

Ricadute a due anni dall'immissione in commercio della levotiroxina generica

Laura Paone, Marco Cappa

UOC Endocrinologia e Diabetologia , Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS- Roma

INTRODUZIONE

Dal mese di novembre 2013 è stato introdotto in commercio il farmaco generico levotiroxina sodica (LT4), con la raccomandazione da parte di AIFA, di controllare i valori di TSH e FT4 dopo 4-6 settimane dall'eventuale sostituzione del prodotto a base di LT4 sodica con un altro.

Tuttavia, dopo pochi mesi il Ministero della Salute, in base alle segnalazioni ricevute da Federfarma e FIMMG, ha comunicato ad AIFA una nota riguardo la difficoltà di gestione dei controlli.

Circa un anno dopo dall'immissione in commercio del generico, le ditte produttrici di LT4 sono state convocate da AIFA per discutere riguardo la problematica, convenendo che la sostituibilità di un prodotto a base di LT4 con un analogo generico è possibile, con la precauzione di un controllo dei valori di TSH e FT4 dopo 4-6 settimane, ma ponendo particolare cautela nelle circostanze in cui è richiesta maggiore attenzione nel mantenere l'equilibrio tiroideo, ovvero:

1. donne in gravidanza o che stiano pianificando il concepimento;
2. ipotiroidismo, congenito o acquisito, in età pediatrica;
3. terapia soppressiva in pazienti con pregresso carcinoma tiroideo, soprattutto se fragili o anziani;
4. pazienti con ipotiroidismo centrale.

In questi pazienti l'eventuale passaggio ad una diversa formulazione richiede l'informazione del paziente e dovrebbe comunque essere seguito dal controllo del TSH sierico (e della FT4 nell'ipotiroidismo centrale) dopo 4-6 settimane di terapia.

Su questa base l'AIT con SIE, AME, SIEDP, Club UEC, SIEC, AIMN e i rappresentanti delle associazioni dei pazienti (CAPE) hanno firmato un documento congiunto che raccomanda a chi è già in trattamento con LT4 sodica l'assoluta controindicazione alla sostituzione del farmaco con il generico equivalente.

LEVOTIROXINA GENERICO

Il farmaco generico è una copia bioequivalente, con uguale efficacia e sicurezza del farmaco “di marca” il cui brevetto è scaduto. Il farmaco è considerato bioequivalente sulla base della biodisponibilità, cioè delle concentrazioni raggiunte nel sangue. Secondo la normativa vigente, le concentrazioni possono variare fino ad una differenza del 20% in più o in meno rispetto alla biodisponibilità del farmaco di marca. Per quanto riguarda la LT4, essendo un farmaco con uno “stretto indice terapeutico”, anche minime variazioni possono modificare gli effetti, in termini di efficacia e sicurezza. Particolare attenzione è richiesta nel caso di bambini ipotiroidei, di donne in gravidanza e nei pazienti con ipotiroidismo centrale.

Le formulazioni di LT4 **in compresse** con analogo generico presenti in commercio e relativo prezzo del SSN aggiornate da AIFA nel febbraio 2016, sono riassunte nella tabella 1.

FARMACO	Prezzo SSN	Prezzo da febbraio 2016
<i>Levotiroxina TEVA 100 mcg</i>	1,89 €	1,89 €
<i>Eutirox MERCK SERONO 100 mcg</i>	1,89 €	2,61 €
<i>Tirosint IBSA 100 mcg</i>	1,89 €	2,65 €
<i>Levotiroxina TEVA 125 mcg</i>	1,91 €	1,91 €
<i>Eutirox MERCK SERONO 125 mcg</i>	1,91 €	2,65 €
<i>Levotiroxina TEVA 150 mcg</i>	1,95 €	1,95 €
<i>Eutirox MERCK SERONO 150 mcg</i>	1,95 €	2,71 €
<i>Levotiroxina TEVA 175 mcg</i>	2,35 €	2,35 €
<i>Eutirox MERCK SERONO 175 mcg</i>	2,35 €	3,26 €
<i>Levotiroxina TEVA 200 mcg</i>	2,41 €	2,41 €
<i>Eutirox MERCK SERONO 200 mcg</i>	2,41 €	3,34 €
<i>Levotiroxina TEVA 25 mcg</i>	1,78 €	1,78 €
<i>Eutirox MERCK SERONO 25 mcg</i>	1,78 €	2,47 €
<i>Levotiroxina TEVA 50 mcg</i>	1,78 €	1,78 €
<i>Eutirox MERCK SERONO 50 mcg</i>	1,78 €	2,47 €
<i>Tirosint IBSA 100 mcg</i>	1,78 €	2,47 €
<i>Levotiroxina TEVA 75 mcg</i>	1,78 €	1,78 €
<i>Eutirox MERCK SERONO 75 mcg</i>	1,78 €	2,47 €

TRATTAMENTO CON LEVOTIROXINA (IN ETA' PEDIATRICA?)

La popolazione pediatrica, in particolare neonati e bambini, è particolarmente vulnerabile alla condizione di ipotiroidismo, per il ruolo cruciale che rivestono gli ormoni tiroidei nella crescita e nello sviluppo neurologico.

Come nella popolazione adulta, piccole variazioni del livello degli ormoni tiroidei nel sangue possono determinare effetti significativi su diversi organi ed apparati come l'osso, il cuore e il Sistema Nervoso Centrale, così nel bambino è fondamentale una corretta titolazione del farmaco nel trattamento dell'ipotiroidismo di tipo acquisito o congenito.

Ad esempio, nei bambini con ipotiroidismo congenito (IC), in letteratura è dimostrato come un incremento della dose iniziale da 6-8 mcg/kg/die a 10-15 mcg/kg/die sia associata ad un significativo miglioramento dell'**outcome** neurocognitivo. Inoltre, è ormai noto, come anche una lieve disfunzione tiroidea durante la gravidanza possa influenzare negativamente lo sviluppo intellettuale e motorio del bambino.

Nella pratica clinica, spesso la dose viene adeguata in base agli esami ematici e al controllo clinico, con incrementi o decrementi di circa il 10% per mantenere il livello di TSH sierico nel **range** terapeutico.

Un recente studio clinico di Carswell et al. del Boston Children's Hospital, ha confrontato la bioequivalenza **del** prodotto brevettato Syntroid® con formulazioni generiche di LT4 sodica, considerate equivalenti secondo la Food and Drug Administration (FDA), in una popolazione di bambini con ipotiroidismo severo.

Sono stati arruolati per lo studio 31 bambini, di cui 20 con IC e 11 con ipotiroidismo acquisito da tiroidite autoimmune. Lo studio conclude chiaramente dimostrando che le due formulazioni non sono bioequivalenti, in particolare, nei pazienti con ipotiroidismo grave da IC, probabilmente per la ridotta o assente riserva di funzione tiroidea.

Sebbene non siano stati inclusi tra i 31 pazienti, per ovvi motivi etici, bambini al di sotto dei 3 anni di vita, nello studio viene sottolineata la maggiore vulnerabilità dei pazienti in questa fascia d'età rispetto ai bambini più grandi e agli adulti. A causa del ruolo cruciale svolto dagli ormoni tiroidei nello sviluppo neurologico, è richiesto un frequente monitoraggio degli stessi per una precisa titolazione dei livelli di FT4 e di TSH nel siero.

La sostituzione del farmaco generico comporta un aumento dei controlli ematici degli ormoni tiroidei e questo si ripercuote particolarmente nella popolazione pediatrica di bambini con ipotiroidismo congenito, nei quali i controlli sono già abbastanza frequenti.

I dati emersi dallo studio al mettono in evidenza come il generico non sia bioequivalente nei bambini con IC, mentre la differenza tra i due farmaci appare meno importante nei pazienti con

ipotiroidismo acquisito, probabilmente in relazione alla gravità dell'ipotiroidismo. Gli autori concludono, dunque, nel non raccomandare la sostituzione della LT4 con il farmaco generico, in particolare nei pazienti con IC e al di sotto dei 3 anni di vita.

I risultati dello studio suggeriscono di usare cautela anche in un'altra popolazione particolarmente vulnerabile, rappresentata dai pazienti tiroidectomizzati per carcinoma tiroideo dopo ablazione e gli anziani.

Di recente, per il trattamento dell'ipotiroidismo congenito in Italia viene utilizzata la formulazione liquida di LT4, che non ha un suo equivalente generico. Tale formulazione presenta notevoli vantaggi in età pediatrica, in virtù del suo rapido assorbimento, in una popolazione come quella neonatale nella quale risulta difficile somministrare il farmaco in condizione di digiuno. Inoltre, la dose di LT4 in gocce può essere titolata da parte dell'endocrinologo pediatra in maniera più agevole in relazione al peso del piccolo paziente.

In base ai dati a nostra disposizione, finché non saranno disponibili nuove evidenze scientifiche, si raccomanda di non sostituire la LT4 con il generico nei pazienti già in trattamento.

Si raccomanda, inoltre, di informare i genitori riguardo l'importanza di mantenere i livelli di ormoni tiroidei nel *range* terapeutico per l'età e come questo possa risultare di difficile gestione in caso di sostituzione della terapia in corso con un equivalente generico di LT4.

LETTURE CONSIGLIATE

1. *Comunicato Congiunto Società Scientifiche. l'Endocrinologo* (2014) 15:99-101.
2. Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A and Brown RS. (2013) *Generic and brand-name l-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab* , , 98 : 610-617.
3. Hennessey JV. (2013) *Generic vs brand L-thyroxine products: interchangeable or still not? . J Clin Endocrinol Metab* , , 98 : 511-514.