

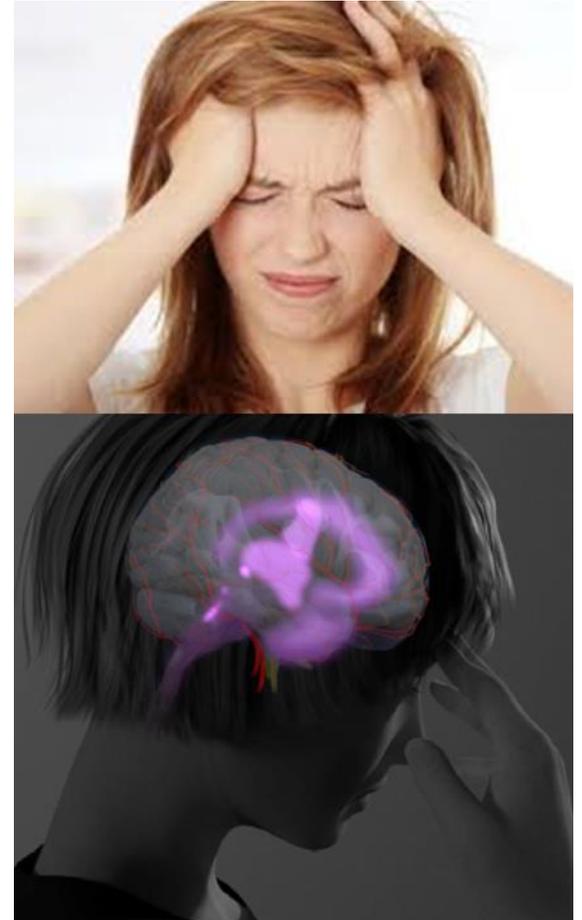
PDTA e farmaco-economia dell'emicrania

Ester Reggio

L'emicrania è una patologia neuro-vascolare altamente disabilitante

È una **malattia cronica neuro-vascolare disabilitante** caratterizzata da ricorrenti episodi di cefalea di intensità da moderata a severa, associata a sintomi disautonomici (nausea, vomito) e di ipersensibilità (fotofobia, fonofobia).

Il singolo attacco di emicrania ha un severo impatto sulla vita quotidiana, in relazione alla tipica fase di **dolore di intensità frequentemente severa** tale da limitare lo svolgimento delle normali attività quotidiane, ma anche in relazione a sintomi clinici significativi che possono precedere o seguire la fase della cefalea



La letteratura stima una prevalenza dell'emicrania pari al 14% della popolazione mondiale.

Se ci si focalizza però nel periodo compreso tra pubertà e menopausa, circa il 27% delle donne ne risulta affetto.

Studi italiani:

Un'indagine di popolazione svolta mediante intervista diretta su 904 adulti abitanti a Parma, ha dimostrato una prevalenza dell'emicrania pari al 24,7% (34% nelle donne e 15% negli uomini) *Ferrante et al. 2012*

Uno studio di popolazione su 3500 soggetti della ASL di Pavia intervistati mediante questionario postale che ha evidenziato una percentuale di soggetti affetti pari al 42,9% (54,6% nel sesso femminile, 32,5% in quello maschile) *Allena et al. 2015*

L'emicrania è correlata a comorbidità cerebrovascolari e psichiatriche

L'emicrania è considerata un **fattore rischio** sia per **ictus** sia **ischemico** che **emorragico** e il rischio è correlato alla frequenza degli attacchi^{1,2}

Le **donne sotto i 45 anni**, soprattutto in concomitanza all'uso di contraccettivi orali, hanno un **rischio più elevato di malattia cerebrovascolare**²

Nell'**emicrania con aura** è stato riscontrato un **maggiore rischio di lesioni cerebrali** della sostanza bianca, indicative di danno strutturale cerebrale³

Le **comorbidità psichiatriche** (ansia, depressione, disturbo bipolare) sono **comuni tra le persone con emicrania** e rappresentano un **fattore di rischio** per la **cronicizzazione**^{4,5}

1. SPECTOR, J. T., KAHN, S. R., JONES, M. R., et al. 2010. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. The American journal of medicine, 123, 612-624; 2. SACCO, S., ORNELLO, R., RIPA, P., et al. 2013. Migraine and hemorrhagic stroke a meta-analysis. Stroke, 44, 3032-3038. 3. GUIDETTI, D., ROTA, E., MORELLI, N., et al. 2014. Migraine and stroke: "vascular" comorbidity. Frontiers in neurology, 5, 193. 4. MINEN, M. T., BEGASSE DE DHAEM, O., KROON VAN DIEST, A., et al. 2016. Migraine and its psychiatric comorbidities. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 5. SCHWEDT, T. J. 2014. Chronic migraine. BMJ (Online), 348

L'emicrania ha un elevato impatto sulla qualità della vita

La qualità della vita è compromessa non solo durante gli attacchi a causa del dolore (ictal burden), ma anche tra un attacco e l'altro (interictal burden)¹

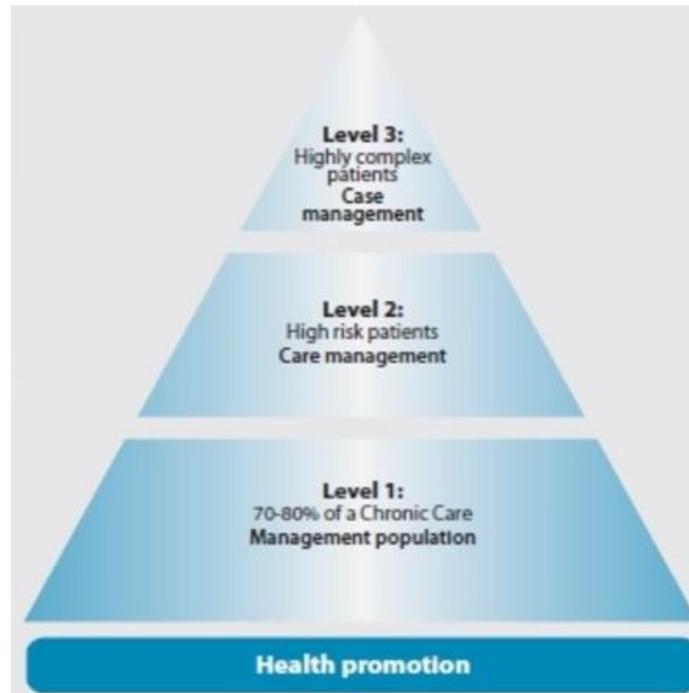
Gli emicranici hanno più del **doppio delle probabilità di avere un sonno di scarsa qualità** e di avere **una durata del sonno più breve** rispetto ai non emicranici²

L'ansia e la depressione, la rabbia, lo stress, le preoccupazioni sulla malattia, il senso di inadeguatezza e la paura degli attacchi di emicrania fanno parte dei problemi emotivi dovuti all'emicrania³

La **depressione** è quasi due volte più frequente nei soggetti con emicrania⁴⁻⁶

1. Lampl et al. *The Journal of Headache and Pain* (2016) 17:9; 2. Morgan et al. *Journal of Headache and Pain*, 16, 1-8, 2015; 3. Raggi et al. *Journal of Headache and Pain*, 13, 595-606, 2012; 4. World Health Organisation (WHO), "Headache disorders Fact Sheet," Apr 2016. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>; 5. F. Antonaci, *J Headache Pain*, vol. 12, no. 2, pp. 115-125, Apr 2011; 6. Editorial team, Migraine.com, "Spotlight: Migraine and Mental Health Awareness," 5 May 2017. [Online]. Available: <https://migraine.com/spotlight/spotlight-mental-health/>;

Assistenza specialistica su più livelli



- primo livello: medicina di base, pronto soccorso in casi selezionati
- secondo livello: consulenza neurologica o l'ambulatorio con neurologo specializzato nella diagnosi e cura delle cefalee
- terzo livello: il centro cefalee

	in conjunction with	<i>Lifting The Burden</i>
	European principles of management of common headache disorders in primary care	

Cosa è stato fatto negli ultimi anni

'Indicazioni operative per la valutazione delle cefalee nell'ambito dell'invaldit  civile (2006)

Realizzazione di rete Cefalee Regionale / PDT specifici (2012)

"Percorso Cefalea" (2013)

PDT integrati alla Rete Regionale Dolore Cronico non Oncologico (2014)

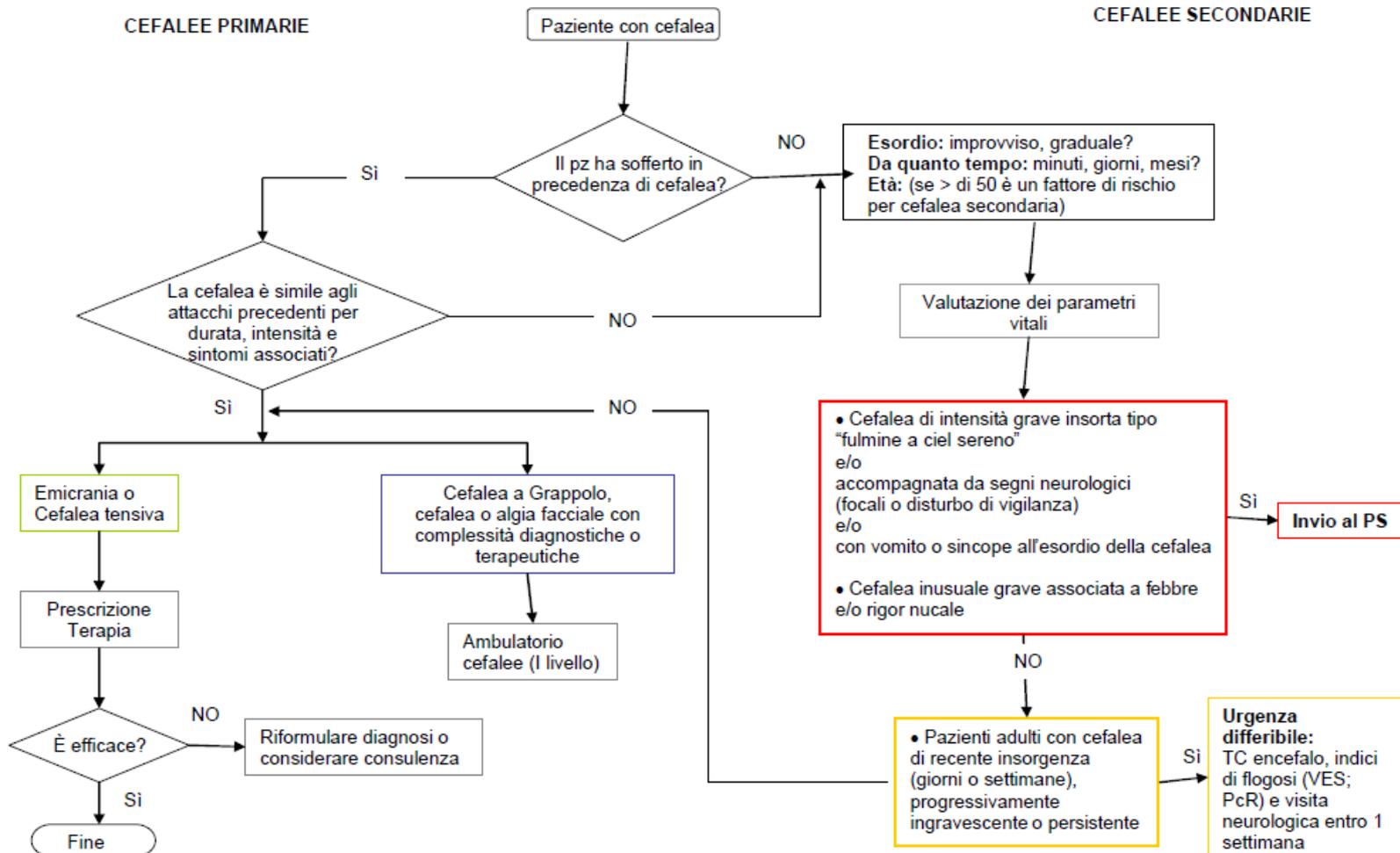
PDT malattie croniche neurodegenerative e cefalee istituzione tavolo tecnico(2012)

P.O.R. 2013-15 Rete autonoma di centri cefalee che si interfaccia con la rete terapia del dolore (legge 38/2010) (2015)



[Legge 15 marzo 2010, n. 38](#) concernente "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore" (Gazzetta Ufficiale n. 65 del 19 marzo 2010)

Paziente che si presenta al MMG con cefalea non traumatica come problema principale



Scenari Clinici

SCENARIO 1:

Presenza di sintomi di allarme

SCENARIO 2:

Presenza di aura, comorbidità o abuso di farmaci

SCENARIO 3:

Difficoltà diagnostica

SCENARIO 4:

Diagnosi differenziale

SCENARIO 5:

Follow up - Paziente in terapia

**STRUMENTO GESTIONALE A SUPPORTO DI
DECISIONI CLINICHE**

**Paziente emicranico visto come destinatario di servizi e
assistenza correlati alla terapia farmacologica**

Analizzare i costi connessi con la malattia

Instaurare rapporti formali con il Governo Regionale



Gestione del paziente emicranico

I risultati attesi dalla corretta gestione dei pazienti cefalalgici sono:

- § miglioramento della qualità di vita del paziente affetto da cefalea
- § miglioramento del management della cefalea (in emergenza e in gestione ordinaria)
- § riduzione dei costi (meno esami e terapie inappropriate)
- § riduzione delle liste di attesa nei centri cefalee
- § riduzione del numero delle visite specialistiche, urgenti e non, inappropriate
- § formazione dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei neurologi del territorio nell'ambito delle cefalee

la **diagnosi** è basata solo sulla corretta e attenta raccolta anamnestica dei sintomi e sull'esecuzione dell'esame obiettivo generale e neurologico.
Non vi sono indagini strumentali che consentano di porre diagnosi di cefalea primaria.

In Italia un'inutile e costosa richiesta di esami strumentali:
8.5% TC o RM cerebrale
10.3% EEG.

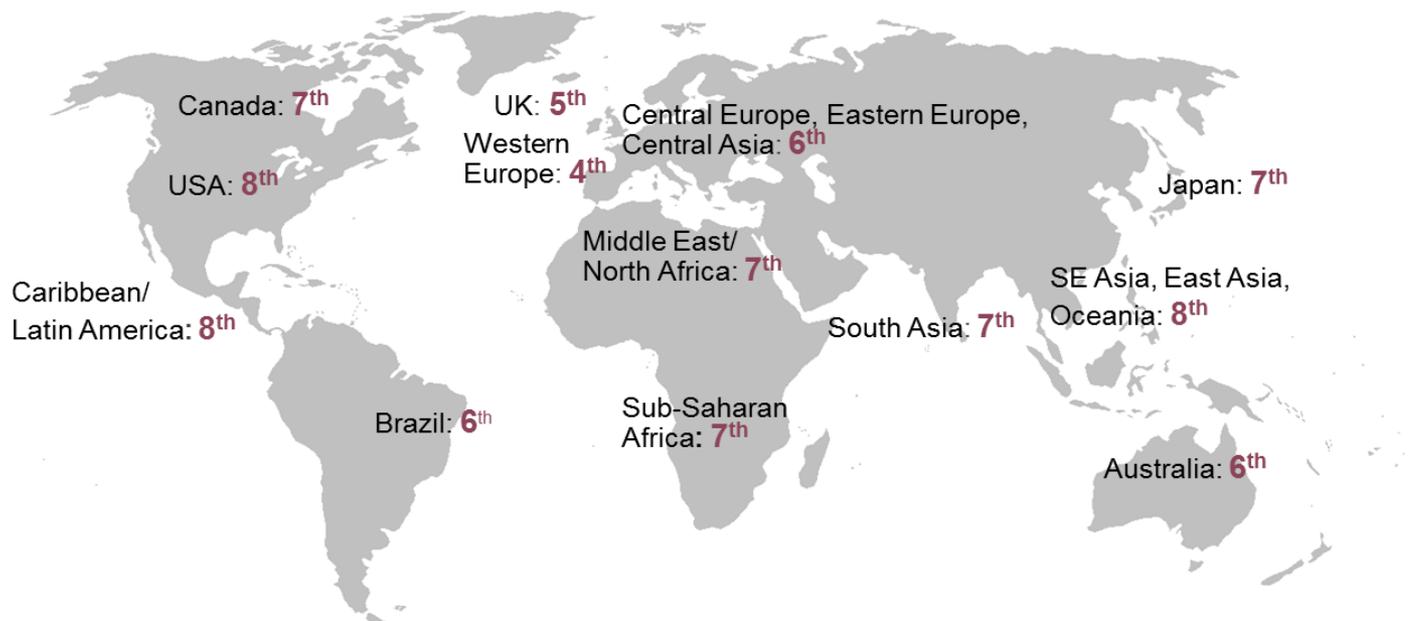
Disabilità

L'emicrania esercita un impatto molto severo sulle attività quotidiane domestiche, scolastiche, lavorative e di svago, specialmente nella donna: il 28% delle pazienti (a fronte del 17,7% dei pazienti di sesso maschile) riferisce di aver perso >10 giorni di attività negli ultimi 3 mesi (dati UE).

Inoltre, riferisce nello stesso intervallo di tempo una riduzione della produttività scolastica o lavorativa >50% (dati USA) [Dodick 2018].

L'emicrania è tra le prime 10 principali cause di disabilità nel mondo e la **prima sotto i 50 anni**

Classifica degli anni persi per disabilità (YLD*) per emicrania



- L'emicrania è la **prima causa di disabilità sotto i 50 anni** di età (Steiner et al. 2018)
- Gli anni di vita vissuti con disabilità attribuiti all'emicrania sono più alti rispetto all'epilessia (classificato al 29esimo posto) e all'Alzheimer (26esimo)

Vos T, et al. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-1602.;

Steiner et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice?. *The Journal of Headache and Pain* (2018) 19:17

YLD (years lived with disability)= numero di anni di vita persi a causa di disabilità causata da esperienza non-fatale di malattia o lesione in una popolazione

Sulla base della **frequenza** è possibile distinguere l'emicrania in:

- **forma episodica** (fino a 14 giorni al mese);
- **forma cronica** (>15 giorni al mese da almeno 3 mesi).

Il 2,5% dei pazienti emicranici episodici evolve ogni anno verso la forma cronica.

Tale percentuale sale però al 30% quando si considerino i soggetti con emicrania episodica ad alta frequenza di attacchi (>8 al mese).

Trattamento farmacologico dell'emicrania

Trattamento acuto

Per **risolvere** un attacco di emicrania

FANS, triptani, derivati dell'ergotamina, oppioidi ed associazioni di farmaci

Trattamento di profilassi

Per **ridurre** la frequenza, la durata o la gravità degli attacchi e il rischio di cronicizzazione della malattia

Antiepilettici (topiramato), **Betabloccanti** (propranololo, metoprololo, timololo), antidepressivi triciclici (amitriptilina), **Calcioantagonisti** (flunarizina), **serotoninergici** (pizotifene) e **tossina botulinica di tipo A**

La terapia di **profilassi** è raccomandata dalle **Linee Guida** per i pazienti con **almeno 4 giorni di emicrania al mese** o con severa intensità degli attacchi ^(1,2,3)

La **terapia preventiva** dell'emicrania deve essere affiancata alla terapia acuta quando il soggetto emicranico presenti almeno 4 giorni al mese di emicrania disabilitante; deve essere eseguita per un periodo continuativo di 4-6 mesi.

Si considera efficace quando induce una riduzione della frequenza degli attacchi di almeno il 50%.

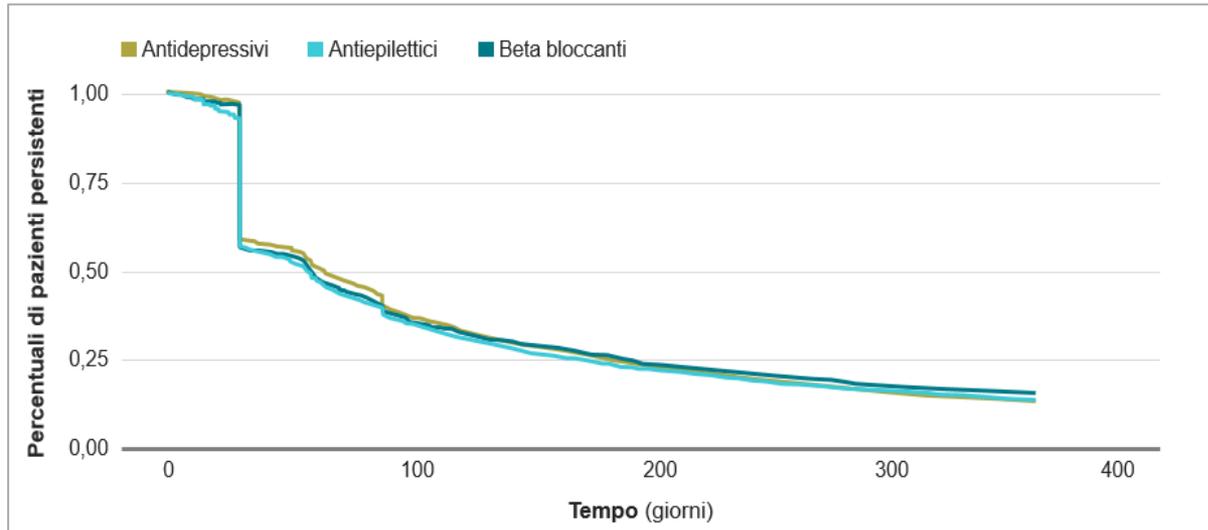
Pur essendo la terapia “più curativa” del soggetto emicranico, ancora oggi è la più negletta: a fronte di circa un 30% di soggetti che ne potrebbe beneficiare, solo l'1,6% la utilizza nella realtà [Katsarava et al. 2018].

la scarsa conoscenza del problema da parte del paziente e del medico non specialista

numerosi eventi avversi (sonnolenza, aumento di peso, disturbi della memoria) correlati alle profilassi attualmente disponibili e rappresentate da antiepilettici, antidepressivi, beta-bloccanti, calcio-antagonisti

ridotta tollerabilità determina l'interruzione del trattamento dopo 4 mesi in circa un paziente su due

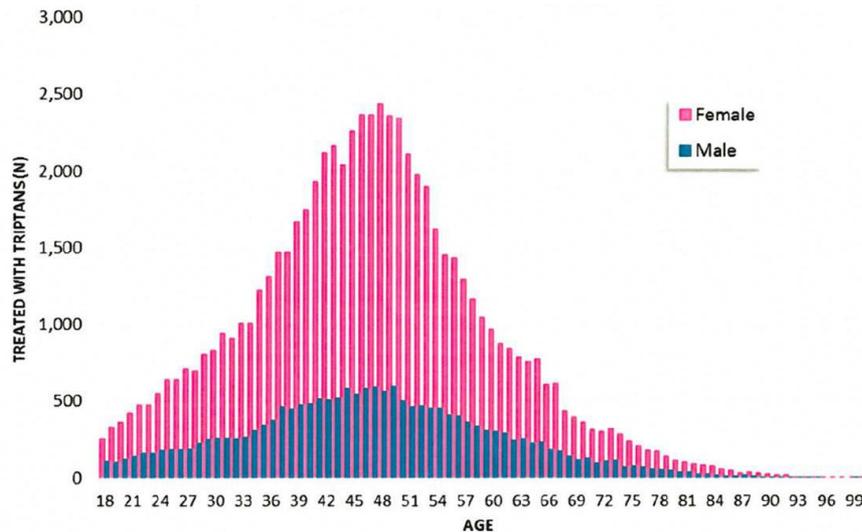
Unmet need nell'emicrania



- I **trattamenti profilattici** disponibili sono farmaci non specifici, **poco tollerati** e con **bassa persistenza in terapia**: infatti **solo il 25% dei pazienti rimane in terapia a 6 mesi** e il **14% dei pazienti a 12 mesi**^{1,2}
- Da un recente studio di **Real-World Evidence** è emersa una **persistenza in terapia del 17% a 12 mesi**³
- **L'incompleta efficacia, ma soprattutto la scarsa tollerabilità e la bassa persistenza** delle attuali terapie di profilassi costituisce un significativo limite per la gestione del paziente affetti da emicrania e rappresenta un **rischio di "medication overuse" e cronicizzazione della malattia**^{1,2}

Prevalenza dell'emicrania in Italia

La prevalenza dell'emicrania in Italia nella popolazione adulta è pari a **11,6%**¹



Un studio italiano di RWE² evidenzia che l'emicrania:

- colpisce soprattutto la **fascia di età più produttiva**;
- è circa **tre/quattro volte più frequente nelle donne** che negli uomini.

1. Roncolato M, et al (2000). Eur Neurol 43:102–106

2. Risultati dello studio italiano di Real World Evidence (RWE) svolto nel 2018 sull'Osservatorio ARNO "Burden of disease, prescription patterns and healthcare cost of patients affected by migraine" condotto da CORE-CINECA – data on file

Costi

L'impatto economico dell'emicrania è enorme. Il suo costo annuale nei 27 Paesi UE è pari a 111 miliardi di euro [Linde et al. 2012].

Italia, Francia, Germania e Spagna presentano i costi maggiori per emicrania, pari a circa 20 miliardi di euro/anno.

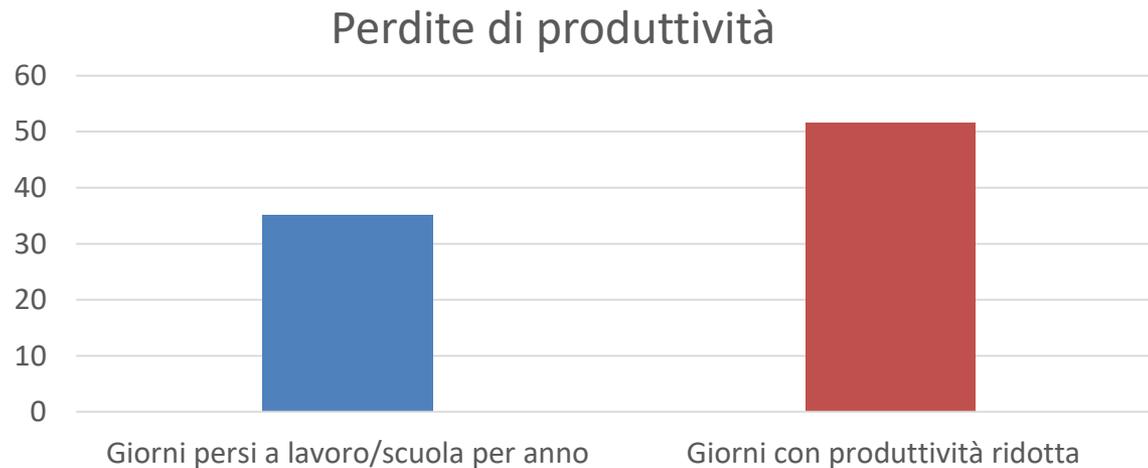
- *Costi diretti: costi operativi e organizzativi direttamente ricollegabili alla patologia quali* spese per visite mediche, esecuzione di esami diagnostici, acquisto di farmaci, ecc.
- *Costi indiretti: perdita di giornate lavorative, ridotta efficienza produttiva, tempo richiesto* per la gestione della malattia e sottratto ad attività extra-lavorative.

Esistono tuttavia anche **costi intangibili**, di natura psicosociale e riconducibili al dolore, all'ansia e all'impatto emotivo che la malattia provoca all'individuo affetto e ai suoi familiari.

L'emicrania ha un impatto considerevole sulla vita sociale e sulla produttività lavorativa

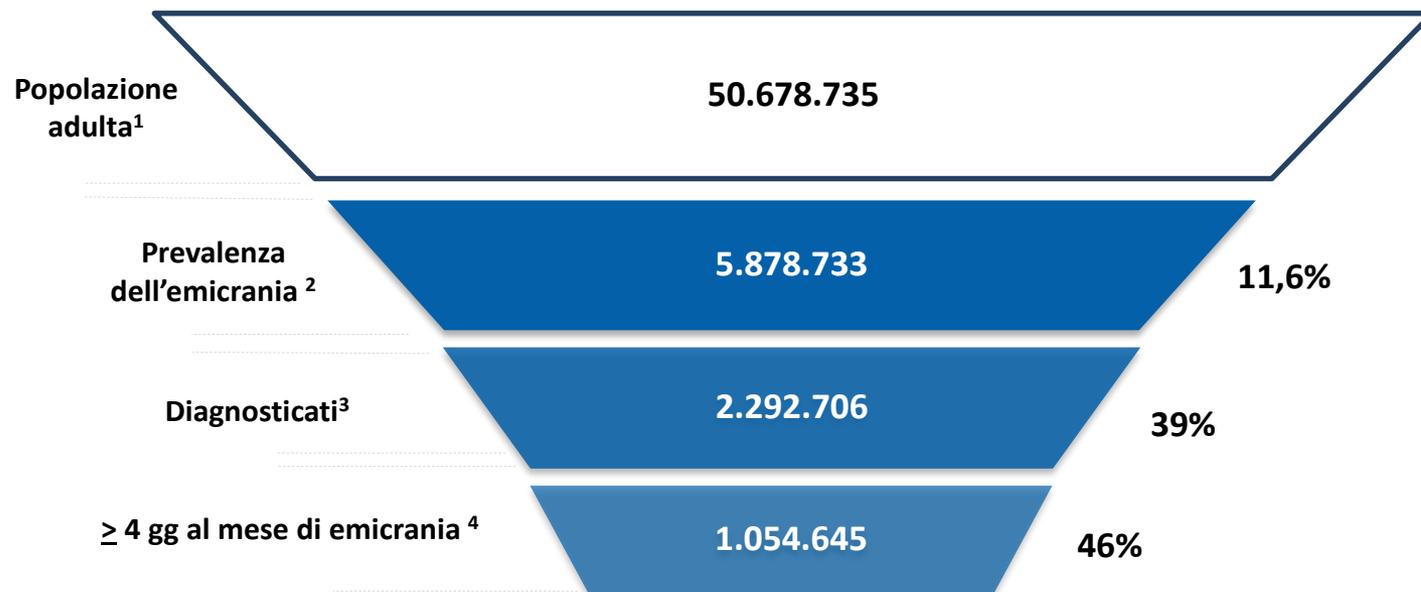
35,1 giorni in media all'anno di assenteismo
51,6 giorni in media all'anno di presenteismo

Le perdite di produttività possono essere dovute all' **assenteismo**, assenza da lavoro e/o al **presenteismo**, ovvero presenza a lavoro con produttività ridotta



Studio Italiano su 92 pazienti con emicrania: 51 con emicrania cronica 21,3 giorni in media di emicrania/mese; 41 pazienti con emicrania episodica 4,4 giorni in media di emicrania mese

Pazienti candidabili ad una terapia di profilassi in Italia



La terapia di **profilassi** è raccomandata dalle **Linee Guida** per i pazienti con **almeno 4 giorni di emicrania al mese** o con severa intensità degli attacchi ^(1,2,3)

Stima costi complessivi su popolazione con ≥ 4 giorni di emicrania al mese

Popolazione con ≥ 4 giorni di emicrania al mese in Italia 1.054.645

Stima dei costi diretti annuali
~1,4 miliardi€/anno*

Stima dei costi di perdite di produttività
annuali
~ 3,7 miliardi€/anno*

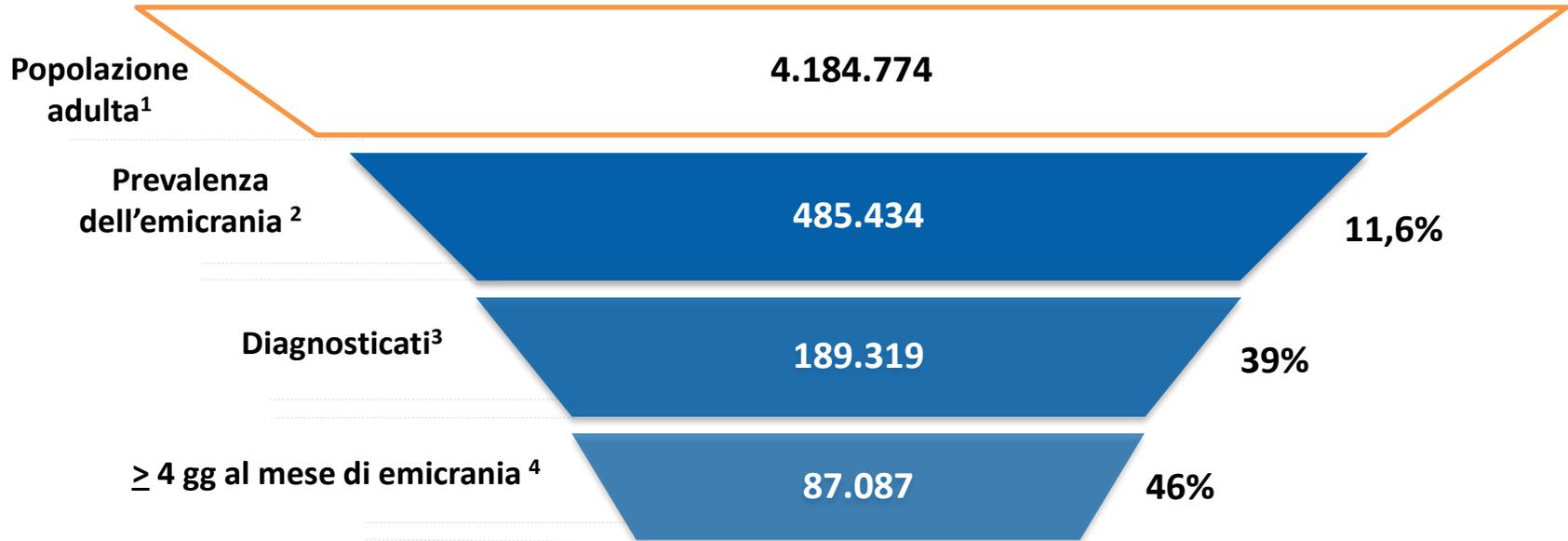
(35,1 giorni/anno di assenteismo¹; 51,6 giorni/anno di presenteismo²)

Stima dei costi totali complessivi ~ 5,1 miliardi €/anno

*Stima dei costi diretti considerando un costo diretto medio annuale a paziente: 1.378,60€ (Berra et al 2015¹); La stima delle perdite di produttività considera il salario medio giornaliero di 118,4€ (D'Amico et al. 2017²), il tasso di occupazione http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCCV_TAXOCCU1 e giorni di assenteismo e presenteismo dallo studio Berra et al. 2015.

1. Berra et al. The Journal of Headache and Pain (2015)
2. D'Amico et al. Neurol Sci (2017) 38 (Suppl 1):S3–S6

Pazienti candidabili ad una terapia di profilassi in Sicilia



La terapia di **profilassi** è raccomandata dalle **Linee Guida** per i pazienti con **almeno 4 giorni di emicrania al mese** o con severa intensità degli attacchi ^(1,2,3)

Stima costi complessivi su popolazione con ≥ 4 giorni di emicrania al mese – Sicilia

Popolazione con ≥ 4 giorni di emicrania al mese in Sicilia 87.087

Stima dei costi diretti annuali
~120 milioni€/anno*

Stima dei costi di perdite di
produttività annuali
219 milioni€/anno*

(35,1 giorni/anno di assenteismo¹; 51,6 giorni/anno di
presenteismo¹)

Stima dei costi totali complessivi ~ 339 milioni €/anno

*Stima dei costi diretti considerando un costo diretto medio annuale a paziente: 1.378,60€ (Berra et al 2015¹); La stima delle perdite di produttività considera il salario medio giornaliero di 118,4€ (D'Amico et al. 2017²), il tasso di occupazione regionale http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCCV_TAXOCCU1 e giorni di assenteismo e presenteismo dallo studio Berra et al. 2015.

1. Berra et al. The Journal of Headache and Pain (2015)
2. D'Amico et al. Neurol Sci (2017) 38 (Suppl 1):S3–S6

L'emicrania deve pertanto uscire definitivamente dal cono d'ombra in cui tutt'ora si trova

- ✓ la testimonianza dei pazienti
- ✓ l'impegno clinico degli specialisti
- ✓ la ricerca scientifica
- ✓ l'impegno specifico delle Istituzioni



devono contribuire per gestire e curare una malattia conosciuta nei meccanismi molecolari ma ancora negletta nella quotidianità.

Nuovi orizzonti

CGRP mAbs

- ✓ ERENUMAB
- ✓ GALCANEZUMAB
- ✓ EPTINEZUMAB
- ✓ FREMANEZUMAB



GEPANT
antagonisti recettoriali CGRP