

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Ajovy (fremanezumab)

Indicazione autorizzata: Ajovy è indicato per la profilassi dell'emicrania in adulti che presentano almeno 4 giorni di emicrania al mese.

Indicazione rimborsata: Fremanezumab è ammesso alla rimborsabilità limitatamente al trattamento dei pazienti adulti che negli ultimi 3 mesi abbiano presentato almeno 4 giorni di emicrania disabilitante al mese [definita come punteggio del questionario MIDAS (items 1-5) ≥ 11], già trattati con altre terapie di profilassi per l'emicrania e che abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	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
MODERATO	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
SCARSO	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
ASSENTE	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

Commento:

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.

Recentemente hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa il farmaco Aimovig (erenumab) e Emgality (galcanezumab) appartenenti alla stessa classe terapeutica (anticorpi monoclonali inibitori del CGRP o del suo recettore) e con la stessa indicazione terapeutica del farmaco in oggetto.

La "European Headache Federation Guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention" (Sacco et al, 2019) raccomanda -sulla base della opinione degli esperti, poiché le evidenze disponibili non sono sufficienti a fornire una raccomandazione- di considerare l'uso di Ab monoclonali anti CGRP (erenumab, fremanezumab o

<i>galcanezumab) nell'emicrania episodica o cronica, nei pazienti che hanno fallito almeno due trattamenti medici disponibili o che non possono usare altri trattamenti preventivi a causa di comorbidità, effetti collaterali o scarsa compliance.</i>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	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
IMPORTANTE	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 clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	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
SCARSO	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
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
Commento:		
<p><i>Fremanezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG2 che lega il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), prevenendo in tal modo la sua attività biologica.</i></p> <p><i>Fremanezumab è stato studiato in confronto a placebo, rispetto al quale ha determinato in media una riduzione di 1-2 giorni di emicrania al mese. Una riduzione di almeno il 50% del numero di giorni mensili di emicrania con fremanezumab è stata osservata in circa il 20% di pazienti in più rispetto al placebo (Emicrania episodica: 675 mg ogni 3 mesi: 16.5%; 225 mg al mese: 19.8%; emicrania cronica: 675 mg ogni 3 mesi: 19.5%; 225 mg al mese: 22.7%. 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 fremanezumab rispetto alle alternative terapeutiche attualmente utilizzate (Pringsheim et al, 2010; Jackson et al, 2015).</i></p> <p><i>Negli studi registrativi erano stati esclusi pazienti che non avevano risposto a due o più classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania. Il titolare AIC ha inoltre presentato i risultati dello studio FOCUS (Ferrari et al, 2019), condotto in pazienti con emicrania episodica e cronica che non avevano risposto o non avevano tollerato da 2 a 4 classi di trattamenti preventivi. , La variazione media rispetto al basale del numero medio mensile di giorni di emicrania di gravità almeno moderata con fremanezumab ha presentato un vantaggio di circa -3.5 giorni rispetto al placebo (somministrazione mensile) e di -3.1 giorni rispetto al PBO nella somministrazione trimestrale. Una riduzione di almeno il 50% del numero di giorni mensili di emicrania con fremanezumab è stata osservata in circa il 26% di pazienti in più rispetto al placebo.</i></p> <p><i>Sono disponibili due opzioni di somministrazione: 225 mg una volta al mese (somministrazione mensile) oppure 675 mg ogni tre mesi (somministrazione trimestrale).</i></p>		

Nei trial registrativi fremanezumab ha mostrato una buona tollerabilità. La frequenza di interruzione per eventi avversi è risultata del 1-2% nei gruppi trattati con fremanezumab, rispetto 2% 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). Saranno tuttavia necessari ulteriori dati per confermare l'esistenza di un reale vantaggio in termini di tollerabilità di fremanezumab rispetto alle alternative terapeutiche disponibili in un setting di pratica clinica e nel contesto di un trattamento cronico. Nei trials registrativi non si sono verificate reazioni di ipersensibilità gravi nei pazienti trattati con fremanezumab. 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 fremanezumab 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 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, sebbene il farmaco abbia mostrato un certo livello di efficacia, la durata limitata della fase in doppio cieco dello studio non consente di evidenziare chiaramente un beneficio clinico superiore a quello delle alternative. Al farmaco viene comunque riconosciuto un valore terapeutico aggiunto, seppure di livello scarso, a motivo di un possibile vantaggio in termini di tollerabilità e aderenza alla terapia.

QUALITA' DELLE PROVE (vedi tabella GRADE allegata)

ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento:

Sebbene gli studi registrativi siano stati condotti 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. E' stato applicato un downgrading in considerazione della durata della fase di trattamento in doppio cieco a soli 3 mesi, anche nello studio sull'emicrania episodica, e un altro per la mancata trasferibilità del regime posologico utilizzato negli studi a somministrazione mensile nell'emicrania cronica, che è diverso da quello previsto dalla scheda tecnica. Per tali ragioni, la qualità delle prove viene considerata moderata.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

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 moderata.

Domanda: Ajovy 225 mg monthly rispetto a placebo per la profilassi dell'emicrania

Bibliografia: Dodick et al 2018 , Silberstein et al, 2017; Ferrari et al 2019, Ajovy EPAR

№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Certainty assessment				№ di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
			Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ajovy 225 mg monthly	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Monthly Migraine Days Difference (follow up: 3 mesi; valutato con: Least Square Mean (LSM) change from baseline)

1 a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio b	non importante	nessuno	290	294	-	1.5 giorni inferiore (2.01 inferiore a 0.93 inferiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
-----	--------------------	----------------	----------------	---------	----------------	---------	-----	-----	---	---	------------------	---------

Monthly Headache Days Difference (follow up: 3 mesi; valutato con: Least Square Mean (LSM) change from baseline)

1 c	studi randomizzati	non importante	non importante	serio d	non importante	nessuno	379	375	-	2.1 giorni inferiore (2.6 inferiore a 1.5 inferiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
-----	--------------------	----------------	----------------	---------	----------------	---------	-----	-----	---	---	------------------	---------

Monthly Migraine Days Difference (follow up: 3 mesi; valutato con: Least Square Mean (LSM) Change from baseline)

1 e	studi randomizzati	non importante	non importante	serio b,d	non importante	nessuno	283	279	-	3.5 giorni inferiore (4.2 inferiore a 2.8 inferiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
-----	--------------------	----------------	----------------	-----------	----------------	---------	-----	-----	---	---	------------------	---------

Responder Rate >=50% reduction MHD (follow up: 3 mesi; valutato con: %)

1 a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio b	non importante	nessuno	137/287 (47.7%)	81/290 (27.9%)	non stimabile		⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
-----	--------------------	----------------	----------------	---------	----------------	---------	-----------------	----------------	---------------	--	------------------	---------

Responder Rate >=50%reduction MHD (follow up: 3 mesi; valutato con: %)

1 c	studi randomizzati	non importante	non importante	serio d	non importante	nessuno	153/375 (40.8%)	67/371 (18.1%)	non stimabile		⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
-----	--------------------	----------------	----------------	---------	----------------	---------	-----------------	----------------	---------------	--	------------------	---------

№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Certainty assessment				№ di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
			Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ajovy 225 mg monthly	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Responder Rate >=50% reduction in MMD (follow up: 3 mesi; valutato con: %)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^{a, d}	non importante	nessuno	97/283 (34.3%)	24/278 (8.6%)	non stimabile		⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	-----------------------	----------------	---------	----------------	---------------	---------------	--	------------------	---------

CI: Confidence interval

Explanations

- a. Studio Pivotal HALO EM, NCT02629861, Dodick et al, 2018
- b. Motivo del downgrade: durata della fase di trattamento in doppio cieco di soli 3 mesi
- c. Studio Pivotal HALO CM, NCT02621931, Silberstein et al, 2017; 675 mg loading dose, 225 mg alle settimane 4 e 8
- d. Motivo del downgrade: regime posologico (dose di carico) diverso da quello previsto nell' RCP per emicrania cronica
- e. Studio FOCUS, NCT03308968, in pazienti con emicrania episodica o cronica che non avevano risposto in modo adeguato a 2-4 classi di terapie preventive attualmente disponibili, Ferrari et al, 2019

Domanda: Ajovy 675 mg ogni 3 mesi rispetto a placebo per profilassi dell'emicrania

Bibliografia: Dodick et al, 2018; Silberstein et al, 2017; Ferrari et al, 2019, Ajovy EPAR

№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Certainty assessment				№ di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
			Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ajovy 675 mg ogni 3 mesi	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Monthly Migraine Days Difference (follow up: 3 mesi; valutato con: Least Square Mean (LSM) Change from Baseline)

1 a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio b	non importante	nessuno	291	294	-	1.3 giorni inferiore (1.79 inferiore a 0.72 inferiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
-----	--------------------	----------------	----------------	---------	----------------	---------	-----	-----	---	--	------------------	---------

Monthly Headache Days Difference (follow up: 3 mesi; valutato con: Least Square Mean (LSM) Change from baseline)

1 c	studi randomizzati	non importante	non importante	serio d	non importante	nessuno	376	375	-	1.8 giorni inferiore (2.46 inferiore a 1.15 inferiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
-----	--------------------	----------------	----------------	---------	----------------	---------	-----	-----	---	--	------------------	---------

Monthly Migraine Days Difference (follow up: 3 mesi; valutato con: Least Square Mean (LSM) Change from Baseline)

1 e	studi randomizzati	non importante	non importante	serio b	non importante	nessuno	276	279	-	3.1 giorni inferiore (3.8 inferiore a 2.4 inferiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
-----	--------------------	----------------	----------------	---------	----------------	---------	-----	-----	---	--	------------------	---------

Responder Rate >=reduction in MMD (follow up: 3 mesi; valutato con: %)

1 a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio b	non importante	nessuno	128/288 (44.4%)	81/290 (27.9%)	non stimabile		⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
-----	--------------------	----------------	----------------	---------	----------------	---------	-----------------	----------------	---------------	--	------------------	---------

Responder Rate >=50% reduction in MHD (follow up: 3 mesi; valutato con: %)

1 c	studi randomizzati	non importante	non importante	serio d	non importante	nessuno	141/375 (37.6%)	67/371 (18.1%)	non stimabile		⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
-----	--------------------	----------------	----------------	---------	----------------	---------	-----------------	----------------	---------------	--	------------------	---------

№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Certainty assessment		Imprecisione	Ulteriori considerazioni	№ di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
			Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità			Ajovy 675 mg ogni 3 mesi	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Responder Rate >=50% reduction in MMD (follow up: 3 mesi; valutato con: %)

1 a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio	non importante	nessuno	95/276 (34.4%)	24/278 (8.6%)	non stimabile		⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
-----	--------------------	----------------	----------------	-------	----------------	---------	----------------	---------------	---------------	--	------------------	---------

CI: Confidence interval

Explanations

a. HALO EM, NCT02629861, Dodick et al, 2018

b. Motivo del downgrade: durata della fase di trattamento in doppio cieco di soli 3 mesi ; un'unica somministrazione del farmaco sperimentale nella fase in doppio

cieco c. HALO CM, NCT02621931, in pazienti con emicrania episodica Silberstein et al, 2017

d. Motivo del downgrade: un'unica somministrazione del farmaco sperimentale nella fase in doppio cieco

e. Studio FOCUS, NCT03308968, in pazienti con emicrania episodica o cronica che non avevano risposto in modo adeguato a 2-4 classi di terapie preventive attualmente disponibili, Ferrari et al, 2019