

**Quanti pazienti hanno iniziato il trattamento con anticorpi monoclonali anti-CGRP tra il 2019 e il 2021 in Toscana? Il loro consumo di triptani è cambiato dopo l'inizio della terapia?**

Giulia Hyeraci

Rapporto Farmaci Toscana 15 Dicembre 2021

# Epidemiologia

- L'emicrania colpisce circa il 10% della popolazione adulta nel mondo
- Rapporto femmine/maschi pari a 3:1
- Tra le prime cinque malattie per anni vissuti con disabilità nella fascia d'età 15-49 anni



# Terapia dell'attacco acuto di emicrania

- Non specifica

- analgesici orali (FANS, paracetamolo e associazioni)

- Specifica

- Ergotaminici

- Triptani

# Terapia preventiva dell'emicrania

- Antidepressivi
- Beta-bloccanti
- Antiepilettici
- Calcio-antagonisti
- Inibitori dell'angiotensina
- **Anticorpi anti-CGRP:**
  - Erenumab
  - Fremanezumab
  - Galcanezumab

# CGRP: neuropeptide chiave nella fisiopatologia dell'emicrania

- Durante l'attacco emicranico i livelli sierici di CGRP sono elevati<sup>1</sup>
- Il rilascio di CGRP a livello del sistema trigemino-vascolare provoca<sup>2</sup>:
  - vasodilatazione
  - infiammazione neurogena
  - sensibilizzazione periferica e centrale
  - attivazione del segnale sensitivo

<sup>1</sup> Edvinsson L, Goadsby PJ. Eur J Neurol. 1998;5:329-341. 5

<sup>2</sup> Russell FA, et al. Physiol Rev. 2014;94:1099-1142

## ➤ Riduzione significativo del numero medio di giorni con emicrania per mese rispetto al basale

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

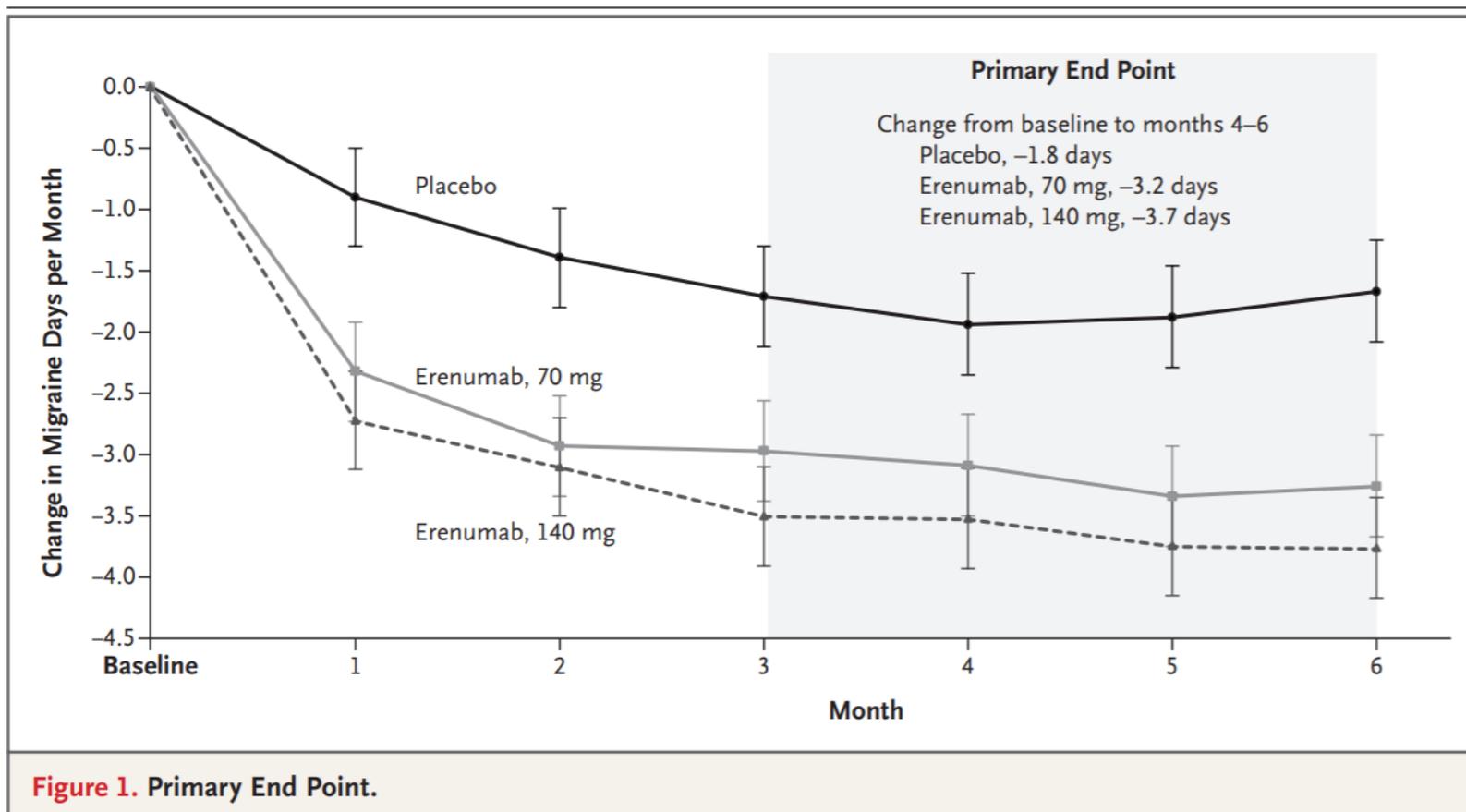


Figure 1. Primary End Point.

**PBO: 319, ERE 70mg: 317, ERE 140mg: 319**

**Baseline monthly migraine days, mean (SD)**

**PBO: 8.2 (2.5)**

**ERE 70mg: 8.3 (2.5)**

**ERE 140mg : 8.3 (2.5)**

**Change from baseline, mean (SD)**

**PBO: -1.8 (0.2)**

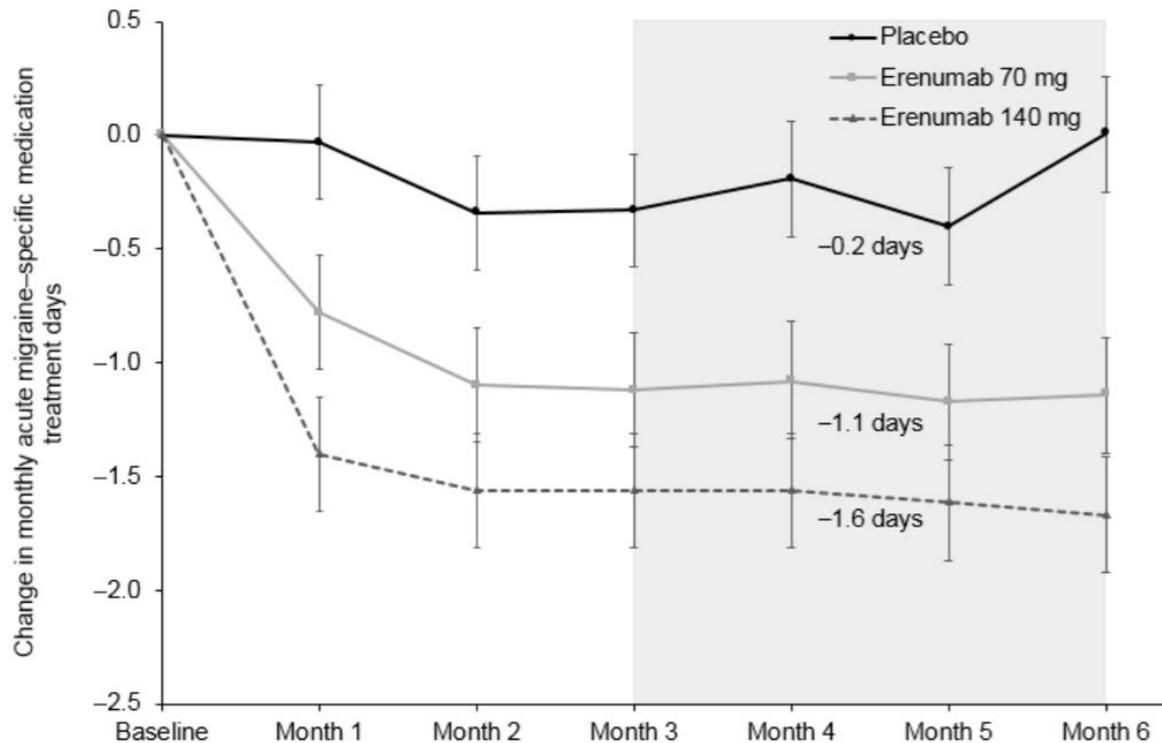
**Erenumab 70mg: -3.2 (0.2)**

**Erenumab 140 mg: -3.7 (0.2)**

➤ **Riduzione significativa rispetto al basale nel numero medio di giorni per mese di utilizzo di farmaci specifici per l'emicrania acuta (inclusi triptani o derivati dell'ergotamina) durante il periodo di 6 mesi dopo la prima dose**

Figure S2: Changes from baseline in monthly acute migraine-specific medication treatment

days



**PBO: 319, ERE 70mg: 317, ERE 140mg: 319**

**Days of use of acute migraine-specific medication per month, baseline**

**PBO: 3.4 (3.4)**

**ERE 70 mg: 3.2 (3.4)**

**ERE 140 mg: 3.4 (3.5)**

**Monthly reduction in the mean number of use of acute migraine-specific medication days**

**PBO: - 0.2**

**ERE 70mg: -1.1 (0.1)**

**ERE 140mg : - 1.6 (0.1)**

**(P<0.001 for each dose vs. placebo)**

# Obiettivo

1. Quantificare e descrivere i nuovi utilizzatori di mAb anti-CGRP in Toscana, e le modalità di utilizzo degli anti-CGRP
2. Osservare il consumo di triptani prima e dopo l'inizio della terapia con anti-CGRP.



# Metodi

Abbiamo condotto uno studio di farmacoutilizzazione retrospettivo sulle banche dati amministrative toscane

## Fonti di dati

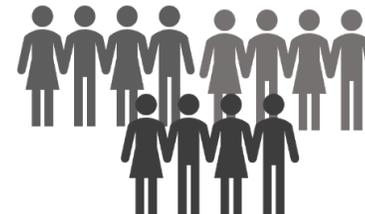
- Anagrafe assistiti
- Schede di dimissione ospedaliera e pronto soccorso
- Registro esenzioni
- Flusso farmaceutica diretta e territoriale



- Principi attivi per codice ATC
- Dispensazioni per utilizzatore
- Numero di unità posologiche dispensate

# I nuovi utilizzatori di mAb anti-CGRP in Toscana

## Popolazione di studio:



ATC: N02CX\*, N02CD\*  
2019-2021

Pazienti con  $\geq 1$  dispensazione di erenumab, galcanezumab, fremazeumab tra il 2019 e il 2021 che all'entrata nella coorte avevano:

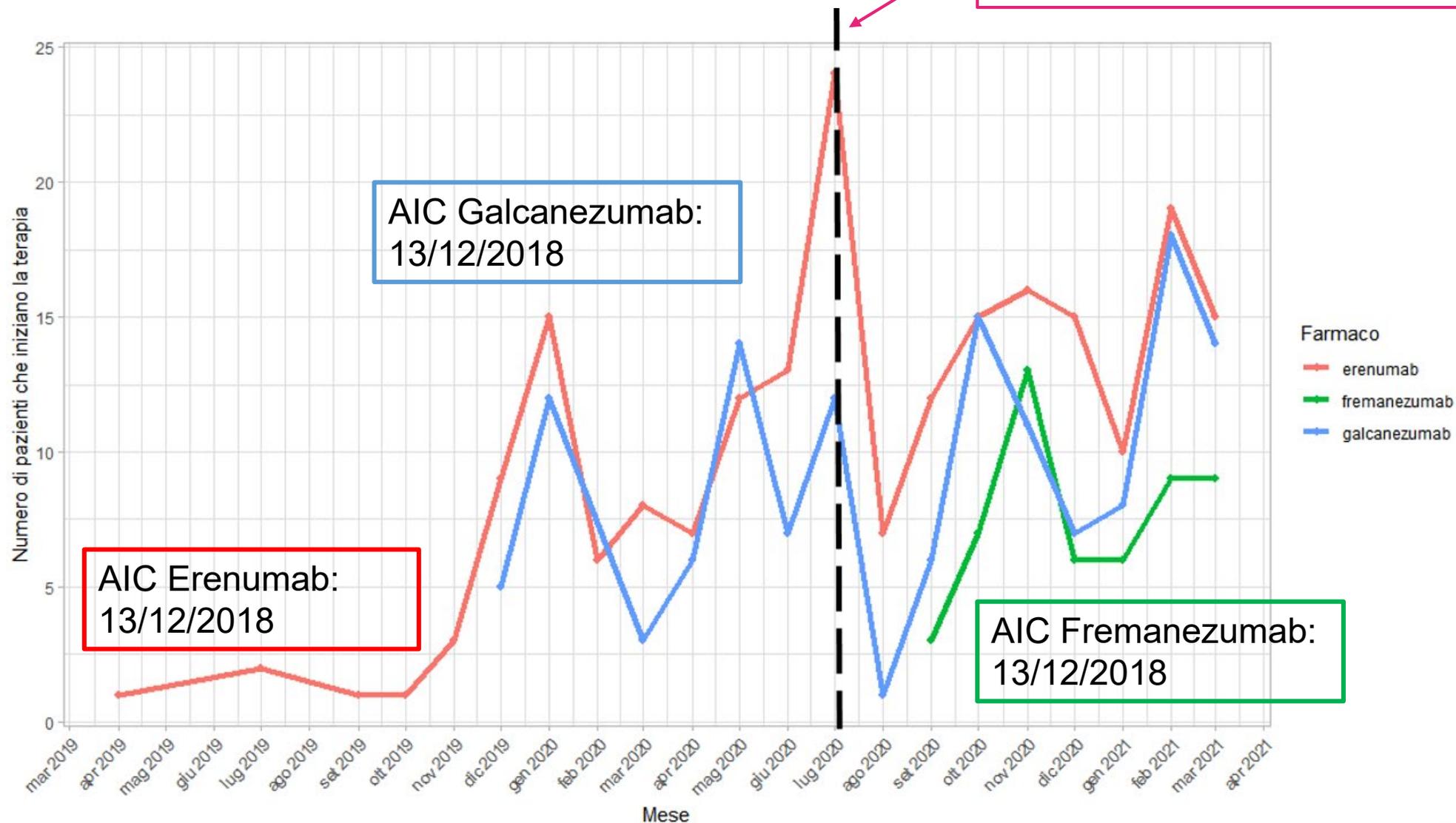
- $\geq 18$  anni
- assistiti da  $\geq 2$  anni in Toscana
- nessuna precedente dispensazione di mAb anti-CGRP

# Risultati

	Maschi	Femmine	Totale
<b>Numero totale</b>	89	314	403
<b>Età media (<math>\pm</math>ds)</b>	51,0 ( $\pm$ 13,6)	49,0 ( $\pm$ 11,2)	50,0 ( $\pm$ 11,8)
<b>18-39, n (%)</b>	19 (21,3)	53 (16,9)	72 (17,9)
<b>40-64, n (%)</b>	57 (64)	237 (75,5)	294 (73)
<b><math>\geq</math> 65 anni, n (%)</b>	13 (14,6)	24 (7,6)	37 (9,2)
<b>Primo mAb anti-CGRP, n (%)</b>			
<b>Erenumab</b>	43 (48,3)	168 (53,5)	211 (52,4)
<b>Galcanezumab</b>	33 (37,1)	106 (33,8)	139 (34,5)
<b>Fremanezumab</b>	13 (14,6)	40 (12,7)	53 (13,2)
<b>Anno prescrizione</b>			
<b>2019</b>	2 (2,2)	20 (6,4)	22 (5,5)
<b>2020</b>	67 (75,3)	206 (65,6)	273 (67,7)
<b>2021</b>	20 (22,5)	88 (28)	108 (26,8)

# Nuovi utilizzatori per mese

22/07/2020: data di negoziazione del prezzo di rimborso da parte del SSN e passaggio dalla fascia di rimborsabilità "C non negoziato" ad "A"



# Caratteristiche dei nuovi utilizzatori

Utilizzatori mAbs anti-CGRP, n	Erenumab N=211	Galcanezumab N=139	Fremanezumab N=53	Totale N=403
Femmine, n (%)	168 (79,6)	106 (76,3)	40 (75,5)	316 (78)
Età media	48,5	48,7	54,9	49,4
18-39	38 (18,0)	26 (18,7)	8 (15,1)	72 (17,9)
40-64	159 (75,4)	108 (77,7)	27 (50,9)	294 (73,0)
≥ 65 anni	14 (6,6)	5 (3,6)	18 (34,0)	37 (9,2)
<b>Utilizzo di triptani nei 6 mesi precedenti</b>				
Nessun triptano	92 (43,6)	58 (41,7)	25 (47,2)	175 (43,4)
1 dispensazione	13 (6,2)	2 (1,4)	1 (1,9)	16 (4,0)
≥2 dispensazioni	106 (50,2)	79 (56,8)	27 (50,9)	212 (52,6)
<b>Farmaci preventivi utilizzati nei 6 mesi precedenti, n (%)</b>				
tossina botulinica	20 (14,4)	32 (15,2)	2 (3,8)	54 (13,4)
beta-bloccanti	22 (10,4)	17 (12,2)	6 (11,3)	45 (11,2)
antiepilettici	67 (31,8)	43 (30,9)	14 (26,4)	124 (30,8)
antidepressivi triciclici	28 (13,3)	16 (11,5)	10 (18,9)	54 (13,4)
SSRI e SNRI	50 (23,7)	37 (26,6)	12 (22,6)	99 (24,6)
inibitori dell'angiotensina	14 (6,6)	7 (5,0)	8 (15,1)	29 (7,2)
≤2 classi diverse di farmaci preventivi	137 (98,6)	207 (98,1)	52 (98,1)	396 (98,3)
≥3 classi diverse di farmaci preventivi	2 (1,4)	4 (1,9)	1 (1,9)	7 (1,7)
<b>Farmacoterapie concomitanti e comorbidità, n (%)</b>				
antidepressivi	79 (37,4)	55 (39,6)	19 (35,8)	153 (38,0)
antipsicotici	9 (4,3)	4 (2,9)	2 (3,8)	15 (3,7)
antiepilettici	80 (37,9)	50 (36)	15 (28,3)	145 (36)
diabete mellito	7 (3,3)	4 (2,9)	3 (5,7)	14 (3,5)
ipertensione arteriosa	109 (51,7)	66 (47,5)	27 (50,9)	202 (50,1)
malattie cardiovascolari	7 (3,3)	0	2 (3,8)	9 (2,2)

# Modalità di utilizzo degli anti-CGRP

Utilizzatori mAbs anti-CGRP, n	Erenumab N=211	Galcanezumab N=139	Fremanezumab N=53	Tot N=403
<b>Utilizzatori ancora nello studio, n (%)</b>				
3 mesi	211 (100)	139 (100)	53 (100)	403 (100)
6 mesi	167 (79,1)	99 (71,2)	29 (54,7)	295 (73,2)
9 mesi	121 (57,3)	66 (47,5)	3 (5,7)	190 (47,1)
12 mesi	77 (36,5)	47 (33,8)	0 (0)	124 (30,8)
<b>Dispensazioni nei pazienti ancora nello studio, media</b>				
3 mesi	2,8	2,6	2,1	2,7
6 mesi	6,1	5,0	4,1	5,1
9 mesi	9,5	7,1	5,3	7,3
12 mesi	13	9,8	-- <sup>1</sup>	7,6
<b>Unità posologiche dispensate nei pazienti ancora nello studio, media</b>				
3 mesi	2,9	2,6	2,2	2,5
6 mesi	6,1	5,0	4,3	5,1
9 mesi	9,5	7,2	5,3	7,3
12 mesi	13,1	9,9	-- <sup>1</sup>	11,5

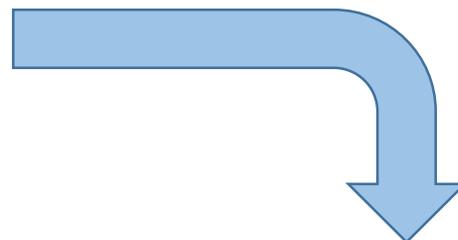
<sup>1</sup>nessuno dei soggetti trattati con fremanezumab presentava follow up completo a 12 mesi

# Variazione del consumo di triptani prima e dopo l'inizio della terapia con anti-CGRP

## Popolazione di studio:



ATC: N02CX\*, N02CD\*  
2019-2020



≥2 dispensazioni di triptani (ATC N02CC\*)  
nei 6 mesi precedenti l'ingresso nella  
coorte

## Media unità posologiche dispensate per mese

	6 mesi pre- (rif.)	Periodo post-							
		0-3 mesi post	p-value	3-6 mesi post	p-value	6-9 mesi post	p-value	9-12 mesi	p-value
<b>Totale</b>	<b>14,5</b> (n=212)	<b>9,5</b> (n=212)	<0.001	<b>9,5</b> (n=155)	<0.001	<b>9,4</b> (N=100)	<0.001	<b>10,8</b> (N=70)	<0.001
<b>Principio attivo</b>									
<b>Erenumab</b>	<b>13,9</b> (N=106)	<b>9,2</b> (N=106)	<0,05	<b>8,1</b> (N=88)	<0.001	<b>7,5</b> (N=62)	<0.001	<b>8,9</b> (N=41)	<0,05
<b>Galcanezumab</b>	<b>15,8</b> (N=79)	<b>10,3</b> (N=79)	<0.001	<b>11,7</b> (N=55)	<0.001	<b>12,4</b> (N=37)	<0.001	<b>13,6</b> (N=29)	<0.001
<b>Fremanezumab</b>	<b>13</b> (N=13)	<b>7,3</b> (N=27)	<0.01	<b>10</b> (N=12)	>0,05	<b>12</b> (N=1)		-- <sup>1</sup>	
<b>Genere</b>									
<b>Femmine</b>	<b>13,8</b> (N=163)	<b>8,8</b> (N=163)	<0.001	<b>8,5</b> (N=119)	<0,001	<b>7,8</b> (N=77)	<0,001	<b>9,2</b> (N=53)	<0,01
<b>Maschi</b>	<b>16,7</b> (N=49)	<b>11,9</b> (N=49)	<0,05	<b>13,1</b> (N=36)	<0,01	<b>14,5</b> (N=23)	<0,01	<b>15,9</b> (N=17)	<0,05
<b>Fasce d'età</b>									
<b>18-39</b>	<b>14,2</b> (N=33)	<b>10,7</b> (N=33)	<0,05	<b>8,2</b> (N=26)	<0,01	<b>5,8</b> (N=16)	<0,05	<b>6</b> (N=11)	<0,01
<b>40-64</b>	<b>14,6</b> (N=164)	<b>9,5</b> (N=164)	<0,001	<b>10</b> (N=120)	<0,001	<b>10,2</b> (N=80)	<0,001	<b>11,9</b> (N=58)	<0,01
<b>≥ 65 anni</b>	<b>13,9</b> (N=15)	<b>7,6</b> (N=15)	<0,01	<b>8,3</b> (N=9)	<0,05	<b>8,3</b> (N=4)	>0,05	<b>0<sup>1</sup></b> (N=1)	

# Conclusioni

- A marzo 2021 i nuovi utilizzatori di mAb anti-CGRP sono stati 211 per erenumab, 139 per galcanezumab e 53 per il fremanezumab
- Il numero di nuovi utilizzatori è aumentato costantemente
- Le nuovi utilizzatrici femmine sono state il triplo rispetto ai maschi
- Il maggior numero di nuovi utilizzatori era nella fascia d'età 40-64 anni
- Il fremanezumab, diversamente da erenumab e galcanezumab, è stato prevalentemente iniziato in pazienti  $\geq 65$  anni
- E' stata osservata una riduzione significativa del consumo di triptani rispettivamente nei 3, 6, 9 e 12 mesi successivi l'inizio della terapia con mAb anti-CGRP

# Approfondimenti futuri

- Stabilire l'efficacia comparativa dei vari mAb-anti CGRP nella pratica clinica reale
- Identificare le caratteristiche cliniche che possono essere considerate predittive di una maggiore o minore efficacia dei mAb-anti CGRP



Giuseppe Roberto  
Olga Paoletti  
Rosa Gini

**Centro per la Cura delle Eemicranie e delle  
Cefalee, AOUC, Firenze**

Francesco De Cesaris

Silvia Benemei

Luigi Francesco Iannone

Pierangelo Geppetti

# Grazie per l'attenzione

---



- Differenza del consumo mensile medio di triptani nel periodo pre- (6 mesi) vs post- inizio terapia anti-CGRP negli intervalli di tempo 0-3 mesi, 3-6 mesi, 6-9 mesi e 9-12 mesi

