

Deep In



ENDOCRINOLOGIA



European Thyroid Association (ETA) and Thyroid Federation International (TFI) Joint Position Statement on the Interchangeability of Levothyroxine Products in EU Countries

Position statement congiunto della European Thyroid Association (ETA)
e della Thyroid Federation International (TFI) sull'intercambiabilità
dei prodotti a base di levotiroxina nei paesi europei

Gli autori

Eric Fliers, Barbara Demeneix, Ashok Bhaseen, Thomas H. Brix

Pubblicato in *Eur Thyroid J* 2018 Oct;7(5):238-242.



Obiettivo

Il passaggio da un farmaco a un altro a base di levotiroxina (LT₄) e i cambiamenti introdotti in alcune formulazioni hanno generato importanti problemi di salute pubblica in diversi paesi europei.

Il position statement congiunto dell'ETA (European Thyroid Association) e della TFI (Thyroid Federation International) riassume i recenti eventi verificatisi in alcuni paesi europei e fornisce una serie di raccomandazioni per limitare il disagio dei pazienti e prevenire un aumento dell'assistenza e della conseguente spesa sanitaria.

Background 1/2



La tiroide secca estratta da ghiandola animale è stata considerata, fino agli anni '70, il pilastro della terapia per il trattamento dell'ipotiroidismo. La levotiroxina sodica (LT₄) venne immessa sul mercato nel corso degli anni '60 e sostituì piano piano il vecchio trattamento.

La LT₄ è un farmaco che presenta uno stretto «indice terapeutico»^{*}; ciò significa che cambiamenti di dosaggio, anche molto piccoli, possono avere un impatto importante sulla salute del paziente. Di conseguenza, ogni volta che un'azienda farmaceutica decide di commercializzare una nuova formulazione di LT₄ deve garantire la bioequivalenza tra il prodotto di riferimento già in commercio e la nuova formulazione.

Nel 2004 l'FDA (Food and Drug Administration) ha approvato per la prima volta un farmaco generico a base di LT₄ per il trattamento dell'ipotiroidismo, rigettando così un'istanza (*citizen petition*) depositata nel 2003 in merito alla bioequivalenza delle LT₄ in compresse.

^{*} Distanza tra la dose necessaria per avere l'effetto farmacologico e la dose che provoca un effetto tossico.

Background 2/2



La decisione destò grande preoccupazione e portò alla pubblicazione di uno statement congiunto dell'ATA (American Thyroid Association) e dell'AACE (Endocrine Society e dell'American Association of Clinical Endocrinologists), che evidenziava i forti dubbi circa il metodo utilizzato dall'FDA per la determinazione della bioequivalenza.

Nello statement si sottolineava quindi la necessità, in caso di sostituzione di un farmaco di marca con un generico, di una valutazione più frequente della funzione tiroidea. Si raccomandava, inoltre, ai medici di avvertire i pazienti che il loro farmaco poteva essere sostituito direttamente in farmacia e di incoraggiarli a richiedere di continuare con la formulazione di LT₄ che stavano già utilizzando.

I pazienti dovevano, infine, essere informati del fatto che, dopo aver assunto una nuova preparazione (passaggio da un brand a un altro, da un brand a un prodotto generico o da un prodotto generico a un altro generico), i livelli sierici di TSH dovevano essere rivalutati entro 6 settimane per stabilire se era necessario un aggiustamento della dose.

Negli ultimi anni, diversi paesi europei hanno avuto gravi problemi riguardo l'intercambiabilità dei prodotti a base di LT₄.

Paesi Bassi 1/3



Nel febbraio del 2016 ci fu una carenza del farmaco in compresse Thyrax, inizialmente per il dosaggio da 25 µg e, successivamente, anche per i dosaggi più elevati (100 e 150 µg). Va ricordato che, nel 2014, la Commissione olandese per la valutazione dei medicinali (Dutch Medicine Evaluation Board) aveva trasferito la licenza commerciale del Thyrax da MSD (Oss, Paesi Bassi) ad Aspen Pharma Trading Limit., in Irlanda. Per facilitare la produzione del farmaco, era stato avviato, in quello stesso anno, un progetto di trasferimento ad Aspen Bad Oldesloe (ABO) GmbH, un nuovo stabilimento produttivo in Germania.

Nel 2015 era emerso che le compresse Thyrax ABO prodotte in Germania mostravano una degradazione più rapida rispetto alle compresse Thyrax di MSD. A ciò erano seguiti diversi tentativi, falliti, da parte di Aspen di garantire la disponibilità del prodotto sul mercato.

La conseguenza di tutto questo fu che 350.000 pazienti che usavano Thyrax (il 70% dei pazienti in terapia con LT⁴) furono costretti a passare a un'altra formulazione, principalmente Levothyroxine Teva o Euthyrox.

Paesi Bassi 2/3



In seguito al passaggio alla nuova formulazione, il numero di effetti collaterali segnalati aumentò e molti medici di famiglia e internisti dovettero confrontarsi con i problemi di salute dei propri pazienti.

La Dutch Endocrine Society, insieme all'associazione dei pazienti SON (Schilddklier Organisatie Nederland), emise un'avvertenza generale in cui raccomandava di controllare i livelli sierici di TSH 6 settimane dopo ogni cambiamento di formulazione. La questione venne ripresa da diversi media nazionali.

Il Ministero della Salute, del Welfare e dello Sport sovvenzionò in parte un servizio di supporto telefonico istituito dall'associazione SON e fornì un contributo a due istituzioni sanitarie (NIVEL, Netherlands Institute for Health Services e PHARMO, Institute for Drug Outcomes Research) affinché indagassero sulle conseguenze della carenza di Thyrox attraverso i risultati di laboratorio (2 database separati) e questionari online.

I risultati, pubblicati nell'aprile del 2017, evidenziarono che il 53% dei pazienti in terapia con un dosaggio $>100 \mu\text{g}/\text{die}$ mostrava segni biochimici di overtreatment e che il 30% aveva avuto problemi di salute maggiori rispetto a prima dello switch, mentre il 25% ne aveva avuti di meno.

Paesi Bassi 3/3



Venne così confermata la raccomandazione iniziale ai pazienti, ma con l'ulteriore avvertenza, per coloro che utilizzavano un dosaggio $>100 \mu\text{g}/\text{die}$, di prendere in considerazione, al momento del passaggio da Thyrax alla Levothyroxine Teva o a Euthyrox, una riduzione della dose.

I risultati rafforzarono ulteriormente la posizione precedente della SON, ovvero quella di essere fortemente contraria allo switch, come dichiarò esplicitamente in una lettera indirizzata al Parlamento olandese il 21 febbraio 2017 a nome di varie associazioni di pazienti.

Nella sua relazione finale, datata 1° giugno 2016, il Ministero della Salute, del Welfare e dello Sport concluse che Aspen Pharma Trading Limit. aveva sottovalutato gli effetti del trasferimento della produzione del Thyrax in un altro sito e che avrebbe dovuto garantire la disponibilità del farmaco per soddisfare le esigenze dei pazienti.

Il 30 marzo 2017 il Dutch Medicine Evaluation Board ha approvato il processo produttivo nella nuova sede.

Francia 1/3



Secondo i dati dall'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments), a partire dal marzo 2017 circa 2.600.000 pazienti sono stati trattati con una nuova formulazione di Levothyrox di Merck.

La modifica della formulazione, che contiene mannitolo al posto del lattosio, era stata apportata su richiesta dell'ANSM per garantire una maggiore stabilità del principio attivo, la levotiroxina, ed era stata effettuata da Merck a fine marzo-aprile 2017.

A gennaio 2018, il portale nazionale della farmacovigilanza (BNPV, Base National de Pharmacovigilance) aveva ricevuto 17.310 segnalazioni di eventi avversi, che includevano mal di testa, insonnia, depressione, ansia, vertigini, affaticamento muscolare, perdita di capelli e dolore alle articolazioni; si stima che abbiano colpito lo 0,75% dei pazienti trattati.

Francia 2/3



Tra le segnalazioni di eventi avversi che riportavano anche i valori di TSH, il 60% mostrava livelli normali di TSH, il 20% era indicativo di ipotiroidismo e il 15% presentava ipertiroidismo.

Sono stati segnalati 474 eventi avversi gravi (ad esempio, morte, inabilità o necessità di ricovero), anche se non era chiaro il ruolo della nuova formulazione.

Poiché il cambiamento della formulazione non era riconoscibile dalla confezione, medici e farmacisti furono incaricati di informare i pazienti della necessità di controllare i livelli di TSH entro 6 settimane se notavano cambiamenti nel loro stato di salute. Tuttavia, queste informazioni non sempre furono trasmesse.

Diverse dichiarazioni ufficiali ipotizzarono inizialmente che gli eventi avversi segnalati fossero stati in gran parte alimentati dai social media. Le due associazioni di pazienti francesi sottolinearono, invece, la mancanza di informazioni date dai medici ai pazienti, al contrario di quanto era accaduto nel 2014 in Belgio, dove le conseguenze dovute al cambiamento della formulazione erano state seguite con più attenzione e gli eventi avversi meglio gestiti.

Francia 3/3



In seguito alle azioni intraprese dalle due organizzazioni dei pazienti e da vari giornalisti, il Ministero della Salute francese prese queste tre decisioni:

- ▶ la valutazione dei dati di bioequivalenza sarebbe stata pubblica;
- ▶ per un periodo di tempo limitato la vecchia formulazione di Levothyrox sarebbe stata messa a disposizione dei pazienti che la richiedevano, sebbene le scorte fossero insufficienti per soddisfare la domanda;
- ▶ altri due marchi, L-thyroxin Henning® (Sanofi) e Thyrofix® (Unifarm), così come una formulazione liquida principalmente destinata ai bambini, sarebbero stati disponibili sul mercato.

Danimarca 1/3



Nel 2008 circa 80.000 pazienti erano in terapia con levotiroxina. Dal momento che GSK aveva una posizione di monopolio, tutti questi soggetti erano trattati con Eltroxin. Il prodotto era ben tollerato, come dimostra il fatto che la Danish Medicines Agency (l'Agenzia danese per i medicinali) riceveva 1 solo rapporto al mese sugli effetti collaterali.

Alla fine del 2008 GSK decise però di passare a una nuova formulazione per prolungare il periodo di validità del farmaco.

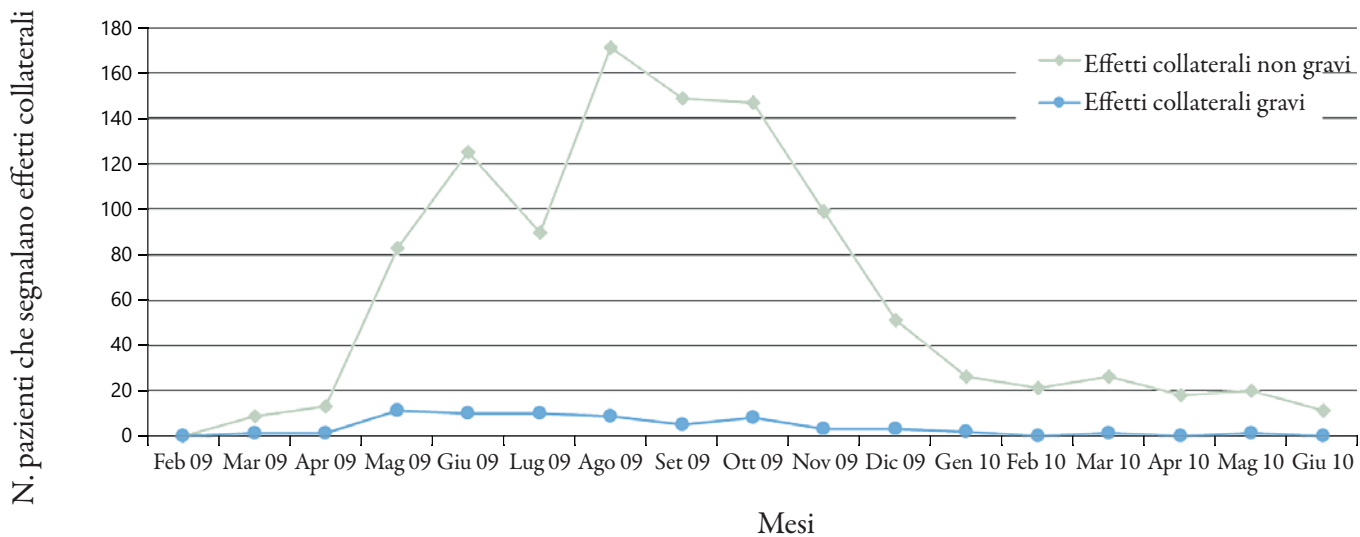
Sebbene la nuova formulazione fosse bioequivalente, un numero crescente di pazienti cominciò a lamentare, dopo il passaggio a questo nuovo farmaco, problemi di intolleranza e di salute non specifici.

Il problema venne sollevato dall'associazione dei pazienti Danish Thyroid Association e successivamente fu ripreso dai media nazionali. Durante il 2009, il numero degli effetti collaterali riportati passò da 1 a circa 100 al mese.

Danimarca 2/3



Effetti collaterali segnalati in Danimarca dal 2009 al 2010



Danimarca 3/3



Alla fine del 2009 circa 900 pazienti segnalavano più di 5.000 possibili effetti collaterali, la maggior parte dei quali era indicativa di iper o ipotiroidismo; solo pochissimi, però, vennero classificati come gravi.

La Danish Thyroid Association e la Danish Medicines Agency diffusero un comunicato con l'avvertenza di monitorare la concentrazione sierica di TSH 4-6 settimane dopo il passaggio alla nuova formulazione.

La GSK perse il monopolio e, alla fine di dicembre 2009, Merck decise di lanciare Euthyrox sul mercato danese.

Il numero delle segnalazioni degli effetti collaterali cominciò a diminuire verso la fine dell'autunno del 2009 e ritornò ai valori di riferimento alla fine di giugno 2010.

Conclusioni



- ▶ Diversi paesi europei hanno riscontrato importanti problemi di salute pubblica dopo il passaggio da una marca di levotiroxina a un'altra, così come dopo l'introduzione di cambiamenti nella formulazione.
- ▶ Sebbene non sia possibile accertare quanti di questi problemi di salute fossero riconducibili al cambiamento formulativo, questa situazione ha portato a una maggiore prevalenza di effetti collaterali e di segni biochimici dovuti a un dosaggio inadeguato, che hanno comportato un aumento dell'assistenza sanitaria e delle spese a essa associate.
- ▶ Testare la bioequivalenza di una nuova formulazione di levotiroxina non garantisce il mantenimento dell'eutiroidismo dopo lo switch.
- ▶ In almeno tre paesi europei le modifiche della formulazione sono state introdotte dai produttori senza un'adeguata comunicazione agli operatori sanitari e alle associazioni di pazienti.



Raccomandazioni

- ▶ I pazienti dovrebbero rimanere in terapia sempre con la stessa formulazione/marca di levotiroxina. Qualora fosse necessario un cambiamento, si consiglia un esame del sangue dopo 6 settimane per determinare se è necessario un aggiustamento del dosaggio.
- ▶ In merito al cambiamento di formulazione le aziende produttrici dovrebbero coordinarsi in modo efficace con i rappresentanti delle parti interessate (operatori sanitari, Società di endocrinologia, Commissioni di valutazione dei farmaci, Centri di farmacovigilanza, associazioni di farmacisti, oppure – ove ciò non fosse possibile – con organizzazioni nazionali o internazionali dei pazienti), per prevenire carenze nella comunicazione e nel coordinamento.
- ▶ Il processo che porta a un cambiamento di formulazione dovrebbe includere un piano di monitoraggio da attivare immediatamente dopo l'introduzione in commercio del nuovo farmaco.
- ▶ Le autorità dovrebbero definire in modo non ambiguo le procedure e gli standard di qualità a cui i produttori devono attenersi per determinare se la levotiroxina è conforme all'uso previsto.
- ▶ Dovrebbe essere rivalutato il metodo per la determinazione della bioequivalenza delle preparazioni a base di levotiroxina.

