IL PERCORSO E LA RETE CLINICA DELLA PERSONA CON CEFALEA O NEVRALGIA CRANIO-FACCIALE

Allegato A

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. 36 del 19/09/2023

Regione Toscana

Articolazione funzionale dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell'art. 49 ter della l.r. 40/2005:

a) Coordinatore;
b) Ufficio di coordinamento;
c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell'OTGC
Prof. Stefano Grifoni

Supporto amministrativo:
Roberta Bottai
Stefania Della Luna
Giuseppina Agata Stella

Il presente documento è stato prodotto da un gruppo multidisciplinare di esperti su mandato dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico (istituito con Legge regionale 24 febbraio 2005 n. 40, modificata con Legge regionale 25 luglio 2017 n. 36).
L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Regione Toscana al seguente indirizzo: http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni
Chiunque è autorizzato, per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché ne citi la fonte.

Organismo Toscano per il Governo Clinico
Via T. Alderotti, 26/n
50139 Firenze (FI)
segreteriaotgc@regione.toscana.it

IL PERCORSO E LA RETE CLINICA DELLA PERSONA CON CEFALEA O NEVRALGIA CRANIO-FACCIALE

Linee d'indirizzo della Regione Toscana - DGR n. 1286 del 15.09.2020
Organismo Toscano per il Governo Clinico

Coordinatore gruppo di lavoro
Pasquale Palumbo

Responsabile Scientifico
Pierangelo Geppetti

Gruppo di lavoro
Alessandri Massimo, Battistini Stefania, Galli Renato, Gori Sara, Marconi Roberto, Alessio Nastruzzi, Niccolò Biancalani, Carla Rizzuti, Claudio Marinai, Eleonora Pavone, Anna Marigliano, Claudia Cuccaro, Simona Dei, Giulia Hyeraci, Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Francesco Puggelli, Claudia Cuccaro
Direzioni Sanitarie: AOU Careggi, AOU Pisana, AOU Senese, AOU Meyer, AUSL Toscana Centro, AUSL Toscana Sud Est, AUSL Toscana Nord Ovest

Supporto di Segreteria
Daniela Cavicchi, Clotilde Minieri (AUSL TC)

Dopo il parere favorevole dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico con Decisione n. 10 del 28 maggio 2020 fu approvata la delibera n. 1286 del 15.09.2020 che richiamava le aziende sanitarie ai seguenti impegni:

1. di **approvare il documento** "*Il percorso e la rete clinica della persona con cefalea o nevralgia cranio-facciale – Linee di indirizzo della Regione Toscana*", riportato in allegato A, come parte integrante e sostanziale della presente delibera.
2. di dare mandato a ciascuna Azienda Sanitaria di **verificare l'esistenza e l'operatività degli ambulatori** dedicati alla presa in carico delle persone con cefalea e/o con nevralgia del trigemino, in linea con quanto previsto nell'allegato A della presente delibera, e di inviarne relativa nota alla Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale entro il termine di 90 giorni dall'approvazione del presente atto.
3. di impegnare le Aziende Sanitarie, in linea con gli indirizzi di cui al precedente punto, ad **organizzare l'offerta degli ambulatori** dedicati alla presa in carico delle persone con cefalea e/o con nevralgia del trigemino, tenendo conto dello stato dell'arte e della realtà delle diverse Aree vaste.
4. di stabilire che per ogni Azienda Sanitaria sia **presente almeno un servizio ambulatoriale** ed una attività dedicata alla diagnosi e alla cura delle cefalee e delle nevralgie cranio-facciali, individuando un responsabile per ciascun ambulatorio.
5. di prevedere che l'integrazione dei livelli di assistenza si sviluppi favorendo la **formazione di gruppi (teams) multidisciplinari e multiprofessionali**, a partire dai Medici di medicina generale.
6. di impegnare le Aziende Sanitarie ad **attuare specifici percorsi di formazione** per tutte le figure professionali coinvolte nel percorso assistenziale ed organizzativo, come indicato nell'allegato A alla presente delibera, tenendo conto dei fabbisogni del territorio sulla base di un programma definito a livello regionale.

7. di prevedere che siano **sviluppate modalità di informatizzazione del percorso** (database) in grado anche di permettere il monitoraggio (con report almeno semestrale) dell'intera attività in rete (in particolare per l'uso di nuovi farmaci e/o di tecnologie innovative), con indicatori di esito, percorso/processo e di valutazione da parte dei cittadini e degli operatori.
8. di prevedere che le Aziende Sanitarie provvedono **all'attuazione della presente deliberazione** nell'ambito delle risorse finanziarie a loro disposizione, senza nuovi o maggiori oneri a carico del bilancio regionale

L'allegato A della delibera "Il percorso e la rete clinica della persona con cefalea o nevralgia cranio-facciale – Linee di indirizzo della Regione Toscana" ha ricostruito il quadro relativo alle patologie in oggetto nella Regione Toscana e tracciato gli indirizzi organizzativi dell'attività ambulatoriale, attraverso una stratificazione organizzativa dell'offerta assistenziale. Il documento ha anche delineato i *setting* più adatti per la gestione delle diverse forme cliniche, attraverso una sintesi tra clinica e organizzazione dei servizi, in base al percorso del paziente con cefalea per garantire appropriatezza e sostenibilità nel contesto delle risorse disponibili nel servizio pubblico. Infatti, un ambulatorio cefalee non inserito in un efficace percorso che filtri e governi la domanda diventerebbe un contenitore disfunzionale, con quadri e contesti clinici molto diversi tra loro e frequentemente inappropriati, con una prevedibile domanda smisurata, considerando che solo l'emicrania rappresenta la terza patologia più frequente e la seconda più disabilitante per il genere umano, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Ad integrazione della citata delibera e per definire in modo omogeneo i livelli organizzativi in ambito ambulatoriale si distinguono in:

- ambulatori di primo livello gestiti da medico specialista per le visite di primo accesso ed i controlli
- ambulatori di secondo livello gestiti da medico specialista per le visite di controllo dedicate a patologie e/o percorsi specifici

In Toscana l'offerta specialistica di alta competenza nel settore delle cefalee è fornita in prevalenza da Neurologi ma sono presenti anche per lunga tradizione altri Specialisti, inclusi Anestesisti, Farmacologi Clinici e Internisti. La rete toscana degli ambulatori cefalee è quindi composta dall'insieme di queste discipline. Pertanto, nel documento allegato alla delibera 1286 è previsto che il passaggio dal **primo livello** (prime visite specialistiche, tra cui anche quelle per cefalea) al **secondo livello** sia di esclusiva pertinenza specialistica, filtrando la domanda e facendo giungere agli Specialisti più competenti degli ambulatori per cefalea solo i casi più complessi, in termini diagnostici e/o terapeutici. Lo scenario, quindi, prevede che la maggior parte di pazienti con cefalea sia gestita dal Medico di Medicina Generale (**complessità bassa/livello base**), mentre un altro gruppo, più limitato, di pazienti venga assistito da Specialisti, con competenze sulle, ma non esclusivamente dedicati alle, cefalee (**complessità media/primo livello**), ed infine, una parte di pazienti ancora più limitata e selezionata dai primi due filtri viene presa in carico esclusivamente dagli ambulatori cefalee, dotati di personale specificamente formato e dedicato a queste patologie (**complessità alta/secondo livello**).
Il flusso dei pazienti in entrata ed in uscita dai diversi livelli di complessità cura (bassa, media e alta) può svilupparsi in maniera bidirezionale (alta→media→bassa/bassa→media→alta) in relazione alla maggiore o minore difficoltà diagnostica o di trattamento.

Per garantire anche agli **Specialisti non neurologi esperti nella medicina delle cefalee** di non essere esclusivamente dedicati alle prestazioni di secondo livello è previsto che questi possano offrire le loro prestazioni ambulatoriali anche a pazienti indirizzati al primo (dal Medico di Medicina Generale), svolgendo quindi un ruolo attivo nel controllo delle liste d'attesa per la prima visita e ricevendo pazienti anche direttamente dal Medico della Medicina Generale.

Il catalogo delle prestazioni della Regione Toscana prevede sia la "prima visita neurologica" e la "visita neurologica di controllo" ma anche "prima visita cefalee" e "visita cefalee di controllo". Per ottimizzare il funzionamento del sistema come disegnato nella delibera 1286, sia le direzioni aziendali che i professionisti, dovrebbero organizzare in maniera coerente e omogenea l'offerta di prestazioni sul proprio territorio, in particolare, presidiando e controllando il sistema della domanda e offerta di queste prestazioni. Per far ciò la **prima visita** e la **visita di controllo** devono essere nettamente distinte per generare dei volumi inferiori di prime visite e quindi ridurre la pressione sulle liste d'attesa, elemento di forte criticità per i pazienti, i mass media, e le organizzazioni sanitarie e politiche.
La realizzazione un nuovo strumento funzionale per le cefalee, oltre che un valore intrinseco per questa importante parte della sanità pubblica, potrebbe generare un formidabile modello da traslare ad altri percorsi del sistema sanitario toscano per consentire una maggiore coerenza e appropriatezza organizzativa.
Nel caso delle cefalee il quadro attuale è ulteriormente complicato dalla presenza di due tipi di codice prestazione, uno per **visita neurologica** e l'altro per **visita per cefalea**, che vengono utilizzati in maniera alternata e casuale da medici curanti e specialisti. Un altro elemento critico nel campo delle cefalee, rispetto agli aspetti gestionali relativi alla spesa farmaceutica, è che negli ultimi 5 anni si sono resi e si stanno rendendo disponibili farmaci molto efficaci e con un ottimo profilo di sicurezza, due caratteristiche che li rendono decisamente migliori rispetto alle terapie precedenti. Infatti, oggi il **calcitonin gene related peptide (CGRP)** è riconosciuto come il neurotrasmettitore che liberato dai terminali periferici perivascolari dei neuroni trigeminali, genera il dolore emicranico. Ad oggi 3 anticorpi monoclonali anti-CGRP (galcanezumab, s.c.; fremanezumab, s.c.; eptinezumab, i.v.) ed uno anti-recettore per il CGRP (erebumab, s.c.) sono approvati e rimborsati per la profilassi dell'emicrania episodica ad alta frequenza e emicrania cronica. Le piccole molecole, antagonisti del recettore del CGRP, somministrate per via orale sono state, o sono in corso di, approvazione per la profilassi od il trattamento sintomatico degli attacchi emicranici (rimegepant, atogepant, zavegepant). Si è così aperto uno nuovo scenario, in cui, in relazione ai costi sostenuti per questi farmaci, è e sarà complesso conciliare la gestione clinico-amministrativa con la sostenibilità finanziaria. In particolare, la compilazione del **piano terapeutico ed il monitoraggio** sul registro AIFA del follow up producono un carico di lavoro difficilmente sostenibile per le scarse risorse professionali a disposizione dei centri cefalee toscani.

Partendo da questo scenario da una parte entusiasmante per i progressi clinico-scientifici e dall'altro fonte di preoccupazione per gli impegni burocratici, riteniamo di valore strategico un'iniziativa dell'Organismo Toscano del Governo Clinico tesa a monitorare i risultati dell'applicazione della delibera per valutare i vantaggi prodotti e le eventuali criticità ancora irrisolte. Gli aspetti oggetto di analisi, approfondimento, discussione e sintesi sono quelli relativi alle modalità di accesso alla visita ambulatoriale ed alla prescrizione dei farmaci innovativi. Per questo motivo in collaborazione con **l'Ufficio Specialistica Ambulatoriale** della Regione Toscana abbiamo analizzato i dati relativi alle prescrizioni ambulatoriali per l'anno 2022 per la prima visita e visita di controllo neurologica e la prima visita e visita di controllo per cefalea.

Sono stati acquisiti i dati del numero di prescrizioni **rispetto all' azienda del medico prescrittore** e **rispetto alla residenza del paziente**, che sono stati poi incrociati con i dati del numero di prescrizioni di prima visita e visita di controllo neurologica nonché quelli relativi alla prima visita e visita di controllo per cefalee. Il quadro emerso è disomogeneo in quanto nella stessa azienda o nello stesso territorio insistono due percorsi per il paziente con cefalea paralleli e indipendenti: uno è quello della **visita neurologica** e l'altro è quello della **visita per cefalee**, e la scelta dipende esclusivamente dal caso e dalla decisione momentanea del prescrittore, in quanto sulla prescrizione dematerializzata sono contemporaneamente presenti entrambe le opzioni. Ciò che tuttavia emerge in maniera consistente ed omogenea è l'utilizzo eccessivo del codice prima visita. Rispetto a questa tendenza fanno eccezione le AOU Pisana e AOU Careggi dove i controlli nell'opzione "visita per cefalee" sono nettamente prevalenti rispetto alle 'prime visite'. Ciò sembra dovuto alla presenza di due Centri Cefalee fortemente strutturati e noti che una volta preso in carico il paziente procedono poi a ripetuti controlli. Sui territori, invece, l'utilizzo preferenziale della richiesta per prima visita neurologica è omogeneamente presente e prevalente in tutte e tre le aree vaste mentre per la visita per cefalee sia dell'Area Vasta Nord Ovest che nell'Area Vasta Centro vi è una prevalenza di prima visita per cefalee.

Numero Prescrizioni per Azienda del medico prescrittore. Anno 2022

		VISITA NEUROLOGICA			VISITA DI CONTROLLO NEUROLOGICA			VISITA PER CEFALEE	VISITA DI CONTROLLO PER CEFALEE
Azienda Medico Prescrittore		N. Prescrizioni	N. Prescrizioni con quesito diagnostico di Cefalea	%	N. Prescrizioni	N. Prescrizioni con quesito diagnostico di Cefalea	%	N. Prescrizioni	N. Prescrizioni
201	Azienda Toscana Centro	35.918	3.370	9,38%	20.503	585	2,85%	5.270	810
202	Azienda Toscana Nord Ovest	43.395	5.436	12,53%	23.181	1.272	5,49%	962	463
203	Azienda Toscana Sud Est	21.953	1.747	7,96%	15.237	441	2,89%	2.035	717
801	Ispro	1		0,00%					
901	AOU Pisana	3.175	226	7,12%	13.496	93	0,69%	273	3.270
902	AOU Senese	682	51	7,48%	5.504	98	1,78%	42	544
903	AOU Careggi	2.851	77	2,70%	12.999	53	0,41%	431	2.543
904	AOU Meyer	601	147	24,46%	2.405	392	16,30%	77	143
907	Fondazione Monasterio	52	2	3,85%	10		0,00%		
Totale		**108.628**	**11.056**	**10,18%**	**93.335**	**2.934**	**3,14%**	**9.090**	**8.490**

Numero Prescrizioni per Azienda residenza dell'utente. Anno 2022

		VISITA NEUROLOGICA			VISITA DI CONTROLLO NEUROLOGICA			VISITA PER CEFALEE	VISITA DI CONTROLLO PER CEFALEE
Azienda Residenza Utente		N. Prescrizioni	N. Prescrizioni con quesito diagnostico di Cefalea	%	N. Prescrizioni	N. Prescrizioni con quesito diagnostico di Cefalea	%	N. Prescrizioni	N. Prescrizioni
201	Azienda Toscana Centro	32.346	2.901	8,97%	34.211	846	2,47%	5.532	3.245
202	Azienda Toscana Nord Ovest	31.588	3.878	12,28%	31.925	1.329	4,16%	1.257	3.376
203	Azienda Toscana Sud Est	19.239	1.531	7,96%	20.109	537	2,67%	2.070	1.387
/	Non indicata							231	482
Extra regione	Extra regione	25.461	2.745	10,78%	7.091	222	3,13%		
Totale		**108.634**	**11.055**	**10,18%**	**93.336**	**2.934**	**3,14%**	**9.090**	**8.490**

Da tutto ciò si evidenzia come le prescrizioni siano variabili e disomogenee nelle tre aree vaste quanto sia auspicabile una semplificazione e armonizzazione del percorso, che consenta di analizzare coerentemente i dati amministrativi, mettendo tutti i professionisti coinvolti nelle condizioni migliori per operare nella maniera più efficace ed efficiente possibile. Per rendere funzionale il percorso e far sì che quanto affermato nella delibera 1286 possa essere implementato proponiamo la creazione di **un'unica via di accesso alla prenotazione** della prima visita e di quella di controllo nei pazienti affetti da cefalea. La proposta è di eliminare dal catalogo prestazioni la prima visita e quella di controllo per cefalee, attivando contemporaneamente e parallelamente un **una codifica per cefalea nel campo del quesito diagnostico** (attualmente testuale).

L'altro elemento imprescindibile e senza il quale ogni proposta sarebbe non aderente alla realtà clinica, è quello di riservare il **codice prima visita** solo a quei pazienti che per la '**prima volta'** vengono inviati dal Medico di Medicina Generale allo Specialista. Di conseguenza le agende saranno costruite in modo tale di poter rispondere al reale fabbisogno di visite di controllo, che a loro volta saranno costituite da visite presso ambulatori non specificati (dove confluiscono tutti i pazienti non afferenti ad ambulatori dedicati), o visite presso ambulatori dedicati (come l'ambulatorio cefalee). In un contesto così disegnato il Medico di Medicina Generale, come recita la delibera 1286 si troverà nella condizione di gestire autonomamente il caso con cefalea ed inviarlo:
a. rapidamente in Pronto Soccorso, se rileva elementi di urgenza e criticità
b. prenotarlo per una prima visita (secondo i criteri di priorità) se ritiene opportuno che il paziente venga valutato da uno specialista. In quest'ultimo scenario il Medico di Medicina Generale selezionerà sul "campo quesito diagnostico" il codice cefalea e sul "campo della prestazione" la disciplina a cui invierà il paziente, comprese le discipline non neurologiche che hanno competenza nelle cefalee e che gestiscono ambulatori dedicati (farmacologia clinica, medicina interna, anestesiologia). Questo codice avrà come opzione unicamente" visita **neurologica o altra disciplina**" o "**televisita neurologica o altra disciplina**", senza possibilità di selezionare "visita di controllo". In questo modo tutti coloro che si occupano della patologia contribuiscono in maniera sinergica al governo delle liste di attesa.

Successivamente una volta che lo Specialista (primo livello) avrà visitato il paziente potrà scegliere tra una serie di opzioni:
a. chiudere l'episodio ambulatoriale e rinviare il paziente al Medico di Medicina Generale;
b. dare un appuntamento per una visita di controllo generica (quesito diagnostico "Cefalea" e visita di controllo neurologica o di altra specialità dedicata alle cefalee)
c. inviare il paziente presso l'ambulatorio dedicato cefalee (**secondo livello**).

Riorganizzando il percorso ogni struttura neurologica dotata di un ambulatorio cefalea dovrebbe pianificare la propria offerta attraverso l'apertura mensile di liste ambulatoriali per:

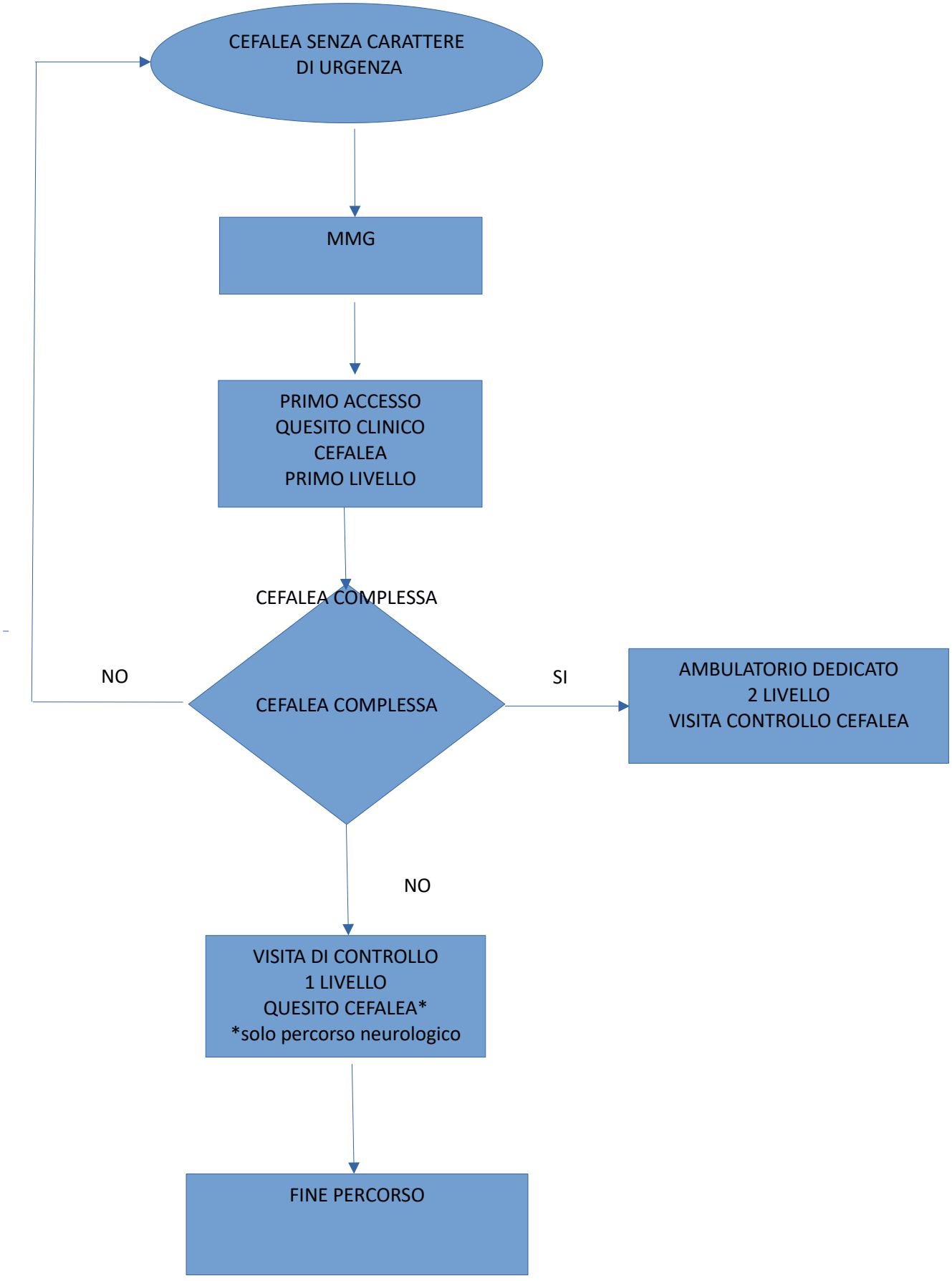
1. prime visite con quesito clinico per cefalea (primo livello)
2. controllo con quesito clinico per cefalea (primo livello)
3. controllo ambulatorio dedicato quesito clinico per cefalea (secondo livello)

Parallelamente ogni struttura non neurologica dotata di un ambulatorio cefalea dovrebbe pianificare la propria offerta attraverso l'apertura mensile di liste ambulatoriali per:

1. prime visite con quesito clinico per cefalea (primo livello)
2. controllo con quesito clinico per cefalea (secondo livello)

È auspicabile che gli Specialisti diventino autonomi e prenotino direttamente la prestazione sul software senza la mediazione della Struttura CUP, evitando errori di interpretazione della richiesta medica. È ovvio che tutto questo potrà realizzarsi solo nel momento in cui la Regione Toscana dovesse approvare (cosa che fortemente auspichiamo) una norma che riveda l'impostazione della richiesta di visita inserendo, **per la motivazione della visita, il codice sintomo o patologia,** laddove attualmente vi è la possibilità di scrivere liberamente, senza ricavarne alcuna tracciabilità, il sistema CUP possa prevedere la gestione delle agende e quindi degli appuntamenti in relazione al quesito clinico o in relazione al codice catalogo.

FLOW CHART PERCORSO AMBULATORIALE CEFALEE



NUOVE TERAPIE FARMACOLOGICHE NELLA PROFILASSI E TRATTAMENTO DEGLI ATTACCHI ACUTI DI EMICRANIA

Anna Lucia Marigliano[1], Eleonora Pavone[1]

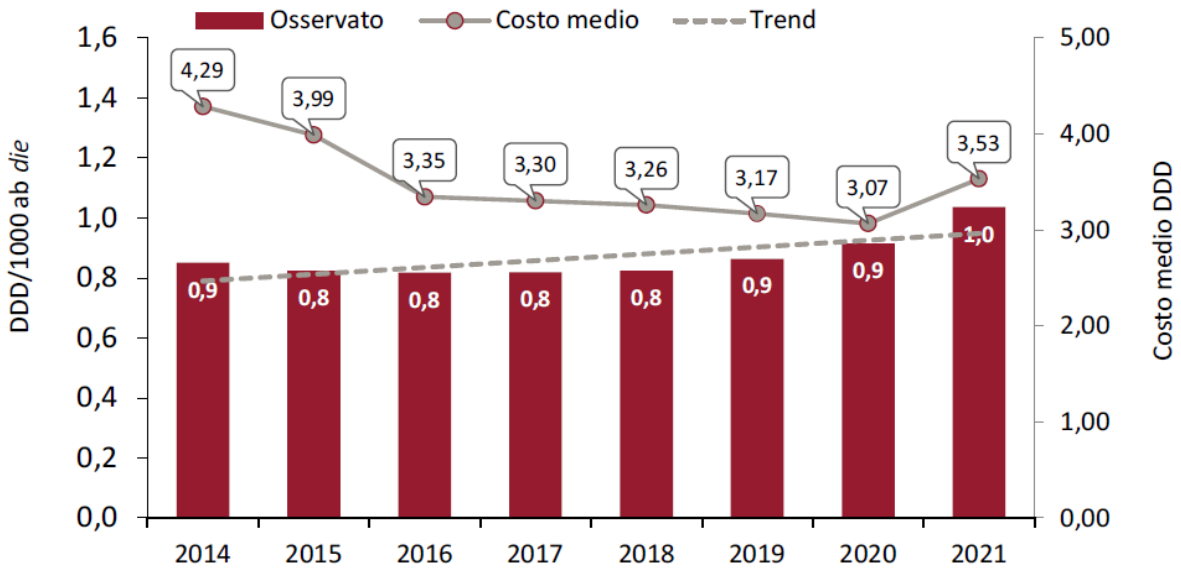
Giulia Hyeraci[2], Giuseppe Roberto[2], Rosa Gini[2]

[1]Farmacista Dirigente, SOC Governance farmaceuticae appropriatezza prescrittiva, AUSL Toscana Centro
[2]Agenzia regionale di sanità Toscana, Firenze

Nel 2021, a livello nazionale, il costo medio per giornata di terapia dei farmaci per il trattamento dell'emicrania è stato di 3,53 euro in aumento del 15,2 % rispetto al 2020, tale incremento è interamente dovuto all'introduzione in commercio degli anticorpi monoclonali che hanno un costo medio per giornata di terapia (5,03 euro) più alto rispetto agli altri farmaci (Figura 3.6.7a e Tabella 3.6.7a). Fra gli antiemicranici i triptani generano la quasi totalità della spesa (75%) e dei consumi (90%) (Tabella 3.6.7a). Gli anticorpi monoclonali sono stati approvati recentemente (il primo erenumab nel 2019) tramite procedura centralizzata e sono indicati per la profilassi in pazienti adulti che hanno almeno 4 giorni di emicrania al mese. (1–3).

A livello nazionale non si rilevano importanti variazioni in termini di consumo e di spesa né dal punto di vista temporale, né dal punto di vista geografico: Nord 1,1 DDD, Centro 1,0 DDD e Sud e Isole 0,9 DDD (4).

Figura 3.6.7a Antiemicranici, andamento temporale 2014-2021 del consumo e del costo medio per giornata di terapia



Con l'utilizzo dei dati della Tessera Sanitaria, è stata condotta un'analisi per stimare l'esposizione e l'intensità d'uso dei farmaci per l'emicrania nella popolazione generale. (1)
Nel complesso della popolazione nel 2021 si registra un valore di prevalenza d'uso dello 0,6% con un'età mediana degli utilizzatori pari a 50 anni, senza variabilità tra le Regioni, con un costo medio per utilizzatore di 156,8 euro. Si osservano nette differenze tra uomini e donne, che si riflettono di

conseguenza anche sui livelli di consumo (Figura 3.6.7b). Nel dettaglio, nelle donne si registra una prevalenza di circa il 2% tra i 45 e i 54 anni con un consumo in questa fascia di età massimo di farmaci, per poi diminuire nelle fasce successive. Analogamente negli uomini si rilevano valori di prevalenza (0,5%) e di consumo (0,7 DDD) massimi nella fascia 45-54 anni.
In Toscana i dati di prevalenza e consumo sono allineati con i dati nazionali, con una prevalenza d'uso 0.6% (0.2% maschi e 0.9% femmine) età mediana 51 anni ed un costo medio per utilizzatore 143,7 euro. (Figura 3.6.7b).

Figura 3.6.7b Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2021 di antiemicranici in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

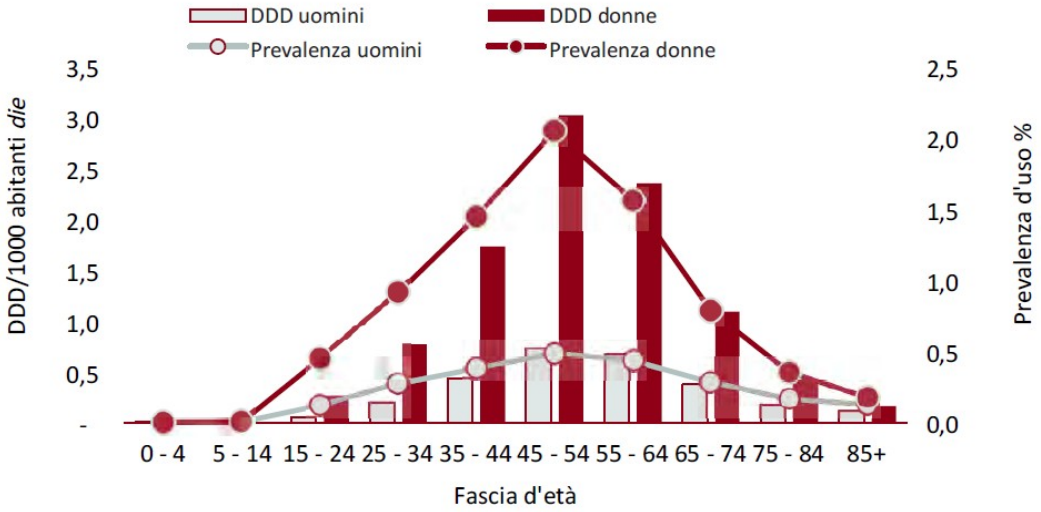


Tabella 3.6.7a Antiemicranici, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021

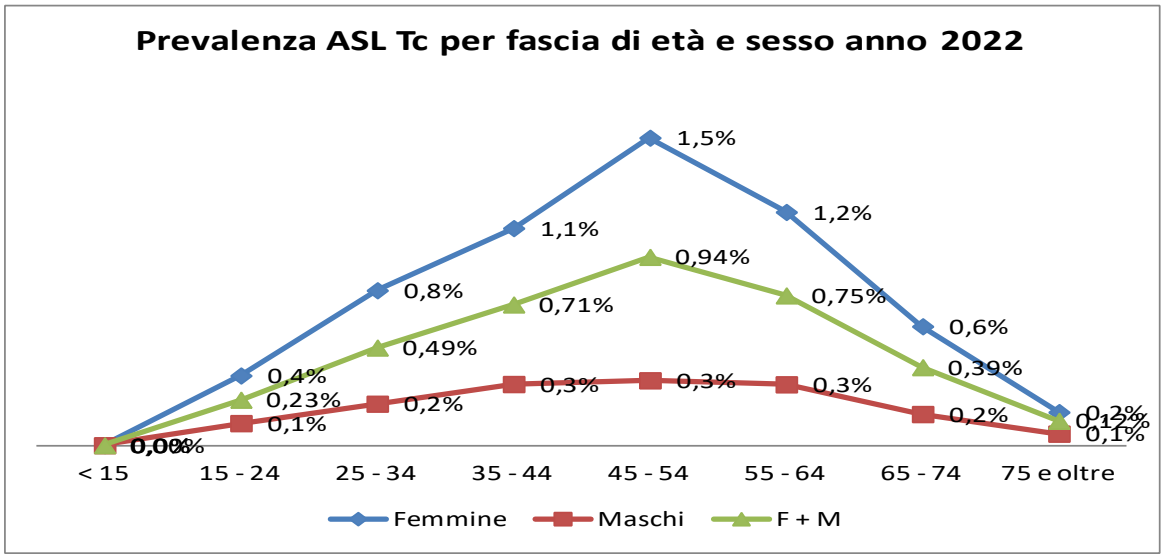
Sottogruppi e sostanze	Spesa *pro capite*	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/ 1000 ab *die*	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Triptani	1,01	2,0	-3,8	0,9	2,0	0,7	3,22	0,2
Anticorpi monoclonali	0,33	>100	-	0,2	>100	-	5,03	>100
Altri antiemicranici	<0,005	-4,6	-26,1	0,0	2,3	-37,3	1,09	-6,4
Alcaloidi dell'ergot	<0,005	-25,9	-48,9	0,0	3,6	-48,2	0,29	-28,3
Farmaci antiemicranici	**1,34**	**30,1**	**0,1**	**1,0**	**13,2**	**2,9**	**3,53**	**15,2**
rizatriptan	0,23	2,9	1,0	0,2	3,2	1,8	2,86	0,0
sumatriptan	0,22	2,4	-2,0	0,2	0,6	-1,3	3,62	2,0
almotriptan	0,18	1,3	-7,3	0,2	1,4	0,2	3,21	0,1
eletriptan	0,17	4,0	-3,6	0,1	4,4	4,4	3,50	-0,2
erenumab	0,16	>100	-	0,1	73,9	-	4,00	>100
frovatriptan	0,14	-0,9	-8,0	0,1	-0,5	-0,7	3,20	-0,1
galcanezumab	0,10	>100	-	0,0	>100	-	6,67	>100
zolmitriptan	0,07	0,7	-1,2	0,1	3,5	0,2	2,95	-2,4
fremanezumab	0,06	>100	-	0,0	>100	-	7,01	-2,4
indometacina/caffeina/ proclorperazina	<0,005	-4,3	0,4	0,0	3,6	1,8	1,09	-7,3

Tabella 3.6.7c Esposizione e durata di terapia di antiemicranici per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2021)

Regione	Prevalenza d'uso (%)			Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine	totale					
Piemonte	0,3	1,2	0,8	51	154,9	49,8	24,0	19,2
Valle d'Aosta	0,3	1,2	0,7	50	156,1	48,2	24,0	16,2
Lombardia	0,3	1,0	0,6	50	158,6	48,8	24,0	18,1
PA Bolzano	0,2	1,0	0,6	49	136,4	41,2	24,0	19,5
PA Trento	0,3	1,1	0,7	50	152,0	50,6	24,0	18,8
Veneto	0,3	1,1	0,7	50	167,6	52,3	24,0	20,0
Friuli VG	0,3	1,2	0,8	50	169,8	51,3	24,0	17,1
Liguria	0,3	1,0	0,7	52	141,6	45,3	24,0	22,0
Emilia R.	0,3	1,2	0,8	49	162,3	51,6	24,0	20,5
Toscana	0,2	0,9	0,6	51	143,7	45,3	24,0	26,9
Umbria	0,2	0,7	0,5	51	146,0	45,1	24,0	25,4
Marche	0,3	1,1	0,7	50	142,2	44,7	24,0	23,0
Lazio	0,3	1,0	0,6	51	159,2	47,6	24,0	19,7
Abruzzo	0,3	0,9	0,6	51	144,8	46,0	24,0	26,5
Molise	0,2	0,8	0,5	51	148,3	45,4	24,0	23,7
Campania	0,3	0,8	0,5	50	131,5	40,4	18,0	26,1
Puglia	0,3	1,0	0,7	50	153,7	47,7	24,0	24,1
Basilicata	0,3	0,8	0,5	51	127,2	40,7	18,0	27,5
Calabria	0,3	0,9	0,6	52	124,3	37,9	12,0	30,5
Sicilia	0,3	1,0	0,6	51	143,7	44,6	18,0	26,8
Sardegna	0,3	1,2	0,8	50	194,5	57,5	30,0	19,9
Italia	**0,3**	**1,0**	**0,6**	**50**	**156,8**	**48,7**	**24,0**	**22,4**
Nord	0,3	1,1	0,7	50	162,8	51,0	24,0	19,6
Centro	0,3	0,9	0,6	51	155,1	47,5	24,0	23,0
Sud e Isole	0,3	0,9	0,6	51	148,1	45,6	20,0	26,1

L'analisi dei dati a livello della ASL TC ha portato dei risultati in linea con i dati regionali con una prevalenza dello 0,5% (maschi 0,2% e femmine 0,8%), con un picco di utilizzo dei farmaci antiemicranici nella fascia di età tra 45-54 anni; il consumo si riduce nelle fasce di età successive. (Fig. A)

Figura A: Prevalenza utilizzatori farmaci antiemicranici



Al momento sul mercato sono disponibili cinque anticorpi monoclonali inibitori del peptide correlato al gene della calcitonina (mAb anti-CGRP) ovvero: erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab e rimegepant.

Erenumab, galcanezumab e fremanezumab sono disponibili in penne/siringhe pre-riempite adatte per l'auto somministrazione sottocutanea e indicati per la prevenzione dell'emicrania sia episodica che cronica. La posologia, vista la lunga durata di azione, prevede somministrazioni a cadenza mensile e, nel caso del solo fremanezumab, addirittura trimestrale. In particolare, i mAb anti-CGRP agiscono bloccando specificatamente il neuropeptide CGRP (i.e., galcanezumab, fremanezumab), o il suo recettore (i.e., erenumab), responsabile della vasodilatazione arteriolare e della sensibilizzazione dei nocicettori alla base della patologia emicranica.

A luglio 2020, l'Agenzia Italiana dei Farmaci ha definito i criteri per l'ammissione alla classe di rimborsabilita A (i.e., farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale) per i mAb anti-CGRP. In particolare, questi farmaci sono attualmente prescritti su piano terapeutico AIFA web based e dispensati a carico del SSN italiano per la profilassi dell'emicrania "nei pazienti adulti che negli ultimi 3 mesi abbiano presentato almeno 8 giorni di emicrania disabilitante al mese [definita *come punteggio del questionario MIDAS ≥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****".*Ai fini dell'eleggibilità devono essere selezionati almeno 3 di queste categorie di farmaci: ***B-bloccanti, Antiepilettici, Antidepressivi triciclici, tossina botulinica*** *(solo se emicrania cronica).*

A partire dal 2022, sono disponibili sul mercato altri due mAb anti-CGRP, uno in formulazione endovenosa, eptinezumab (fascia di rimborsabilità H, erogabile in regime ospedaliero) e uno in forma di liofilizzato orale a base di rimegepant solfato, la cui classe di rimborsabilità è ancora CNN.

Per quanto riguarda eptinezumab, a luglio 2023, l'AIFA ha definito gli stessi criteri di rimborsabilità già applicati per galcanezumab, fremanezumab e erenumab, con attivazione del registro web based e con esclusivo uso ospedaliero.
Eptinezumab si somministra via endovenosa ogni 12 settimane con tempi di infusione di circa 30 minuti.
Rimegepant solfato, al momento è un farmaco in fascia C, a carico dell'assistito e può essere utilizzato sia negli attacchi acuti che in profilassi. Nel trattamento acuto dell'emicrania la dose raccomandata è di 75 mg di rimegepant al bisogno, una volta al giorno; nella profilassi la dose raccomandata è di 75 mg di rimegepant a giorni alterni.

Valutazione del costo anno terapiedegli mAb anti-CGRP

Nel Grafico n.1 sono riportati i costi annui terapia degli mAb anti-CGRP, a tal fine si specifica che per eptinezumab è stato considerato il prezzo di cessione SSN e per gli altri i costi del portale ESTAR aggiornati al 12 luglio 2023, applicando i seguenti schemi posologici:

- Eptinezumab una fl ev ogni dodici settimane (costo fl 200,81€)
- Galcanezumab una fl al mese (costo fl 134,00€)
- Erenumab una fl al mese (costo fl 176,00€)
- Fremanezumab una fl al mese (costo fl 191,00€)

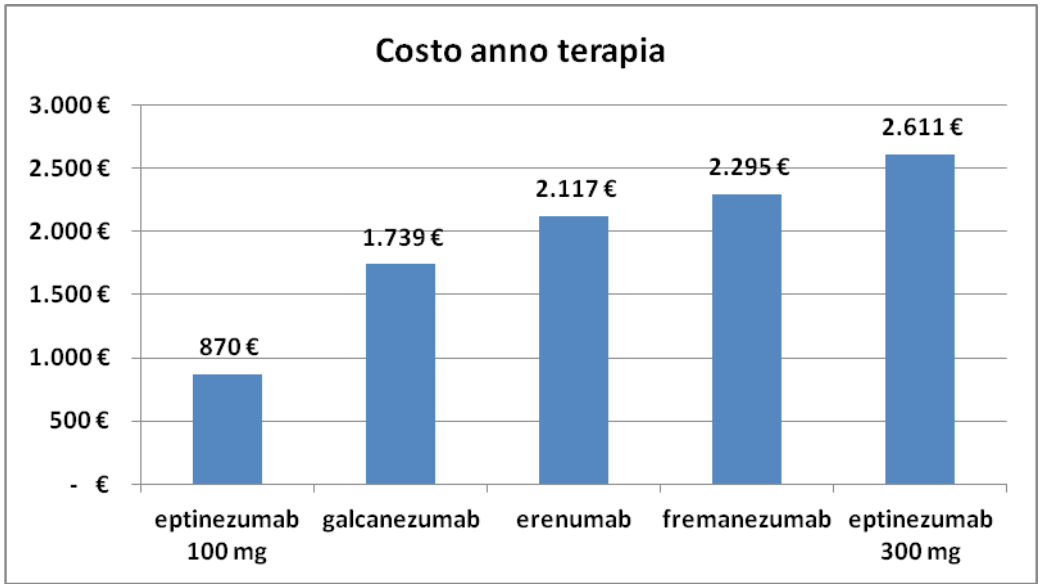


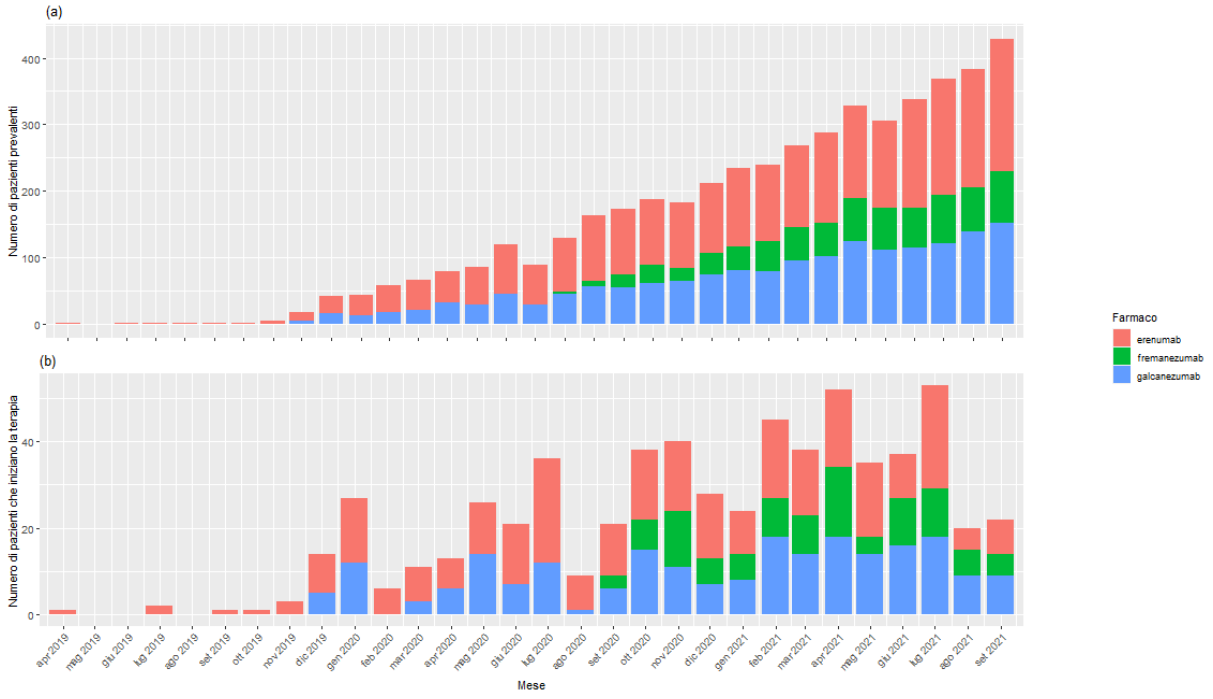
Grafico 1

MODALITÀ DI UTILIZZO DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP IN TOSCANA anni 2019 /2021

Per descrivere le modalità d'utilizzo degli anticorpi monoclonali mAb anti-CGRP in Toscana è stato effettuato uno studio osservazionale, descrittivo di farmaco-utilizzazione basato sulla banca dati amministrativa a disposizione dell'Agenzia regionale di sanità (ARS) Toscana.
La banca dati raccoglie le informazioni relative alle prestazioni sanitarie erogate a carico del SSN a favore di ciascun assistito in carico ad un medico di Medicina Generale in Toscana. Tali informazioni vengono registrate in archivi diversi e sono agganciabili tra loro grazie ad un identificativo anonimo unico regionale attribuito a ciascun assistito.

Sono stati identificati i soggetti con almeno una dispensazione di un mAb anti-CGRP (ATC N02CD*) nel periodo 1° gennaio 2019-30 settembre 2021. La data della prima dispensazione è stata considerata come data indice.
È stato calcolato il numero mensile di utilizzatori prevalenti (i.e., soggetti con ≥1 dispensazione di un mAb anti-CGRP nel mese d'interesse) e nuovi utilizzatori, (i.e., soggetti con ≥1 dispensazione di un mAb anti-CGRP nel mese d'interesse e nessuna nel passato).
Sono state descritte le caratteristiche demografiche e cliniche dei nuovi utilizzatori alla data indice.
In Figura 1 si osserva come il numero di utilizzatori prevalenti dei tre mAb anti-CGRP sia andato aumentando nel periodo di studio sino ad arrivare ad oltre 400 pazienti con almeno una dispensazione di un mAb anti-CGRP nell'ultimo mese del periodo di reclutamento di questo studio (settembre 2021).
Similmente, la distribuzione per mese del numero di nuovi utilizzatori mostra un andamento crescente dal primo al terzo anno di studio con dei picchi negativi nei mesi estivi (agosto e settembre).
In accordo con l'ordine cronologico di commercializzazione dei 3 anticorpi monoclonali (i.e. erenumab=dicembre 2018; galcanezumab=marzo 2019; fremanezumab=giugno 2019), il primo e più frequentemente prescritto mAb anti-CGRP è stato l'erenumab, seguito dal galcanezumab e infine dal fremanezumab.

Figura 1. Numero mensile di utilizzatori prevalenti e incidenti di anticorpi monoclonali anti-CGRP in Toscana tra aprile 2019 e settembre 2021.



Come riportato in Tabella 1, i nuovi utilizzatori di mAb anti-CGRP identificati nel periodo di osservazione in Toscana sono stati 624 con un rapporto donne/uomini di circa 3,6:1 (N donne=488; N uomini=136). L'età media alla prima dispensazione è risultata 49,2 anni e la maggior parte dei nuovi utilizzatori si concentrava nella fascia d'età 46-55 anni.

Il fremanezumab è stato il mAb anti-CGRP più frequentemente prescritto ai soggetti con >65 anni coerentemente con gli studi preregistrativi che, soltanto per questo farmaco, hanno incluso pazienti fino a 70 anni di età.
In accordo con quanto riportato in letteratura, circa la metà dei nuovi utilizzatori di mAb anti-CGRP aveva ricevuto almeno 2 dispensazioni di triptani nei 6 mesi precedenti la data indice (5). Tuttavia, circa il 40% dei nuovi utilizzatori non aveva ricevuto alcun triptano nei sei mesi precedenti l'inizio della terapia con anti-CGRP. Questi sono pazienti che verosimilmente ricorrono all'utilizzo di altri farmaci per il trattamento acuto dell'emicrania (e.g. paracetamolo, FANS, farmaco-associazioni) i quali, però, non essendo rimborsati dal SSN per questa indicazione non vengono tracciati dalla banca dati amministrativa dell'ARS. Tra i farmaci indicati per la prevenzione dell'emicrania, antiepilettici e antidepressivi della classe degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (i.e. SSRI) e della serotonina-norepinefrina (i.e. SNRI) sono risultati i più frequentemente utilizzati nei 6 mesi precedenti l'inizio della terapia con mAb anti-CGRP. A tal proposito, è importante sottolineare che l'indicazione d'uso dei farmaci non è un'informazione registrata nella banca dati utilizzata per questo studio. Pertanto, è possibile che i farmaci riportati in tabella 1 siano stati prescritti per il trattamento di patologie diverse dalla prevenzione dell'emicrania. Infine, circa la metà dei nuovi utilizzatori di mAb anti-CGRP è risultata affetta da ipertensione arteriosa.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti che hanno iniziato il trattamento con un anticorpo monoclonale anti-CGRP tra aprile 2019 e settembre 2021 in Toscana

	Erenumab n=295	**Galcanezumab n=223**	**Fremanezumab n=106**	**Totale n=624**
Donne, n (%)	233 (79.0)	170 (76.2)	85 (80.2)	488 (78.2)
Età media	48.1	48.4	53.8	49.2
Fasce d'età, n (%)				
18-25	18 (6.1)	8 (3.6)	4 (3.8)	30 (4.8)
26-35	26 (8.8)	24 (10.8)	10 (9.4)	60 (9.6)
36-45	65 (22.0)	45 (20.2)	16 (15.1)	126 (20.2)
46-55	103 (34.9)	88 (39.5)	24 (22.6)	215 (34.5)
56-65	65 (22.0)	47 (21.1)	20 (18.9)	132 (21.2)
>65	18 (6.1)	11 (4.9)	32 (30.2)	61 (9.8)
Precedente utilizzo di triptani, n (%)[1]				
Nessun triptano	126 (42.7)	88 (39.5)	49 (46.2)	263 (42.1)
1 dispensazione	23 (7.8)	6 (2.7)	7 (6.6)	36 (5.8)
≥2 dispensazioni	146 (49.5)	129 (57.8)	50 (47.2)	325 (52.1)
Utilizzo frequente[2]	18 (6.1)	24 (10.8)	5 (4.7)	43 (8.8)

Farmaci preventivi utilizzati nei 6 mesi precedenti, n (%)[3]:				
Tossina botulinica A	42 (14.2)	33 (14.8)	6 (5.7)	81 (13.0)
Beta-bloccanti	31 (10.5)	26 (11.7)	11 (10.4)	68 (10.9)
Antiepilettici	97 (32.9)	73 (32.7)	32 (30.2)	202 (32.4)
Antidepressivi triciclici	39 (13.2)	30 (13.5)	18 (17.0)	87 (13.9)
SSRI e SNRI	76 (25.8)	65 (29.1)	33 (31.1)	174 (27.9)
ACE-inibitori	21 (7.1)	9 (4.0)	15 (14.2)	45 (7.2)
Calcio-antagonisti[4]	0	0	0	0
ARB	15 (5.1)	8 (3.6)	14 (13.2)	37 (5.9)
Nessuno	110 (37.3)	75 (33.6)	38 (35.8)	223 (35.7)
1 o 2 classi di farmaci	158 (53.6)	130 (58.3)	53 (50.0)	341 (54.6)
≥3 classi di farmaci	27 (9.2)	18 (8.1)	15 (14.2)	60 (9.6)
Farmacoterapie concomitanti, n (%)[5]				
Antidepressivi	111 (37.6)	94 (42.2)	45 (42.5)	250 (40.1)
Antipsicotici	12 (4.1)	7 (3.1)	5 (4.7)	24 (3.8)
Antiepilettici	109 (36.9)	78 (35.0)	32 (30.2)	219 (35.1)
Comorbidità, n (%)				
Diabete mellito	16 (5.4)	12 (5.4)	8 (7.5)	36 (5.8)
Ipertensione arteriosa	154 (52.2)	105 (47.1)	57 (53.8)	316 (50.6)
Malattie cardiovascolari[6]	9 (3.1)	0	4 (3.8)	13 (2.1)

[1] misurato nei 6 mesi precedenti la data indice,
[2] ≥15 unità posologiche/mese per ≥3 mesi consecutivi
[3]alcuni dei farmaci considerati potrebbero non essere stati utilizzati per la prevenzione dell'emicrania (indicazione d'uso non nota),
[4]in questa categoria rientrano flunarazina e cinnarazina che, non essendo rimborsati dal SSN, non vengono tracciati dalla banca dati di ARS
[5]alcuni dei farmaci considerati potrebbero essere stati utilizzati per la prevenzione dell'emicrania (indicazione d'uso non nota)
[6]Angina, infarto del miocardio, procedure cardiovascolari maggiori

Tra i nuovi utilizzatori, con il metodo di Kaplan Meier, sono state descritte le modalità di utilizzo dei mAb anti-CGRP in termini di persistenza al farmaco indice e switch durante tutto il follow-up disponibile a partire dalla prima dispensazione osservata. In accordo con lo schema posologico di questi farmaci, ciascuna penna/siringa pre-riempita dispensata è stata considerata come un

episodio di trattamento di durata pari a 28 giorni per erenumab, 30 giorni per galcanezumab, e per fremanezumab di 30 o 90 giorni a seconda della formulazione dispensata (i.e. mensile o trimestrale). Pertanto, è stato definito persistente un soggetto che, tra due dispensazioni consecutive dello stesso mAb anti- CGRP presentava un intervallo temporale inferiore al doppio della durata dell'episodio di trattamento corrispondente. Sono stati inoltre identificati i soggetti che sono passati ad un mAb anti-CGRP diverso rispetto a quello iniziale, i.e. switchers, in qualunque momento durante il follow-up. Sia per l'analisi di persistenza che di switch è stato considerato soltanto il primo evento di interesse. Come riportato in Figura 2, la percentuale di pazienti persistenti al trattamento con anti-CGRP è risultata pari a circa il 50% a 12 mesi per poi, in accordo con le indicazioni di sospensione del trattamento previste dal piano terapeutico AIFA (1–3), diminuire drasticamente a partire dal tredicesimo mese di follow-up. Tra i soggetti risultati ancora in trattamento al dodicesimo mese, circa il 49% ha interrotto la terapia tra il tredicesimo e il quindicesimo mese di follow-up (Tabella 2). Per interpretare correttamente questi risultati è da tenere presente che la data di interruzione della terapia non è registrata nei dati utilizzati per questo studio, per cui la data di interruzione stimata attraverso l'algoritmo sviluppato per questa analisi cade un minimo di 28/30 giorni (a seconda del farmaco utilizzato) dopo la reale interruzione. Inoltre, si evince che il 55% di soggetti che nell'analisi di persistenza riportata sopra aveva interrotto la terapia con mAb anti-CGRP durante i primi 12 mesi dalla data indice riprendevano successivamente il trattamento. Il tempo mediano intercorso tra interruzione e ripresa della terapia è stato pari a 15 giorni. Ciò pare indicare una ridotta aderenza al trattamento di questi pazienti piuttosto che una reale interruzione della terapia con mAb anti-CGRP. Per quanto riguarda la probabilità di switch, questa è stata di circa il 6% a 12 mesi e di poco superiore al 10% a 16 mesi.

Figura 2. Persistenza e switch tra i nuovi utilizzatori di mAb anti-CGRP in Toscana: analisi di Kaplan-Meier

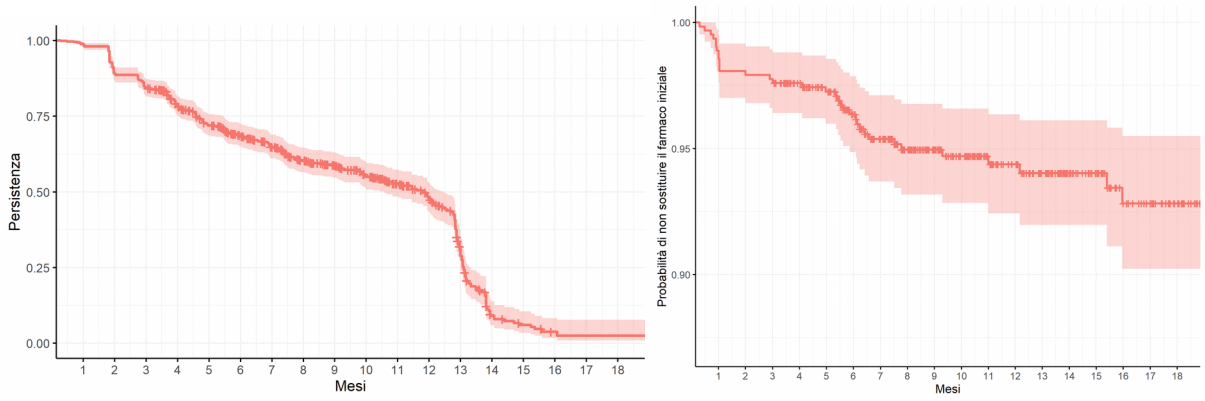


Tabella 2. Tempo mediano tra interruzione e ripresa della terapia, switch o swap nei soggetti che interrompono il trattamento con mAb anti-CGRP entro 12 mesi o dopo 12 mesi dalla data indice.

	Nuovi utilizzatori che hanno interrotto il trattamento durante il follow-up N=366	
Pazienti che hanno interrotto il trattamento	**Tra 0 e 12 mesi N=249**	**Dopo 12 mesi N=117**
Tempo mediano tra inizio e interruzione, giorni [IQR]	*121 [148]*	*395 [26]*
Soggetti che hanno ripreso la terapia, n (%)	137 (55,0)	66 (56,4)
Tempo mediano in giorni tra interruzione e ripresa, n [IQR]	*15 [36]*	*63 [51,8]*
Swappers*, n (%)	1 (0,4)	0 -
Tempo mediano in giorni tra interruzione e swap, n [IQR]	*124 [0]*	*0*
Switchers**, n (%)	7 (2,8)	4 (3,4)
Tempo mediano in giorni tra interruzione e switch, n [IQR]	*117 [163]*	*97,5 [14,5]*
Soggetti che NON hanno ripreso la terapia, n (%)	112 (45,0)	51 (43,6)
Di cui con <3 mesi di follow-up dopo l'interruzione	23	40
Tempo mediano in giorni tra interruzione e fine follow-up, n [IQR]	*64 [22,5]*	*19,5 [29]*

*swap: sostituzione di un principio attivo con un altro avente meccanismo d'azione differente (i.e. sostituzione galcanezumab/fremanezumab con erenumab o viceversa)
**switch: sostituzione di un principio attivo con un altro avente lo stesso meccanismo d'azione (i.e. sostituzione galcanezumab con fremanezumab o viceversa).

MODALITÀ DI UTILIZZO DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP IN ASL TC anni 2021 /2022

L'analisi della spesa sostenuta dalla AUSL TC per farmaci mAb anti-CGRP, negli anni 2021-2022 e primo semestre 2023, dimostra una tendenza di crescita nell'utilizzo dei farmaci antiemicranici mAb anti-CGRP sia in termini di spesa che di numero di pazienti (Fig. 3) in linea sia con i dati regionali che nazionali.
In particolare, nel 2022 rispetto al 2021, analizzando i dati relativi alla distribuzione diretta della ASL TC e facendo una analisi per azienda di afferenza del clinico proscrittore, si osserva un incremento di spesa con una incidenza maggiore delle prescrizioni dei clinici afferenti a Careggi rispetto alle prescrizioni dei clinici afferenti alla AUSL Tc (50% vs 44%) (Fig. 4).
Nel 2022 rispetto al 2021, il numero di pazienti che hanno ritirato almeno una confezione di farmaco mAb anti-CGRP presso uno dei punti di continuità della AUSL TC, è aumentato del 39% (+145 pazienti) (Fig. 5).
Analogamente a quanto registrato nel 2022, nel primo semestre 2023, rispetto al primo semestre dell'anno precedente, il numero di pazienti che hanno ritirato almeno una confezione di farmaco

mAb anti-CGRP, è aumentato di circa il 38% (+148 pazienti) (Fig. 6) con una crescita maggiore delle prescrizioni effettuate dai clinici afferenti alla AUSL TC.

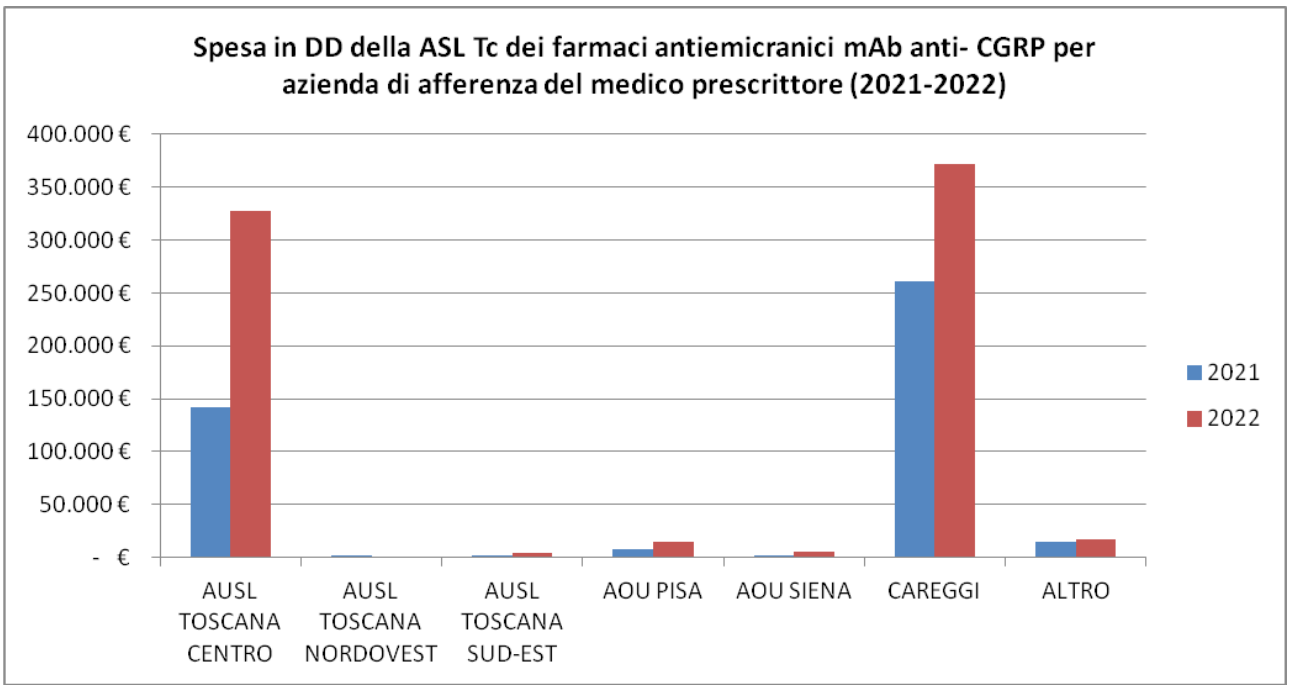


Figura 3. Fonte dati Flusso FED

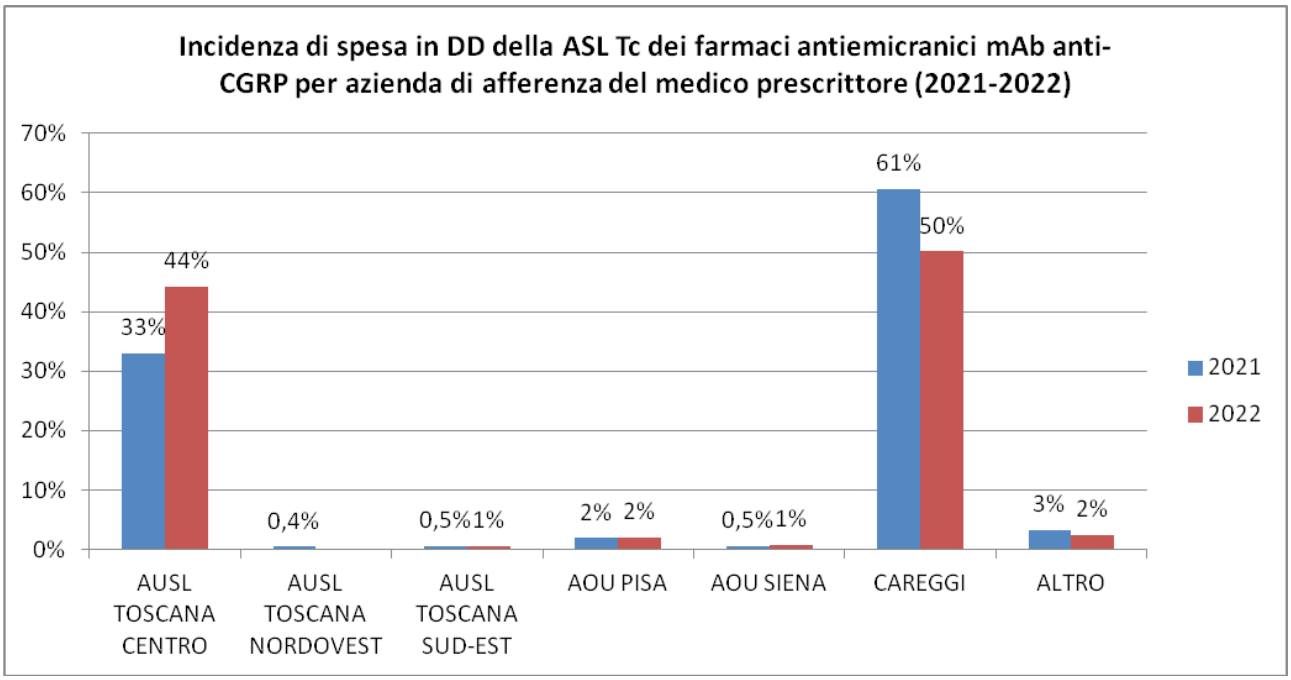


Figura 4. Fonte dati Flusso FED

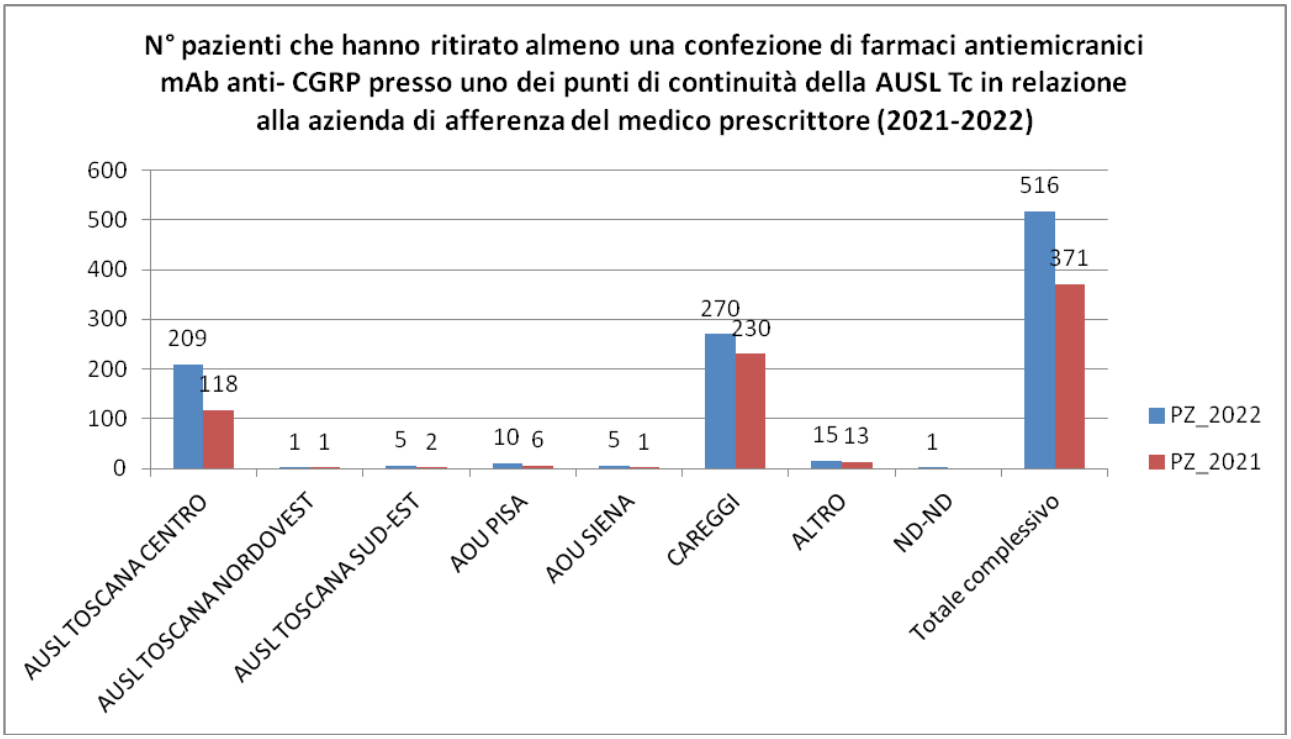


Figura 5. Fonte dati Flusso FED

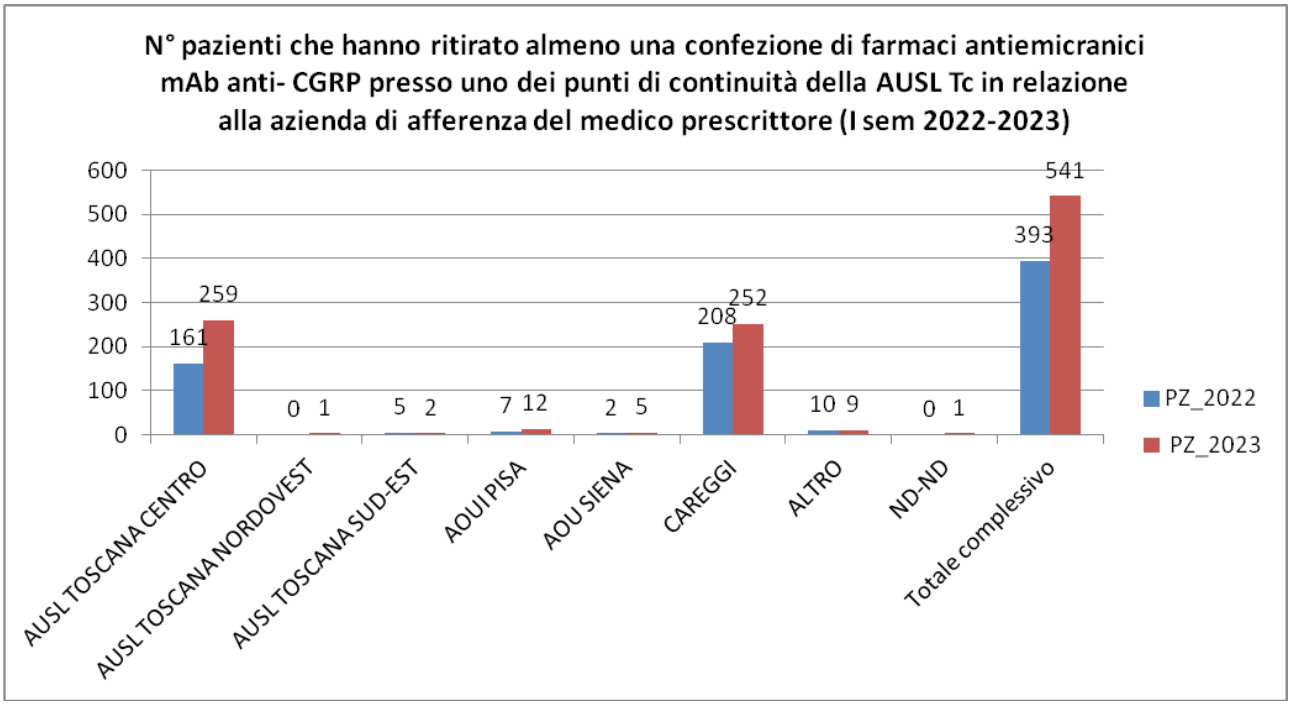


Figura 6. Fonte dati Flusso FED

Conclusioni

L'introduzione sul mercato degli anticorpi monoclonali ha comportato un incremento di spesa nel trattamento dell'emicrania destinato a crescere ulteriormente nel corso degli anni, questo pone la questione della valutazione dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci mAb anti-CGRP (erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab) nella pratica clinica corrente, al fine di caratterizzare un più accurato profilo rischio-beneficio rispetto alle sperimentazioni farmacologiche.

Bibliografia

1. Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro AIMOVIG [Internet]. [citato 18 ottobre 2022]. Disponibile su: https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-aimovig

2. Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro EMGALITY [Internet]. [citato 18 ottobre 2022]. Disponibile su: https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-emgality

3. Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro AJOVY [Internet]. [citato 18 ottobre 2022]. Disponibile su: https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-ajovy

4. Rapporto-OsMed-2021.pdf [Internet]. [citato 8 settembre 2022]. Disponibile su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf

5. Tepper SJ, Fang J, Zhou L, Vo P, Abdrabboh A, Glassberg M, et al. Comparative effectiveness of erenumab versus oral preventive medications among migraine patients: A US claims database study. Cephalalgia Reports. 1° gennaio 2021; 4:25158163211040060.