

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

**Medicinale: Aimovig (erenumab)**

**Indicazione rimborsata: Aimovig è indicato per la profilassi dell'emicrania in adulti che hanno almeno 4 giorni di emicrania al mese. Erenumab è ammesso alla rimborsabilità limitatamente ai pazienti con almeno 4 giorni di emicrania al mese che abbiano mostrato una risposta insufficiente o che siano intolleranti ad almeno 2 altre classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania.**

<b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
<b>MODERATO</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
<b>SCARSO</b>	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>ASSENTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>Commento:</b>		
<p><i>Attualmente per la profilassi dell'emicrania vengono utilizzati farmaci appartenenti alle seguenti classi farmacologiche: beta-bloccanti, calcio-antagonisti, antidepressivi e antiepilettici. Inoltre per il trattamento sintomatico dell'emicrania cronica è disponibile anche la Tossina botulinica di tipo A. Sebbene non si conoscano esattamente i meccanismi di azione di questi farmaci nella prevenzione dell'emicrania, è prospettata un'azione sui meccanismi vascolari, su quelli neuronali e sulle alterazioni neurotrasmettitoriali che sottendono la patogenesi dell'emicrania. Non sono disponibili evidenze che possano guidare la scelta del trattamento ottimale da utilizzare per primo; vengono tuttavia tenute in considerazione le eventuali comorbidità, le controindicazioni, l'anamnesi farmacologica e il profilo di sicurezza dei farmaci. Le terapie attualmente disponibili presentano, complessivamente, una efficacia piuttosto limitata e sono associate ad una scarsa aderenza alla terapia. Esiste dunque il bisogno di ulteriori farmaci.</i></p>		
<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio	O

	cl clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
<b>MODERATO</b>	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>SCARSO</b>	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

**Commento:**

*Erenumab è il primo anticorpo monoclonale per l'emicrania (first in class). Il farmaco è stato studiato in confronto a placebo, rispetto al quale ha determinato la riduzione di circa 2 giorni di emicrania al mese. Alla dose di 70 mg di erenumab, l'odds ratio (OR) di una riduzione di almeno il 50% del numero di giorni mensili di emicrania rispetto al placebo è risultato essere rispettivamente 2.1 e 2.2 per l'emicrania episodica e cronica (2.8 e 2.3 alla dose di 140 mg). Non sono disponibili studi di confronto diretto rispetto alle alternative terapeutiche attualmente utilizzate. Il confronto indiretto –nonostante tutti i limiti di questo tipo di valutazione– non evidenzia un chiaro vantaggio clinico di erenumab rispetto alle alternative terapeutiche attualmente utilizzate (Pringsheim et al, 2010; Jackson et al, 2015).*

*Negli studi registrativi sono stati inclusi anche pazienti che non avevano risposto a una o due precedenti terapie farmacologiche profilattiche, per mancanza di efficacia (risposta insufficiente o non sostenuta) o scarsa tollerabilità, e l'efficacia di erenumab è stata confermata anche in questi sottogruppi di pazienti.*

*Nei trial registrativi erenumab ha mostrato una buona tollerabilità. La frequenza di interruzione per eventi avversi è risultata del 2-3% nel gruppo erenumab, rispetto all'1% nel gruppo placebo. Frequenze considerevolmente più elevate -sia nel gruppo con trattamento attivo sia nel gruppo placebo- sono state osservate nei trial di altre classi farmacologiche nella profilassi dell'emicrania (es. topiramato: 17-25% da 50 a 100 mg vs placebo 10%; Adelman et al, 2008). Il rapporto tra le incidenze (rischio relativo) di eventi avversi nel braccio attivo e nel braccio di controllo è risultato simile nei trials condotti con erenumab rispetto ai trial condotti con altre classi farmacologiche per la profilassi dell'emicrania (vedi Tabella 11 di Jackson et al, 2015). Saranno tuttavia necessari ulteriori dati per confermare l'esistenza di un reale vantaggio in termini di tollerabilità di erenumab rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.*

*Nei trials registrativi non si sono verificate reazioni di ipersensibilità gravi nei pazienti trattati con erenumab. Tuttavia, date le caratteristiche del farmaco, il rischio che si sviluppino eventi di ipersensibilità grave a seguito dell'esposizione di un più elevato numero di pazienti e a seguito di periodi prolungati di trattamento deve essere tenuto in considerazione. Dal momento che erenumab rappresenta un nuovo approccio terapeutico per la profilassi dell'emicrania i dati di sicurezza disponibili sono considerati piuttosto limitati per valutare il rischio che l'antagonismo del recettore CGRP possa teoricamente aggravare eventi ischemici (es. infarto del miocardio, angina, ictus e TIA), per i quali i pazienti emicranici presentano già un rischio aumentato rispetto alla popolazione generale. Mancano infatti dati sui pazienti ad alto rischio cardiovascolare, in quanto erano stati esclusi dai trial registrativi. Un altro rischio teorico è che l'inibizione del CGRP possa rappresentare una criticità per le donne in gravidanza con fattori di rischio per la pre-eclampsia.*

*In conclusione, le prove di efficacia attualmente disponibili non consentono di evidenziare chiaramente un beneficio clinico superiore a quello delle alternative, e pertanto al farmaco viene riconosciuto un valore*

<i>terapeutico aggiunto di livello scarso, a motivo di un possibile vantaggio in termini di tollerabilità e aderenza alla terapia.</i>		
<b>QUALITA' DELLE PROVE</b> (vedi tabella GRADE allegata)		
<b>ALTA</b>		<b>X</b>
<b>MODERATA</b>		<b>O</b>
<b>BASSA</b>		<b>O</b>
<b>MOLTO BASSA</b>		<b>O</b>
<b>Commento:</b>		
<i>Sebbene lo studio registrativo sia stato condotto verso placebo, si decide di non applicare un downgrading in considerazione del fatto che non esiste un comparatore universalmente valido e che l'utilizzo di farmaci quali i beta-bloccanti, calcio-antagonisti ed antiepilettici potrebbe compromettere l'effettiva cecità dello studio. Per tali ragioni, la qualità delle prove viene considerata alta.</i>		
<b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b>		
<i>La richiesta dell'Azienda di innovatività condizionata non può essere riconosciuta sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto scarso e una qualità delle prove alta.</i>		

**Domanda:** Aimovig 70 mg rispetto a Placebo per Profilassi emicrania

**Bibliografia:** AIMOVIG EPAR; Goadsby et al 2017; Tepper et al, 2017

		Certainty assessment					N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Aimovig 70 mg	Placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Monthly Migraine Days Difference in LSMs Adjusted Analysis (follow up: 24 settimane)												
1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	312	316	-	1.4 giorni inferiore (1.88 inferiore a 0.92 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Monthly Migraine Days Difference in LSMs Adjusted Analysis (follow up: 12 settimane)												
1 <sup>b</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	188	281	-	2.46 giorni inferiore (3.52 inferiore a 1.39 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Responder Rate >=50% reduction in MMD (follow up: 24 settimane; valutato con: %)												
1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	135/312 (43.3%)	84/316 (26.6%)	OR 2.13 (1.52 a 2.98)	170 più per 1.000 (da 89 più a 253 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Responder Rate >=50% reduction in MMD (follow up: 12 settimane; valutato con: %)												
1 <sup>b</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	75/188 (39.9%)	66/281 (23.5%)	OR 2.2 (1.5 a 3.3)	168 più per 1.000 (da 80 più a 268 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

## Explanations

- a. Studio pivotal STRIVE (20120296) Emicrania Episodica Fase 3 controllato verso placebo  
 b. Studia Pivotal 201220295 Emicrania Cronica Fase 2 controllato verso placebo

**Domanda:** Aimovig 140 mg rispetto a Placebo per Profilassi Eemicrania

**Bibliografia:** AIMOVIG EPAR; Goadsby et al 2017; Tepper et al, 2017

		Certainty assessment					N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Aimovig 140 mg	Placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Monthly Migraine Days Difference in LSMs Adjusted Analysis (follow up: 24 settimane; valutato con: days)												
1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	318	316	-	1.85 giorni inferiore (2.33 inferiore a 1.37 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Monthly Migraine Days Difference in LSMs Adjusted Analysis (follow up: 12 settimane; valutato con: days)												
1 <sup>b</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	187	281	-	2.45 giorni inferiore (3.51 inferiore a 1.38 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Responder Rate >=50% reduction in MMD (follow up: 24 settimane; valutato con: % )												
1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	159/318 (50.0%)	84/316 (26.6%)	OR 2.81 (2.01 a 3.94)	238 più per 1.000 (da 155 più a 322 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Responder Rate >=50% reduction in MMD (follow up: 12 settimane; valutato con: % )												
1 <sup>b</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	77/187 (41.2%)	66/281 (23.5%)	OR 2.3 (1.6 a 3.5)	179 più per 1.000 (da 95 più a 283 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

## Explanations

- a. Studio pivotal STRIVE (20120296) Eemicrania Episodica Fase 3 controllato verso placebo  
b. Studio Pivotal 201220295 Eemicrania Cronica Fase 2 controllato verso placebo