve" oppure già in trattamento (off-label). I

pazienti naïve sono stati titolati fino alla dose ottimale, definita in base al giudizio clinico. I soggetti arruolati sono stati successivamente randomizzati (1:1) per ricevere il placebo o per rimanere in trattamento con il farmaco in studio per due settimane, seguite da un periodo in aperto della durata totale di circa un anno. L'efficacia è stata valutata in base alla diminuzione del numero di attacchi di cataplessia alla settimana e alla riduzione dell'eccessiva sonnolenza diurna, valutata tramite questionari (end-point primario). Dopo una analisi ad interim prevista nel disegno dello studio, la randomizzazione con il placebo è stata successivamente interrotta per efficacia evidente del sodio oxibato sull'end-point primario. Tra il 1 ottobre 2014 e il 10 febbraio 2017 sono stati arruolati 106 pazienti dei quali 104 sono entrati nel trattamento con sodio oxibato (popolazione utilizzata per valutare la sicurezza). Il 92% dei soggetti arruolati hanno completato il periodo di dose stabile. Di questi, 63 pazienti (la popolazione sulla quale è stata valutata l'efficacia) sono stati randomizzati per ricevere il farmaco in studio (n=31) o il placebo (n=32) per due settimane. I pazienti che hanno ricevuto il placebo e quindi interrotto la terapia con sodio oxibato hanno evidenziato un aumento sia degli attacchi cataplettici a settimana sia dell'eccessiva sonnolenza diurna in confronto ai soggetti che hanno invece continuato il trattamento. Gli eventi avversi più comuni (>5%) riportati sono stati: enuresi notturna, nausea, vomito, cefalea, diminuzione dell'appetito, del peso, confusione. Il sodio oxibato ha dimostrato efficacia nel trattamento della cataplessia e dell'eccessiva sonnolenza diurna, simile in tutti i gruppi di età e tra i pazienti naïve vs quelli già in trattamento stabile. Non sono stati evidenziati effetti *rebound*. Anche il profilo di sicurezza del sodio oxibato si è dimostrato sovrapponibile a quello riportato nei pazienti adulti. I pazienti naïve sovrappeso all'inizio dello studio (condizione frequente della narcolessia con cataplessia all'esordio) hanno riportato una diminuzione dell'indice di massa corporea durante il trattamento, rimanendo comunque entro gli standard normali per soggetti della stessa età. La diminuzione di peso era già stata dimostrata anche in studi riguardanti il trattamento con sodio oxibato negli adulti. Concludendo, il sodio oxibato ha dimostrato efficacia nel trattamento della cataplessia e dell'eccessiva sonnolenza diurna, tollerabilità e profilo di sicurezza sovrapponibili a quanto riscontrato negli adulti, confermandosi come opzione primaria nella terapia della narcolessia di tipo 1 pediatrica. Il 30 ottobre 2018 la Food and Drug Administration statunitense ha approvato lo Xyrem® (sodio oxibato, Jazz Pharmaceuticals, US) soluzione orale per il trattamento della cataplessia o della eccessiva sonnolenza diurna in pazienti con narcolessia di età ≥ 7 anni. Un dossier è stato presentato anche all'Agenzia Europea dei Medicinali. **A cura di Giuseppe Plazzi, Monica Moresco**

**3. DOLORE NEUROPATICO: una NOTA sui FARMACI di MAGGIOR IMPIEGO nell'AREA BOLOGNESE a CURA del GRUPPO INTERAZIENDALE "GOVERNO del FARMACO"**

Con una nota pubblicata il 6 novembre scorso, il gruppo interaziendale "Governo del Farmaco" di Bologna ha richiamato l'attenzione dei medici sull'appropriatezza prescrittiva e l'analisi

farmaco economica dei farmaci di maggior impiego nell'area bolognese per il trattamento del dolore neuropatico. Attualmente vengono utilizzate diverse opzioni terapeutiche, fra cui: pregabalin, gabapentin, duloxetina (ricompresi nella Nota Aifa 4), farmaci oppioidi (tapentadolo, ossicodone, ossicodone + naloxone), anestetici locali a base di lidocaina. Gli esperti del gruppo interaziendale sottolineano che "i farmaci regolamentati dalla Nota Aifa 4 rappresentano le scelte terapeutiche meglio documentate e sicure per il trattamento del dolore neuropatico", e ricordano che è importante prestare particolare attenzione all'impiego di oppioidi negli stati dolorosi. Infine, raccomandano di "riservare l'uso dei cerotti di lidocaina al solo dolore neuropatico post-erpetico come previsto da scheda tecnica". Il documento riporta anche i costi giornalieri espressi in DDD (Dose Definita Giornaliera) delle terapie sopra citate. Viene auspicato che i clinici tengano conto anche di questi dati di farmaco economia nella scelta dei principi attivi più appropriati.

**Per saperne di più:**

<https://intranet.internal.ausl.bologna.it/news/current/ausnews.2018-11-06.6332732779> **A cura di Manuela Contin**

**4. RINGRAZIAMENTI AI REDATTORI ESTERNI DI NEURO...PILLOLE - ANNO 2018**

Anche quest'anno un ringraziamento particolare ai colleghi che con molta disponibilità hanno offerto il loro importante contributo al nostro Notiziario nel corso del 2018:

<b>Dott.ssa Sabina Cevoli</b>	Antagonisti del recettore del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) nella terapia dell'emicrania - n° 190
<b>Dott.ssa Federica Provini</b>	La terapia dei disturbi del sonno nei pazienti con Malattia di Parkinson (I-II PARTE) - n° 195-196
<b>Dott.ssa Lucia Alberghini</b>	Intercheck web: strumento per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nei soggetti anziani - n° 199
<b>Prof. Giuseppe Plazzi, Dott.ssa Monica Moresco</b>	Trattamento della narcolessia pediatrica con sodio oxibato: studio multicentrico in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato, seguito da un periodo in aperto - n° 200



**Buone Feste!**

**neuro...Pillole**

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna  
Via Foscolo 7, 40123 Bologna

**Proprietà** Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

**Direttore responsabile** Manuela Contin

**Redazione** Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva

**Segreteria di redazione** Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, UOC Clinica Neurologica

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Via Altura 1/8- 40139 Bologna

Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

**E-mail:** [dsn.farmaco@unibo.it](mailto:dsn.farmaco@unibo.it)

<http://www.dibinem.unibo.it/>

**Stampa** in proprio

**Registrazione** del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06