

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Emgality (galcanezumab)

Indicazione autorizzata: Emgality (galcanezumab) è indicato per la profilassi dell'emicrania in adulti che hanno **almeno 4** giorni di emicrania al mese.

Indicazione rimborsata: Galcanezumab 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 Ajovy (fremanezumab) 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

<i>raccomandazione- di considerare l'uso di Ab monoclonali anti CGRP (erenumab, fremanezumab o 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>Galcanezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG4 che lega il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), prevenendo in tal modo la sua attività biologica.</i></p> <p><i>Galcanezumab è stato studiato in confronto a placebo, rispetto al quale ha determinato la riduzione di circa 2 giorni di emicrania al mese. Alla dose raccomandata di 120 mg, 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 2.6 e 2.09 per l'emicrania episodica e cronica (alla dose di 240 mg= emicrania episodica: 2.48 studio CGAG/ 2.3 studio CGAH e emicrania cronica: 2.08). 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 galcanezumab rispetto alle alternative terapeutiche attualmente utilizzate (Pringsheim et al, 2010; Jackson et al, 2015).</i></p> <p><i>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 galcanezumab è stata confermata anche in questi sottogruppi di pazienti.</i></p> <p><i>Nei trial registrativi galcanezumab ha mostrato una buona tollerabilità. La frequenza di interruzione per eventi avversi è risultata del 1.8% nel gruppo galcanezumab 120 mg, 3% nel gruppo galcanezumab 240 mg, rispetto all'1.6% 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,</i></p>		

2008). Saranno tuttavia necessari ulteriori dati per confermare l'esistenza di un reale vantaggio in termini di tollerabilità di galcanezumab 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 galcanezumab. 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 galcanezumab rappresenta un nuovo approccio terapeutico per la profilassi dell'emigrania 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 emigranici 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 terapeutico aggiunto 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		X
MODERATA		O
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. Per tali ragioni, la qualità delle prove viene considerata alta.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

La richiesta dell'Azienda di innovatività non può essere riconosciuta sulla base di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto scarso e una qualità delle prove alta.

Data: CTS, 5-7 giugno 2019

Domanda: Galcanezumab (240 mg dose iniziale + 120 mg mensili) rispetto a placebo per prevenzione dell'emicrania

Bibliografia: Emgality EPAR; Stauffer et al, 2018; Skjarevski et al, 2018; Detke et al, 2018

№ 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	Galcanezumab (240 mg dose iniziale + 120 mg mensili)	placebo	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Monthly Migraine Headache Days Difference (follow up: 6 mesi; valutato con: Least Square Mean (LSM) change from baseline)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	213	433	-	1.9 inferiore (2.5 inferiore a 1.4 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----	-----	---	---	--------------	---------

Monthly Migraine Headache Days Difference (follow up: 6 mesi; valutato con: Least Square Mean (LSM) change from baseline)

1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	231	461	-	2.02 inferiore (2.55 inferiore a 1.48 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----	-----	---	--	--------------	---------

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

1 ^c	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	278	558	-	2.1 inferiore (2.9 inferiore a 1.3 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----	-----	---	---	--------------	---------

Responder Rate >=50% reduction in MHD (follow up: 6 mesi; valutato con: %)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	131/210 (62.4%)	164/425 (38.6%)	OR 2.63 (2.05 a 3.37)	237 più per 1.000 (da 177 più a 293 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------------	--	--------------	---------

Responder Rate >=50% reduction in MHD (follow up: 6 mesi; valutato con: %)

1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	134/226 (59.3%)	162/450 (36.0%)	OR 2.60 (2.03 a 3.32)	234 più per 1.000 (da 173 più a 291 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------------	--	--------------	---------

№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Certainty assessment			Ulteriori considerazioni	№ di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
			Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione		Galcanezumab (240 mg dose iniziale + 120 mg mensili)	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

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

1 c.	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	75/273 (27.5%)	83/538 (15.4%)	OR 2.1 (1.6 a 2.8)	123 più per 1.000 (da 72 più a 184 più)	ALTA	CRITICO
------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	---	------	---------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

- a. a. Studio pivotal EVOLVE 1 (CGAG) Emicrania Episodica Fase 3 controllato verso placebo
- b. Studio pivotal EVOLVE 2 (CGAH) Emicrania Episodica Fase 3 controllato verso placebo
- c. Studio Pivotal REGAIN (CGAI) Emicrania Cronica Fase 3 controllato verso placebo