

**Presidente**

Laura Tassi  
Centro Chirurgia Epilessia  
"Claudio Munari"  
ASST Niguarda  
Piazza Ospedale Maggiore, 3  
20162 Milano

**Vicepresidente**

Carlo Andrea Galimberti

**Past President**

Oriano Mecarelli

**Segretario**

Flavio Villani

**Tesoriere**

Angela La Neve

**Consiglieri**

Carmen Barba  
Francesca Bisulli  
Francesco Brigo  
Gaetano Cantalupo  
Giuseppe d'Orsi  
Monica Lodi  
Nicola Specchio

**Probiviri**

Roberto Michelucci  
Paolo Tinuper  
Federico Vigevano

**Segreteria**

Maura Stella  
c/o PTS Congressi srl  
Via Nizza, 45  
00198 Roma  
Tel. 06 85355590  
333 4727869  
Fax 06 85356060  
[Segreteria.Lice@ptsroma.it](mailto:Segreteria.Lice@ptsroma.it)  
[Maura.Stella@ptsroma.it](mailto:Maura.Stella@ptsroma.it)

Al Dirigente Settore HTA ed Economia del Farmaco di AIFA

Dott. Francesco TROTTA

[f.trotta@aifa.gov.it](mailto:f.trotta@aifa.gov.it)

[hta.prezzi@pec.aifa.gov.it](mailto:hta.prezzi@pec.aifa.gov.it)

e p.c.

Al Dott. Domenico Di Giorgio

Dirigente Area Ispezioni e Certificazioni

Dirigente (ad interim) Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine  
Farmaceutico

[d.digiorgio@aifa.gov.it](mailto:d.digiorgio@aifa.gov.it)

Oggetto: Medicinali "**EPACLOB (clobazam)** sospensione orale" e "**FRISIUM (clobazam)** capsule rigide".

Richiesta di chiarimenti e opportuni provvedimenti

Pregiatissima Agenzia,

**Epaclob**, medicinale per uso umano, contenente come principio attivo **clobazam**, appartenente alla categoria farmacoterapeutica: derivati benzodiazepinici, codice ATC: N05BA, commercializzato da ETHYPHARM Italy Srl, legale rappresentante in Italia del titolare AIC ETHYPHARM codice SIS 002352, è stato riclassificato con determina del 3 luglio 2023 pubblicata sulla GU Serie Generale n. 160 del 11.7.2023 nella **classe di rimborsabilità: A**, e classificato ai fini della fornitura come: **medicinale soggetto a prescrizione medica (RR)**, nelle seguenti confezioni:

AIC 045041011 - «5 mg/5ml sospensione orale» 1 flacone in vetro da 100 ml;  
AIC 045041023 - «5 mg/5ml sospensione orale» 1 flacone in vetro da 150 ml;  
AIC 045041035 - «5 mg/5ml sospensione orale» 1 flacone in vetro da 250 ml;  
AIC 045041047 - «10 mg/5ml sospensione orale» 1 flacone in vetro da 100 ml;  
AIC 045041050 - «10 mg/5ml sospensione orale» 1 flacone in vetro da 150 ml;  
AIC 045041062 - «10 mg/5ml sospensione orale» 1 flacone in vetro da 250 ml.  
con i seguenti prezzi:

AIC 045041011 Prezzo ex factory (IVA esclusa): euro 367,87;  
AIC 045041023 Prezzo ex factory (IVA esclusa): euro 551,80;  
AIC 045041035 Prezzo ex factory (IVA esclusa): euro 919,67;  
AIC 045041047 Prezzo ex factory (IVA esclusa): euro 735,73;  
AIC 045041050 Prezzo ex factory (IVA esclusa): euro 1.103,60;  
AIC 045041062 Prezzo ex factory (IVA esclusa): euro 1.839,34.

Successivamente, nella **GU n. 194 del 21/8/2023**, è stato pubblicato l'Estratto determina AAM/PPA n. 521/2023 del 9 agosto 2023, che ne rinnova l'autorizzazione all'immissione in commercio e modifica gli *standard term* delle confezioni in:

AIC 045041011 - «1 mg/ml sospensione orale» 1 flacone in vetro da 100 ml;  
AIC 045041023 - «1 mg/ml sospensione orale» 1 flacone in vetro da 150 ml;  
AIC 045041035 - «1 mg/ml sospensione orale» 1 flacone in vetro da 250 ml;  
AIC 045041047 - «2 mg/ml sospensione orale» 1 flacone in vetro da 100 ml;  
AIC 045041050 - «2 mg/ml sospensione orale» 1 flacone in vetro da 150 ml;  
AIC 045041062 - «2 mg/ml sospensione orale» 1 flacone in vetro da 250 ml.

Le **indicazioni terapeutiche** autorizzate di **Epaclob** sono: "terapia aggiuntiva nell'epilessia negli adulti e nei bambini con più di 2 anni di età, se il trattamento standard

## Presidente

Laura Tassi  
Centro Chirurgia Epilessia  
"Claudio Munari"  
ASST Niguarda  
Piazza Ospedale Maggiore, 3  
20162 Milano



## Vicepresidente

Carlo Andrea Galimberti

## Past President

Oriano Mecarelli

## Segretario

Flavio Villani

## Tesoriere

Angela La Neve

## Consiglieri

Carmen Barba  
Francesca Bisulli  
Francesco Brigo  
Gaetano Cantalupo  
Giuseppe d'Orsi  
Monica Lodi  
Nicola Specchio

## Proviviri

Roberto Michelucci  
Paolo Tinuper  
Federico Vigevano

## Segreteria

Maura Stella  
c/o PTS Congressi srl  
Via Nizza, 45  
00198 Roma  
Tel. 06 85355590  
333 4727869  
Fax 06 85356060  
[Segreteria.Lice@ptsroma.it](mailto:Segreteria.Lice@ptsroma.it)  
[Maura.Stella@ptsroma.it](mailto:Maura.Stella@ptsroma.it)

con uno o più anticonvulsivi non ha funzionato. Inoltre **Epaclob** sospensione orale deve essere usato nei bambini da 1 mese a 2 anni di età soltanto in situazioni eccezionali, quando vi sia una chiara indicazione di epilessia.”

Lo stesso principio attivo **clobazam** è contenuto altresì nella specialità medicinale **Frisium**, in forma di capsule rigide, astuccio da 30 capsule da 10 mg ciascuna, commercializzato da Sanofi S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B – Milano, Produttore Sanofi Winthrop Industries 56, Route de Choisy Au Bac 60205 Compiègne (Francia) e Sanofi S.p.A. strada statale 17, km 22 67019 Scoppito (AQ), classificata nella **classe di rimborsabilità: C**, e classificata ai fini della fornitura come: **medicinale soggetto a prescrizione medica (RR)**, nelle seguenti confezioni e prezzi:

AIC. 023451014 – 10 mg di **clobazam** x blister da 30 capsule rigide Prezzo al pubblico: euro 10,90

**Frisium** è indicato per il “trattamento di ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa. Insonnia.”

**Frisium** quindi, pur contenendo **clobazam** come principio attivo, ha **indicazioni terapeutiche che non includono l'epilessia**, ed è pertanto prescritto in epilessia in *off-label*, eccezion fatta per alcune indicazioni terapeutiche per le quali il medicinale è incluso in “648/96”. Frisium infatti è attualmente inserito nella ‘648/96’ nella Lista Farmaci pediatrici ad uso consolidato per il sistema nervoso, con le seguenti indicazioni terapeutiche: “Epilessie gravi farmacoresistenti maggiori di tre anni di età”, con la menzione che “Nelle LG NICE opzione possibile in add-on per il trattamento di vari tipi di crisi o sindromi epilettiche”. Il farmaco può pertanto essere prescritto a carico del SSN in tali indicazioni epilettiche, ma dai 3 anni fino al raggiungimento dei 18 anni (cioè alla fine dell'età pediatrica). Al di fuori di questo intervallo di età il farmaco rimane a carico del paziente con epilessia, tranne se il paziente è certificato esente per una malattia rara, laddove ogni presidio terapeutico, inclusi i farmaci, può essere rimborsato dal SSN – con modalità definite dalle singole Regioni - attraverso la compilazione da parte del medico prescrittore di un piano terapeutico individuale per malattie rare (vedi oltre).

Nelle sindromi epilettiche in cui **clobazam** deve essere assunto insieme a stiripentolo (ad es. S. Dravet) e cannabidiolo (ad es. S. Lennox-Gastaut e S. Dravet), trattandosi di malattie rare, il farmaco può essere rimborsato dal SSN – con modalità definite dalle singole Regioni – anche al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate (cioè anche in *off-label*).

La palese discrepanza tra le classi di rimborsabilità dei due medicinali contenenti stesso principio attivo, **Frisium** in classe C e **Epaclob** in classe A, pur legittimamente sostenuta dalle diverse indicazioni terapeutiche – **Frisium** non in epilessia e **Epaclob** in epilessia – non è immediatamente comprensibile da parte dei pazienti e dei medici curanti, e sta già creando una serie di perplessità prescrittive e richieste di chiarimenti da parte dei medici e dei pazienti, già pervenute numerose alla Scrivente, in particolare da parte dei pazienti già in terapia da lungo tempo con **Frisium**.

L'utilizzo di **clobazam** come terapia antiepilettica è previsto da una serie di linee guida terapeutiche nazionali ed internazionali per l'epilessia, incluse quelle del NICE e della SINPIA.

## Presidente

Laura Tassi  
Centro Chirurgia Epilessia  
"Claudio Munari"  
ASST Niguarda  
Piazza Ospedale Maggiore, 3  
20162 Milano



## Vicepresidente

Carlo Andrea Galimberti

## Past President

Oriano Mecarelli

## Segretario

Flavio Villani

## Tesoriere

Angela La Neve

## Consiglieri

Carmen Barba  
Francesca Bisulli  
Francesco Brigo  
Gaetano Cantalupo  
Giuseppe d'Orsi  
Monica Lodi  
Nicola Specchio

## Proibiviri

Roberto Michelucci  
Paolo Tinuper  
Federico Vigevano

## Segreteria

Maura Stella  
c/o PTS Congressi srl  
Via Nizza, 45  
00198 Roma  
Tel. 06 85355590  
333 4727869  
Fax 06 85356060  
[Segreteria.Lice@ptsroma.it](mailto:Segreteria.Lice@ptsroma.it)  
[Maura.Stella@ptsroma.it](mailto:Maura.Stella@ptsroma.it)

In epilessia la specialità medicinale **Epaclob** sospensione orale rappresenta indubbiamente una formulazione ottimale del principio attivo (**clobazam**), per le vantaggiose modalità di somministrazione, possibilità di titolazione posologica e raggiungimento della posologia ottimale individuale, principalmente in età evolutiva ma anche nel paziente adulto e nell'anziano, rispetto alle formulazioni solide orali (Frisium capsule) contenenti stesso principio attivo (**clobazam**).

La riclassificazione nella classe di rimborsabilità A del medicinale **Epaclob** (**clobazam**) sospensione orale rappresenta indubbiamente un riconoscimento dei favorevoli costi/benefici del trattamento con **clobazam** in epilessia e supera le analoghe considerazioni che hanno portato a suo tempo all'inclusione in 648/96 di **clobazam**, in formulazione capsule orali (**Frisium**), limitatamente ad alcune indicazioni terapeutiche peculiari.

In questo contesto la decisione di AIFA di inserire in classe A la sospensione orale di **clobazam** rappresenta un tassello importante per l'accesso, in regime di rimborsabilità, a un trattamento per le forme di epilessia farmaco-resistenti in adulti e bambini a partire da un mese di età, specie per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire o una disabilità cognitiva. Peraltro ancora più importante è che **Epaclob** può essere prescritto dal medico di medicina generale o dal pediatra di libera scelta.

Tuttavia, a seguito della riclassificazione ai fini della rimborsabilità e delle modalità di fornitura di **Epaclob**, è verosimile che d'ora un avanti l'utilizzo terapeutico del principio attivo **clobazam** avverrà quasi esclusivamente mediante prescrizione della specialità medicinale **Epaclob** sospensione orale, rimborsata in classe A e con regime di fornitura RR, attraverso la sostituzione della prescrizione del medicinale Frisium capsule orali (in classe C e con regime di fornitura RR) con quella di **Epaclob** sospensione orale, per le seguenti ineccepibili motivazioni medico-pratiche:

- a) In epilessia il medico può prescrivere *in label* **Epaclob** sospensione orale contenente principio attivo **clobazam** e rimborsato dal SSN, invece della prescrizione *off label* di **Frisium** capsule orali non rimborsato dal SSN, in pazienti di ogni età, inclusi neonati, bambini, adolescenti, adulti e anziani;
- b) In epilessia il paziente eviterà di sostenere di tasca propria i costi della terapia con **clobazam** attraverso la prescrizione di **Epaclob** sospensione orale al posto di Frisium capsule orali, considerando vieppiù che nella maggior parte dei pazienti si tratta di una terapia cronica a lungo termine;

Considerando gli scenari precedenti emergono tuttavia alcune precauzioni sia da parte del medico che del paziente:

- a) Dal momento che le due specialità medicinali **Epaclob** sospensione orale e **Frisium** capsule orali non sono bioequivalenti, come riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di **Epaclob** sospensione orale (biodisponibilità non equivalente tra sospensione orale e compressa orale contenente stesso principio attivo **clobazam**) il medico dovrà prestare particolare attenzione nel passaggio da una formulazione all'altra (come riportato al punto 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di **Epaclob** sospensione orale) in pazienti già in trattamento con **clobazam**. "Con l'assunzione di **Epaclob** sospensione orale, **clobazam** raggiunge livelli plasmatici più alti rispetto alla stessa dose assunta

## Presidente

Laura Tassi  
Centro Chirurgia Epilessia  
"Claudio Munari"  
ASST Niguarda  
Piazza Ospedale Maggiore, 3  
20162 Milano



## Vicepresidente

Carlo Andrea Galimberti

## Past President

Oriano Mecarelli

## Segretario

Flavio Villani

## Tesoriere

Angela La Neve

## Consiglieri

Carmen Barba  
Francesca Bisulli  
Francesco Brigo  
Gaetano Cantalupo  
Giuseppe d'Orsi  
Monica Lodi  
Nicola Specchio

## Proviviri

Roberto Michelucci  
Paolo Tinuper  
Federico Vigevano

## Segreteria

Maura Stella  
c/o PTS Congressi srl  
Via Nizza, 45  
00198 Roma  
Tel. 06 85355590  
333 4727869  
Fax 06 85356060  
[Segreteria.Lice@ptsroma.it](mailto:Segreteria.Lice@ptsroma.it)  
[Maura.Stella@ptsroma.it](mailto:Maura.Stella@ptsroma.it)

sotto forma di compressa. Ciò può comportare un aumento del rischio di depressione respiratoria e sedazione che può essere più evidente quando si passa dalle compresse alla sospensione orale. Pertanto, **deve essere usata cautela quando si passa a differenti formulazioni di medicinali a base di clobazam, in quanto le dosi non sono equivalenti.** “

Infatti in uno studio di bioequivalenza a dose singola, randomizzato, in crossover, il livello plasmatico di picco di **clobazam** dopo somministrazione di **Epaclob** sospensione orale 2mg/ml è risultato maggiore di quello osservato dopo la somministrazione di una compressa di riferimento da 10 mg (Cmax medio 267,5 ± 64,5 ng/ml e 220,4 ± 49,9 ng/ml, rispettivamente).

- b) I pazienti già in terapia con **clobazam** che passeranno dalla formulazione solida (Frisium capsule orali) a quella liquida (**Epaclob** sospensione orale) dovranno considerare le differenti modalità di approntamento della posologia giornaliera di **Epaclob**, specialmente se pazienti adulti o anziani, utilizzando le istruzioni d'uso contenute nella confezione.

La Scrivente non esprime alcuna considerazione in riferimento ai differenti prezzi delle due specialità medicinali contenenti stesso principio attivo, in quanto al di fuori delle proprie competenze professionali. Tuttavia considerando un paziente adulto, nel quale la dose giornaliera raccomandata di **clobazam** (RCP **Frisium**) è di 2/3 capsule da 10 mg, il costo giornaliero è intorno a euro 0,73-1,09 a totale carico del paziente. La stessa posologia di **clobazam** assunta in formulazione liquida (**Epaclob** sospensione orale) comporta un costo giornaliero intorno a euro 73,57-110,36 (prezzo ex factory IVA esclusa, al lordo dello sconto obbligatorio per le strutture sanitarie pubbliche e private accreditate SSN), ma rimborsato dal SSN.

In considerazione di quanto esposto, la Scrivente richiede pertanto a Codesta Agenzia:

1. Chiarimenti in relazione ai punti di cui sopra, con la finalità di fornire ai medici ed ai pazienti con epilessia indicazioni precise, univoche ed argomentate relativamente ai diversi scenari che le due specialità medicinali **Frisium** capsule orali e **Epaclob** sospensione orale configurano nell'utilizzo terapeutico pratico di **clobazam** in epilessia;
2. Opportuni provvedimenti o indicazioni per l'avvio di procedimenti correttivi che consentano di utilizzare appropriatamente i due medicinali nei pazienti con epilessia, coerentemente con i principi di buona pratica clinica, indicazioni terapeutiche autorizzate, linee guida terapeutiche, personalizzazione delle terapie e ottimizzazione delle risorse sanitarie (ad esempio mediante l'inclusione di **Frisium** capsule orali in 648/96 per tutti i pazienti con epilessia, richiesta di cui la Scrivente può farsi carico);

Cordiali saluti

Dr. Laura Tassi

**Presidente**

*Laura Tassi*  
Centro Chirurgia Epilessia  
"Claudio Munari"  
ASST Niguarda  
Piazza Ospedale Maggiore, 3  
20162 Milano

**Vicepresidente**

Milano 13 settembre 2023

*Carlo Andrea Galimberti*

**Past President**

*Oriano Mecarelli*

**Segretario**

*Flavio Villani*

**Tesoriere**

*Angela La Neve*

**Consiglieri**

*Carmen Barba*  
*Francesca Bisulli*  
*Francesco Brigo*  
*Gaetano Cantalupo*  
*Giuseppe d'Orsi*  
*Monica Lodi*  
*Nicola Specchio*

**Probiviri**

*Roberto Michelucci*  
*Paolo Tinuper*  
*Federico Vigevano*

**Segreteria**

*Maura Stella*  
c/o PTS Congressi srl  
Via Nizza, 45  
00198 Roma  
Tel. 06 85355590  
333 4727869  
Fax 06 85356060  
[Segreteria.Lice@ptsroma.it](mailto:Segreteria.Lice@ptsroma.it)  
[Maura.Stella@ptsroma.it](mailto:Maura.Stella@ptsroma.it)