

Studi EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN

Fase III, randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco: galcanezumab s.c. (120mg and 240mg) **vs** placebo somministrati una volta al mese **per 6 mesi** (EVOLVE-1 e EVOLVE-2, 858 e 915 pazienti trattati, rispettivamente), **per 3 mesi** seguiti da 9 mesi di osservazione in aperto (1.117 pazienti trattati in REGAIN).

GALCANEZUMAB

Efficacia

- Il trattamento con galcanezumab riduceva in modo significativo ($P < 0,001$) la media dei giorni mensili di insorgenza di emicrania (>4 giorni in meno) rispetto al placebo (>2 giorni in meno).

Sicurezza

- Dal punto di vista della sicurezza il trattamento con galcanezumab si è dimostrato ben tollerato, la maggior parte degli eventi avversi era di grado lieve o moderato, riferiti a reazioni al sito di iniezione. In due casi, in EVOLVE-1 e REGAIN, si è verificata l'insorgenza di **pancreatite acuta**.

Nessuna differenza significativa in termini di efficacia e sicurezza è stata riscontrata tra i due dosaggi di farmaco somministrati, in tutti e tre gli studi [1-3].

14/11/2018

Risk Management Plan

- Rischi potenziali importanti: esiti cardiovascolari gravi in pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari

Registro di monitoraggio AIFA

Com'è noto, la popolazione rappresentata nei trial clinici differisce dalla popolazione trattata nella reale pratica clinica. Uno studio di coorte prospettico multicentrico a lungo termine condotto in Spagna ha valutato l'*effectiveness* di galcanezumab in un campione di pazienti con emicrania teoricamente non eleggibili al trattamento se applicati i criteri di inclusione dei trial registrativi (es. pazienti con comorbidità). In base ai risultati ottenuti, una proporzione sostanziale di pazienti esclusi mostrava invece tassi di risposta al 30%, 50% e 75%, senza registrare effetti avversi rilevanti. Nei tre timepoints analizzati la percentuale di pazienti che ha interrotto per **perdita di efficacia** era 21% a dodici mesi, 17,1% a sei mesi e il 5,7% a tre mesi [9].

21/03/2019 – Fascia A

Ex-factory: 403,75 €

Costo annuo pro-capite terapia: 5.248,7 €

Costo per giornata di trattamento: 14,4 €



Un'analisi retrospettiva ha valutato gli eventi avversi inseriti nel database di segnalazione spontanea dell'FDA (FAERS) durante i primi 6 mesi successivi all'approvazione di fremanezumab, galcanezumab ed erenumab negli USA. In generale, la frequenza di esiti gravi era bassa, con $\leq 2\%$ di eventi avversi classificati come gravi; gli **eventi cardiovascolari**, particolarmente rilevanti in quanto identificati dal Risk Management Plan come rischi potenziali importanti, sono stati riportati raramente ($RR \leq 0,33$ per 1000 pazienti esposti) [10].

Studi HALO EM, HALO CM

Fase III, randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco a 3 bracci di trattamento: fremanezumab s.c. (675mg trimestrale o 225mg mensile) **vs** placebo **per 12 settimane** (875 pazienti in HALO EM e 1130 pazienti in HALO CM).

FREMANEZUMAB

Efficacia

Il trattamento con fremanezumab ha dimostrato un beneficio significativo ($P < 0,001$) rispetto al placebo nel numero medio di giorni di emicrania al mese (range da -1,3 a -2 giorni al mese).

Sicurezza

Nessun pattern clinicamente significativo di eventi avversi è stato associato al trattamento attivo. Le più comuni erano reazioni al sito di iniezione. Entrambi gli studi riportano la **necessità di future valutazioni a lungo termine** sia di efficacia che di sicurezza [4,5].

28/03/2019

Risk Management Plan

- Rischi potenziali importanti: esiti cardiovascolari in pazienti con fattori di rischio quali storia di infarto miocardico, ictus, attacco ischemico transitorio, angina instabile e ipertensione

Registro di monitoraggio AIFA

15/06/2019 – Fascia A

Ex-factory: 425 €

Costo annuo pro-capite terapia: 5.100 €

Costo per giornata di trattamento: 13,97 €

A supporto dei dati emersi dai trial clinici, le evidenze dal RW costituiscono un'opportunità importante di conferma dell'*effectiveness* e della *safety* di fremanezumab nei pazienti con emicrania. I risultati pubblicati *ad interim* di uno studio osservazionale prospettico di Fase 4 condotto in 11 paesi europei riportano che il farmaco è stato **efficace nel 60% dei pazienti trattati** in 6 mesi. Questa analisi ne ha inoltre confermato la buona tollerabilità, associandolo all'insorgenza di pochi eventi avversi, tra cui **stipsi** (3,3%) e un caso grave di **disfonia** [6].

Tra i pazienti in cui la terapia con un anticorpo anti-CGRP risulta inefficace (circa il 41% secondo Alex A et al. [7]), lo **switch** può essere considerato un'opzione. Un recente studio che ha valutato l'esito del trattamento dopo lo *switch* da galcanezumab a fremanezumab in termini di riduzione dell'emicrania, circa un terzo dei pazienti dopo lo *switch* otteneva risultati positivi dalla terapia con fremanezumab (a tre mesi dalla prima iniezione). L'analisi delle caratteristiche demografiche e cliniche tra **responders** e **non-responders** a fremanezumab non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi, quindi per gli autori non è stato possibile ipotizzare eventuali predittori di risposta allo *switch* [8].

INDICAZIONE

TRIAL REGISTRATIVI

EMA

AIFA

REAL WORLD EVIDENCE

2015

2016

2017

2018

2019

2020

2021

2022

2023

2024

Profilassi dell'emicrania in adulti che hanno almeno 4 giorni di emicrania al mese

EPTINEZUMAB

Studi PROMISE-1, PROMISE-2

Fase III, randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco, a gruppi paralleli: eptinezumab i.v. (30mg, 100mg e 300mg) **vs** placebo **per 56 settimane** (888 pazienti trattati in PROMISE-1), eptinezumab (100mg e 300mg) **vs** placebo **per 32 settimane** (1.072 pazienti trattati in PROMISE-2) [11,12].

Efficacia

- Il trattamento con eptinezumab ha ridotto in modo significativo ($P < 0,001$) la media dei giorni mensili di insorgenza di emicrania rispetto al placebo nelle settimane 1-12 in entrambi gli studi.

Sicurezza

- 12 pazienti (5,5%) nel braccio trattato con eptinezumab 30mg, 6 (2,7%) e 5 (2,2%), rispettivamente nei gruppi 100mg e 300mg, hanno manifestato un evento avverso che ha comportato l'interruzione del trattamento. Sono stati documentati 6 casi gravi, tre dei quali nel gruppo di eptinezumab 30 mg (danno renale acuto, ernia parastomale e rabdomiolisi), e tre nel gruppo placebo (protrusione del disco intervertebrale, BPCO e cancro al seno) (PROMISE 1). In PROMISE-2, <1% dei pazienti ha manifestato un evento avverso grave (7 pazienti che avevano ricevuto eptinezumab e 3 con placebo), più frequentemente associati alla sfera di disordini del sistema nervoso.

Risk Management Plan

- Rischi potenziali importanti: esiti cardiovascolari in pazienti con fattori di rischio quali storia di infarto miocardico, ictus, attacco ischemico transitorio, angina instabile e ipertensione non controllata

24/01/2022

Un recente studio italiano di coorte, multicentrico e prospettico (**EMBRACE**) ha valutato *effectiveness, safety e tolerability* di eptinezumab 100mg e 300mg. Eptinezumab, somministrato alla dose di 100 mg in tutti i pazienti (tranne uno) ha determinato riduzioni significative, dopo 12 settimane, del numero di giorni mensili di insorgenza di emicrania, del consumo di analgesici e della gravità del dolore. I tassi di risposta $\geq 50\%$ e $\geq 75\%$ sono stati rispettivamente del 61,5% e 30,8%; nessun paziente ha raggiunto un tasso di risposta del 100%. Eptinezumab ha dimostrato una tollerabilità ottimale anche in termini di eventi avversi (effetti lievi e transitori). Inoltre, i pazienti *non-responders* a terapie precedenti con i mAb anti-CGRP sottocutanee hanno registrato una riduzione significativa non solo nei giorni di emicrania ma anche nell'intensità del dolore [15].

13/04/2022 – Fascia H -OSP

Ex-factory: 1409,2 €

Costo annuo pro-capite terapia: da 5636,8 a 16910,4 €
Costo per giornata di trattamento: da 15,44 a 46,33 €

Registro di monitoraggio AIFA

ERENUMAB

Studi STRIVE, ARISE

Fase III, randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco, a gruppi paralleli: erenumab s.c. (70mg e 140 mg) **vs** placebo **per 24 settimane** (955 pazienti trattati in STRIVE), erenumab 70 mg **vs** placebo **per 12 settimane** (577 pazienti trattati in ARISE) [13,14].

Efficacia

- Il trattamento con erenumab ha ridotto in modo significativo ($P < 0,001$) la media dei giorni mensili di insorgenza di emicrania negli ultimi tre mesi (da 4 a 6) della fase in doppio cieco (endpoint primario di entrambi gli studi).

Sicurezza

- Il profilo di safety di erenumab in temini di eventi avversi riportati (anche gravi) era simile al gruppo trattato con placebo.

Risk Management Plan

- Rischi potenziali importanti: esiti cardiovascolari in pazienti con fattori di rischio quali storia di infarto miocardico, ictus, attacco ischemico transitorio, angina instabile e ipertensione non controllata

26/07/2018

Registro di monitoraggio AIFA

13/12/2018 – Fascia A

Ex-factory: 383,5 €

Costo annuo pro-capite terapia: 4.602,7€
Costo per giornata di trattamento: 12,6€

Uno studio di coorte retrospettivo svolto in Canada (14.282 pazienti) ha valutato la **persistenza** al trattamento con erenumab a 90, 180, 270, 360, e 450 giorni dall'inizio della terapia. Come endpoint secondario gli autori hanno anche valutato la variazione di dosaggio (da 70mg a 140 mg e viceversa). La Kaplan Meyer dei dati sulla persistenza ha messo in luce che circa il 71% dei pazienti di tutti i gruppi continuava la terapia 360 giorni dopo l'inizio del trattamento. Tale evidenza, secondo gli autori, è un dato di persistenza al trattamento più robusto di quelli riportati per gli altri farmaci indicati nella profilassi dell'emicrania. Tra i pazienti che hanno iniziato erenumab alla dose di 70 mg, una percentuale considerevole (59,3%) ha aumentato la dose a 140 mg (entro il giorno 360). Al contrario, pochissimi pazienti hanno iniziato erenumab alla dose di 140 mg e hanno ridotto il dosaggio (4,4% entro il giorno 360), confermando che tale dose maggiore è comunque ben tollerata [16].



INDICAZIONE

2015

2016

2017

2018

2019

2020

2021

2022

2023

2024

Bibliografia

1. Stauffer VL, et al. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018 Sep 1;75(9):1080-1088.
2. Skljarevski V, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalgia.* 2018 Jul;38(8):1442-1454.
3. Detke HC, et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology.* 2018 Dec 11;91(24):e2211-e2221.
4. Dodick DW, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 May 15;319(19):1999-2008.
5. Silberstein SD, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med.* 2017 Nov 30;377(22):2113-2122.
6. Ashina M, et al. Real-world effectiveness of fremanezumab for the preventive treatment of migraine: Interim analysis of the pan-European, prospective, observational, phase 4 PEARL study. *Cephalgia.* 2023;43(11).
7. Alex A, et al. Safety and tolerability of 3 CGRP monoclonal antibodies in practice: a retrospective cohort study. *Headache* 2020;60:2454-2462.
8. Youn MS, et al. Treatment Outcome After Switching From Galcanezumab to Fremanezumab in Patients With Migraine. *J Clin Neurol.* 2024 May;20(3):300-305.
9. Obach V, et al. Long-term effectiveness and tolerability of galcanezumab in patients with migraine excluded from clinical trials: real world evidence of 1055 patients with 1 year follow-up from the Galca-Only registry. *J Headache Pain.* 2023 Nov 22;24(1):157.
10. Silberstein SD, et al. Adverse Events Reported with Therapies Targeting the CGRP Pathway During the First 6 Months Post-launch: A Retrospective Analysis Using the FDA Adverse Events Reporting System. *Adv Ther.* 2023 Feb;40(2):445-459.
11. Ashina M, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalgia.* 2020 Mar;40(3):241-254.
12. Lipton RB, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology.* 2020 Mar 31;94(13):e1365-e1377. Erratum in: *Neurology.* 2023 Aug 8;101(6):283.
13. Goadsby PJ, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med.* 2017 Nov 30;377(22):2123-2132.
14. Dodick DW, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalgia.* 2018 May;38(6):1026-1037.
15. Barbanti P, et al. Evaluating the Effectiveness, Tolerability, and Safety of Eptinezumab in High-Frequency and Chronic Migraine in Real World: EMBRACE-The First Italian Multicenter, Prospective, Real-Life Study. *Brain Sci.* 2024 Jun 30;14(7):672.
16. Gladstone J, et al. Real-world persistence of erenumab for preventive treatment of chronic and episodic migraine: Retrospective real-world study. *Headache.* 2022 Jan;62(1):78-88.