



SCHEMA FARMACO

(a cura del Supporto Governo Strategico Acquisti Beni Sanitari)

Principio attivo, nome commerciale e ditta	Erenumab AIMOVIG® Ditta: Novartis Europharm Limited.
Forma farmaceutica	Siringa preriempita per uso sottocutaneo. Penna preriempita per uso sottocutaneo.
Composizione qualitativa e quantitativa	70 mg - soluzione iniettabile - uso sottocutaneo - siringa (vetro) in penna preriempita - 1 ml (70 mg/ml) - 1 penna preriempita; unica confezione in commercio. Anticorpo monoclonale completamente umanizzato che agisce come antagonista del recettore CGRP, peptide correlato al gene della calcitonina.
Indicazioni terapeutiche	Aimovig® è indicato per la profilassi dell'emicrania in adulti che hanno almeno quattro giorni di emicrania al mese.
Posologia	La dose raccomandata è 70 mg di erenumab ogni 4 settimane. Alcuni pazienti possono aver beneficio da una dose da 140 mg ogni 4 settimane.
Prezzo unitario al pubblico (IVA inclusa)	€ 701,42 GU n.288 del 12-12-2018 (Determina n. 1838/2018).
Prezzo unitario ex-factory (IVA esclusa)	€ 425 Fonte: comunicazione della Ditta produttrice.
Regime di rimborsabilità	Classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità. GU n.288 del 12-12-2018 (Determina n. 1838/2018).
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	Essendo la dose raccomandata di 1 siringa contenente 70 mg di erenumab ogni 4 settimane, con il prezzo attuale (Cnn) si stima che il costo annuo per singolo paziente trattato sia di 5.525 euro.
Uso potenziale in regione Toscana	La commercializzazione di galcanezumab consentirà di stimare l'utilizzo di questa nuova classe di farmaci in regione Toscana.
Comparator	Topiramato, propranololo, metoprololo, amitriptilina e tossina botulinica A. Negli studi clinici erenumab non è stato confrontato verso comparatori attivi, ma soltanto verso la migliore terapia di supporto.
Sintesi dei dati di efficacia clinica	Studi registrativi Le evidenze sull'efficacia e sicurezza di erenumab derivano da 4 studi randomizzati controllati che confrontano 2 differenti dosaggi (70 e 140 mg) verso placebo: lo studio 295 (Tepper et al. 2017) nell'emicrania cronica e gli studi STRIVE (Goadsby et al. 2017), ARISE (Dodick et al. 2018) e LIBERTY (Reuter et al. 2018) nell'emicrania episodica. Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche degli studi. Nella tabella 1 è stato riportato anche lo studio di dose-risposta nell'emicrania episodica (Sun et al. 2016). Ashina et al. (2017) ha pubblicato una analisi ad interim che è una estensione open label dello studio di dose-risposta sopra citato e che riporta i seguenti risultati: i pazienti arruolati nello studio in aperto mostrano alla settimana 64 una MMD (monthly migraine days) di 3,7 rispetto alla media di 8,8 MMD al baseline prima del trattamento in doppio cieco dello studio dose-risposta, rappresentando una

riduzione di circa 5 MMD. Il limite principale di questo studio è rappresentato dalla mancanza del braccio di controllo del placebo necessario per confrontare l'efficacia e la sicurezza di erenumab.

Per quanto riguarda la sicurezza, erenumab è generalmente ben tollerato, sebbene sia stato osservato, negli studi controllati, un piccolo incremento nell'incidenza di reazioni nel sito di iniezione, costipazione, spasmi muscolari e prurito.

E' stato ipotizzato che il trattamento con un antagonista del recettore CGRP, sia per l'effetto vasodilatatore che per la lunga esposizione al farmaco di pazienti per la profilassi dell'emigrania, possa aggravare eventi di tipo ischemico come ictus, TIA e infarto miocardico (EPAR-EMA, Assessment report: Aimovig). Tuttavia, questa ipotesi va confermata con ulteriori studi sulla sicurezza anche perché i pazienti con disturbi cardiovascolari maggiori non sono stati inclusi negli studi clinici registrativi di fase 2 e di fase 3.

In particolare, considerando gli studi controllati verso placebo di 12 settimane, l'incidenza di eventi avversi è stata paragonabile tra tutti i gruppi di trattamento presenti nel pool (47,4% vs 49,0% per erenumab e placebo, rispettivamente in tutti i gruppi). La maggior parte degli eventi avversi in tutti i gruppi di trattamento è stata di gravità lieve o moderata. La percentuale di eventi avversi specifici è stata bassa (frequenza <5%) con l'eccezione della rinofaringite (6,0% per erenumab e 7,3% per il placebo). Gli eventi avversi comuni, che hanno mostrato tassi numericamente più elevati per il dosaggio da 140 mg, sono stati reazioni al sito di iniezione, costipazione, spasmi muscolari, prurito generalizzato e bronchite sebbene l'incidenza complessiva sia stata bassa (<5%). Questi eventi sono stati di gravità lieve o moderata e nessuno ha portato alla sospensione del trattamento (tranne per un singolo caso di stitichezza).

Concludendo, per capire quale sia l'efficacia a lungo termine ed il profilo di sicurezza di erenumab sono necessari ulteriori studi e la trasferibilità di questi studi al mondo reale.

Tabella 1. Caratteristiche degli studi clinici che hanno valutato erenumab nella prevenzione dell'emicrania episodica e dell'emicrania cronica.

Indicazione (popolazione target)	Schema di trattamento				End-point	Outcome	Autore (anno)
Emicrania Episodica Pazienti con giorni di emicrania al mese da 4 a 14	ERE 7 mg/mese N=108	ERE 21mg/mese N = 108	ERE 70 mg/mese N= 107	Placebo N = 160	Variazione nei giorni di emicrania al mese (MMD) dal basale al 3 mese	ERE 70 mg vs placebo -1,1 (95% IC: -2,1 a -0,2; p=0,021) ERE 7mg vs placebo: non significativa ERE 21mg vs placebo: non significativa	Sun (2016) (RCT fase 2 dose-risposta)
Emicrania episodica Pazienti con giorni di emicrania al mese da 4 a 14	ERE 70mg /mese N = 317	ERE 140mg/mese N = 319	Placebo N = 319		Variazione nel numero medio di giorni di emicrania al mese (MMD) dal basale rispetto alla media del periodo dal 4 al 6 mese	ERE 70 mg vs placebo -1,40 (95% IC: -1,88 a 0,92; p<0,001) ERE 140 mg vs placebo -1,85 (95% IC: -2,33 a 1,37; p<0,001)	Goadsby (2017) STRIVE (RCT fase 3)
Emicrania episodica Pazienti con giorni di emicrania al mese da 4 a 14	ERE 70mg/mese N = 282		Placebo N = 288		Variazione nei giorni di emicrania al mese (MMD) dal basale al 3 mese	ERE 70 mg vs placebo -1,0 (95% IC: -1,6; -0,5; p<0,001)	Dodick (2018) ARISE (RCT fase 3)
Emicrania episodica Pazienti con giorni di emicrania al mese da 4 a 14	ERE 140 mg/mese N = 121		Placebo N = 125		Variazione nei giorni di emicrania al mese (MMD) dal basale al 3 mese	ERE 140 mg vs placebo -1,6 (95% IC: -2,7 a -0,5; p= 0,004)	Reuter (2018) LIBERTY (RCT fase 3b)
Emicrania cronica Pazienti con 15 o più giorni di cefalea al mese, di cui almeno 8 con caratteristiche di tipo emicranico	ERE 70mg/mese N = 191	ERE 140mg/mese N =190	Placebo N = 286		Variazione nei giorni di emicrania al mese (MMD) dal basale al 3 mese	ERE 70 mg vs placebo -2,46 (95% IC: -3,52 a -1,39; p<0,001) ERE 140 mg vs placebo -2,45 (95% IC: -3,51 a -1,38; p<0,001)	Tepper (2017) Studio 295 (RCT fase 2)
Abbreviazioni: ERE= erenumab; MMD= monthly migraine days.							

CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, STIMA SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)

NOME PRODOTTO (ditta)	PRINCIPIO ATTIVO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO AL PUBBLICO PER CONFEZIONE (€) (IVA inclusa)	PREZZO EX-FACTORY PER CONFEZIONE(€) (IVA esclusa)	STIMA DI CONSUMO ANNUALE (pazienti)*	STIMA DI SPESA ANNUALE (€)*	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (€/anno)
Aimovig (Novartis)	ereenumab	1	701,42	€ 425	-	-	€ 5.525

*vedi sezione "Uso potenziale in regione Toscana".

PRODOTTI ANALOGHI GIA' DISPONIBILI NELLE AZIENDE DELLA REGIONE TOSCANA, SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)

NOME PRODOTTO (ditta)	PRINCIPIO ATTIVO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO AL PUBBLICO PER CONFEZIONE (€) (IVA inclusa)	PREZZO ESTAR PER CONFEZIONE (€) (IVA esclusa)	STIMA DI CONSUMO ANNUALE (pazienti)*	STIMA DI SPESA ANNUALE (€)*	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (€/anno)
TOPAMAX® 60 cpr riv. 50 mg (Janssen)	topiramato	60	27,50	2,5	-	-	circa 30* (IVA esclusa)
INDERAL® 30 cpr 40mg (Astrazeneca)	propanololo	30	1,86	0,84	-	-	circa 40**
METOPROLOLO HEX® 30 cpr 100mg (Sandoz)	Metoprololo	30	2,95	0,91	-	-	circa 11***

LAROXYL® 25 cpr riv. 25mg (Teofarma)	Amitriptilina	25	5,11	2,21	-	-	circa 64\$
BOTOX® 1 fl IM 100U (Allergan)	tossina botulinica A	1	330,27	112,27	-	-	circa 3.600€

*posologia abituale 100mg/die suddivisa in 2 dosi somministrazioni (scheda tecnica fonte Farmadati)

**dosi comprese tra 80-160 mg/die (scheda tecnica fonte Farmadati). Per il calcolo su base annua è stato considerato il dosaggio di 160mg.

***100 mg al giorno, in somministrazione unica al mattino; se necessario, il dosaggio giornaliero può essere elevato a 200 mg, somministrati in due dosi frazionate (mattino e sera). Fonte: scheda tecnica Farmadati. Per il calcolo su base annuale è stato considerato il dosaggio di 100mg.

§Il trattamento profilattico dell'emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti prevede la somministrazione di una dose iniziale di 30-50 mg di Laroxyl al giorno. Per il calcolo su base annuale è stato considerato il dosaggio da 50mg.

†da 155 a 195 unità somministrate per via intramuscolare con iniezioni da 0,1 ml (5 unità). Per il calcolo su base annuale è stato considerato il dosaggio massimo di 200 Unità. Il programma di ritrattamento raccomandato è ogni 12 settimane che corrisponde a 32 fiale all'anno.

<p>Rapporto costo- efficacia</p>	<p>La ricerca PubMed condotta il 4.02.2019 con le parole “erenumab AND cost-effectiveness” ha selezionato 4 articoli e di questi si riportano i risultati dei 2 studi più significativi (Sussman et al, 2018 e Lipton et al, 2018).</p> <p>Lo studio di Sussmen et al, valuta il rapporto di costo-efficacia (RCE) di erenumab 140 mg per il trattamento profilattico dell’emicrania episodica e dell’emicrania cronica.</p> <p>Lo studio basato su un modello ibrido di Monte Carlo e Markov è stato costruito per confrontare erenumab verso nessun trattamento preventivo o verso Botox in pazienti adulti con emicrania episodica ed emicrania cronica che fanno fallito precedenti terapie dalla prospettiva del governo USA e dei contribuenti. L’outcome primario includeva il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) presentato come costo per anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità della vita. (I pazienti sono stati inseriti nel modello uno alla volta e sono stati assegnati ad una determinata categoria di emicrania dopo il trattamento, sulla base dei giorni di emicrania al mese e dell’effetto del trattamento.) Usando cicli mensili i pazienti sono stati seguiti per 2 anni e sono stati sommati i costi e le utilità associate con i giorni di emicrania mensili dopo il trattamento.</p> <p>Considerando un prezzo annuale di circa \$ 6.900, il trattamento con erenumab varia da strategia dominante verso nessun trattamento nei pazienti con emicrania cronica a strategia sfavorevole, perché determina un ICER di \$122.167, verso nessun trattamento preventivo nei pazienti con emicrania episodica. Escludendo i costi indiretti, l’ICER è favorevole per i pazienti con emicrania cronica (\$23.079 e \$65.720 verso nessun precedente trattamento e Botox, rispettivamente), ma è sfavorevole per i pazienti con emicrania episodica (\$180.012 verso nessun trattamento preventivo). Concludendo, l’uso di erenumab potrebbe essere costo-efficace nel ridurre i giorni di emicrania al mese per i pazienti con emicrania cronica verso Botox e nessun trattamento preventivo, ma non per i pazienti con emicrania episodica, a meno che non vengano considerati i costi indiretti.</p> <p>Lo studio di Lipton et al. ha sviluppato un modello di Markov per valutare i costi incrementali, i QALYs (quality-adjusted life-years) ed il range di prezzo value-based (VBP) per erenumab nella prevenzione dell’emicrania. La valutazione confronta erenumab verso nessun trattamento preventivo nell’emicrania episodica e cronica in pazienti che hanno fallito almeno un precedente trattamento. I benefici terapeutici sono basati sui cambiamenti stimati di giorni di emicrania al mese come riportato negli studi registrativi ed inoltre è stata eseguita un’analisi di VBP rispetto alla soglia massima di willingness-to-pay (WTP) di \$100.000-200.000 per QALY. Come risultato erenumab ha prodotto un QALY incrementale di 0,185 verso la terapia di supporto ed è stata stimata una riduzione di spesa di \$8.482 in 10 anni, con una durata media del trattamento di 2,01 anni. La VBP stimata per erenumab vs la terapia di supporto per la soglia di WTP di 100.000-200.000 dollari è compresa tra \$ 14.238 e 23.998. Le stime del VBP, variavano da \$ 7.445 a \$ 13.809, aumentando a \$ 12.151 - \$ 18.589 con la tossina botulinica A come comparatore nell'emicrania cronica.</p> <p>La commissione di valutazione del NICE (National Institute for Health and Care Excellence) nell’Appraisal consultation document (TA10302, Gennaio</p>
---	--

	<p>2019) evidenzia una serie di criticità sui risultati presentati dalla ditta produttrice.</p> <p>L'azienda farmaceutica ha presentato i risultati di costo-efficacia per i due dosaggi insieme e non separatamente, il che presupponeva che metà dell'intera popolazione avesse preso il dosaggio da 70 mg e metà da 140 mg (assumendo che il 66% delle persone avesse avuto l'emicrania cronica e il 34% l'emicrania episodica). Secondo il NICE, invece, sarebbe stato più appropriato considerare separatamente le 2 dosi di erenumab (70 e 140 mg) come pure le 2 popolazioni con emicrania cronica ed emicrania episodica.</p> <p>Data l'incertezza delle prove cliniche e dei valori di utilità, secondo il NICE un ICER accettabile sarebbe stato di circa £ 20.000 per QALY guadagnato.</p> <p>In particolare il NICE afferma che è improbabile che erenumab sia costo-efficace per l'emicrania cronica confrontato con la tossina botulinica A dopo il fallimento di 3 precedenti trattamenti.</p> <p>Non essendo disponibili confronti diretti, l'azienda farmaceutica ha fatto un confronto indiretto tra erenumab e la tossina botulinica A utilizzando lo studio 295 per l'emicrania cronica e gli studi PREEMPT1 e 2 nei quali la tossina botulinica viene confrontata verso placebo. Come risultato di questa analisi (che mostra bias potenziali, mancanza di risultati statisticamente significativi e un ampio intervallo di confidenza) il NICE ha concluso che non ci sono evidenze robuste che dimostrano che erenumab sia clinicamente più efficace della tossina botulinica A per l'emicrania cronica.</p> <p>Per quanto riguarda, invece, l'emicrania episodica il NICE utilizzando l'orizzonte temporale di vita ha stimato un ICER di £10.207 per QALY guadagnato per il dosaggio da 70 mg. Considerando un arco temporale di 10 anni è stato stimato un incremento dell'ICER a £74.349 per QALY guadagnato (70 mg vs migliore terapia di supporto). Invece, considerando la diminuzione dell'effetto del trattamento a 5 anni è stato stimato un aumento di ICER di £94.984 per QALY guadagnato (70 mg vs migliore terapia di supporto). Il NICE ha concluso che non ci sono stime robuste di costo-efficacia per decidere se è costo-efficace il dosaggio da 70 mg nell'emicrania episodica.</p> <p>Concludendo il NICE non raccomanda l'uso di erenumab perché le evidenze scientifiche, pur dimostrando che il trattamento è clinicamente efficace, non riflettono pienamente il target dei pazienti diagnosticati nel Servizio Sanitario Inglese e non includono tutti i confronti rilevanti con gli altri farmaci disponibili per il trattamento dell'emicrania. Per questo motivo le stime di costo-efficacia di erenumab sono ben al di sopra della soglia comunemente accettata che è di £20.000-30.000 per QALY guadagnato.</p>
<p>Sperimentazioni cliniche in corso</p>	<p>Su ClinicalTrials sono registrati 19 studi che valutano erenumab; di questi, solo uno studio, ancora in fase di arruolamento, è controllato verso il comparatore attivo topiramato. Questo studio si propone di arruolare 700 pazienti.</p> <p>Ricerca su ClinicalTrials.gov condotta il 19 Marzo 2019 con la parola chiave "erenumab".</p>
<p>Commenti dell'estensore della scheda</p>	<p>Lo "standard of care" nella profilassi dell'emicrania è abbastanza eterogeneo in tutti i paesi europei. I trattamenti approvati in Europa sia per l'emicrania episodica che cronica includono: propranololo, metoprololo, topiramato e amitriptilina. Mentre per i pazienti con emicrania cronica è stata approvata anche la tossina botulinica di tipo A (EPAR-EMA).</p>

	<p>I trattamenti approvati sono frequentemente associati ad una efficacia variabile e ad una scarsa tollerabilità e sicurezza, portando ad una scarsa aderenza al trattamento (Lattanzi et al, 2019). Inoltre, i trattamenti esistenti non sono stati sviluppati originariamente per la profilassi dell'emicrania e quindi non avevano come target la fisiopatologia di base dell'emicrania. Questo porta ad un "unmet need" per il trattamento profilattico specifico dell'emicrania, che abbia effetto sulla riduzione del numero di giorni di emicrania al mese e sulla qualità della vita e che sia ben tollerato.</p> <p>Ciò premesso, gli anticorpi monoclonali anti-CGRP, di cui erenumab è il capostipite, possono essere considerati come la prima classe di farmaci approvata specificatamente per la prevenzione dell'emicrania.</p> <p>Erenumab è un farmaco promettente per il nuovo meccanismo d'azione/target recettoriale nella prevenzione dell'emicrania. Tuttavia, il farmaco, essendo stato sperimentato solo verso placebo ed essendo gli studi di breve durata, necessita di ulteriori studi verso comparatori attivi e con un più lungo periodo di follow-up sia per valutarne l'efficacia e la sicurezza e sia per individuare il suo posizionamento nell'attuale scenario di cura dell'emicrania.</p> <p>Inoltre, a conferma del fatto che i pazienti arruolati negli studi clinici di solito non rappresentano in modo esaustivo la popolazione che ha più probabilità di utilizzare un particolare trattamento dopo che è stato approvato, i pazienti con malattie comorbili, forme refrattarie di emicrania o donne in età fertile sono stati esclusi dagli studi clinici su erenumab.</p> <p>A questo proposito gli autori dei principali studi clinici su erenumab discutono sulla necessità di testare l'efficacia e la sicurezza del farmaco sul lungo termine e in pazienti con comorbidità (fibromialgia, ipertensione arteriosa, etc).</p> <p>C'è da sottolineare che lo sperimentatore non ha condotto confronti testa a testa con altri farmaci approvati per la profilassi dell'emicrania nonostante il fatto che le linee guida EMA sull'emicrania raccomandassero uno studio a tre bracci con un comparatore attivo in aggiunta al placebo e al prodotto sperimentale.</p> <p>Tuttavia, EMA riconosce le argomentazioni dello sperimentatore che effetti collaterali noti dei trattamenti profilattici per l'emicrania potrebbero essere smascherati dai pazienti e dai medici partecipanti allo studio e che, quindi, non sarebbe più condotto in cieco. A questo va aggiunto che, siccome i farmaci approvati con i quali confrontare erenumab hanno vie di somministrazioni differenti, la progettazione di uno studio in doppio cieco sarebbe molto complessa.</p>
Data di redazione della scheda	19.03.2019
Estensore della scheda	
Commento della ditta (numero max di parole: 300)	<p>Sintesi dei dati di efficacia clinica</p> <p>Evidenze aggiuntive su erenumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> -notevole riduzione degli MMD nei responders: -6gg (vs frequenza al basale) nello studio STRIVE e -12 giorni nello studio 295^{2,3} ; -riduce l'utilizzo di farmaci sintomatici in maniera statisticamente superiore rispetto al placebo¹; -efficacia anche nel sottogruppo di pazienti con uso eccessivo di farmaci sintomatici e con più insuccessi terapeutici pregressi¹; -può modificare l'andamento dell'emicrania: la probabilità di conversione

da cronica ad episodica è stata superiore con erenumab rispetto al placebo⁴;
-migliora la qualità della vita, la disabilità e l'impatto dell'emicrania sulla vita quotidiana⁵;
-nel lungo termine (fino a tre anni di osservazione), l'efficacia rimane o migliora nel tempo, con percentuali di risposta a 52 settimane del 61-65% nell'emicrania episodica⁶ e del 53-67% nella cronica⁷. Profilo di sicurezza a lungo termine in linea con quello degli studi a breve termine⁶⁻⁸;
-uno studio ha valutato gli effetti di erenumab su 89 pazienti con angina stabile da cardiopatia ischemica nota sottoposti a test da sforzo: no differenze significative di erenumab vs placebo⁹;
-rapporto rischio/beneficio nettamente più favorevole per erenumab rispetto a topiramato, tossina botulinica di tipo A e propranololo¹⁰;
-le recenti linee guida dell'EHF¹¹ hanno formulato una raccomandazione forte per erenumab sia per emicrania cronica che episodica.

Rapporto costo-efficacia

Valutazione Aimovig NICE: il parere citato è la prima valutazione preliminare del farmaco, pubblicata in data 10 gennaio 2019¹¹, e l'iter di negoziazione è attualmente ancora in corso.

Come da procedura, il NICE ha raccolto i commenti dell'azienda e le valutazioni di esperti ed ora Aimovig è in attesa di essere rivalutato alla luce delle numerose evidenze pervenute (comunicato del 6 febbraio)¹².

Inoltre, come da report pubblicato del NICE stesso l'8 gennaio 2019, il 57,5% dei farmaci valutati ricevono un parere negativo in prima istanza (soprattutto per ragioni di costo-efficacia) e, di questi, il 72,6% viene poi ammesso alla rimborsabilità nella seconda valutazione¹³.

BIBLIOGRAFIA

1. Aimovig, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. Brossner G, et al. Efficacy outcomes in responder and nonresponder patients with episodic migraine treated preventively with erenumab in the STRIVE study. *The J of Headache and Pain* 2018; 19 (Suppl 1): P21.
3. Dolezil D, et al, et al. Efficacy of erenumab in patients with chronic migraine achieving $\geq 50\%$ response: Subgroup analysis of a double-blind, randomised study. *The J of Headache and Pain* 2018; 19 (Suppl 1): P22.
4. Lipton RB, Tepper SJ, Silberstein S, et al. Conversion from chronic to episodic migraine with erenumab, a specific inhibitor of the calcitonin gene-related peptide receptor. *The J. of Headache and Pain* 2018, 19(Suppl 1):P42.
5. [Buse DC](#), [Lipton RB](#), Hallström Y, et al. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. *Cephalalgia* 2018; 38(10):1622-1631.
6. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. Sustained efficacy over 1 year of treatment with erenumab: results from the extension phase of the STRIVE study in episodic migraine. *The J. of Headache and Pain* 2018, 19(Suppl 1):P20.
7. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al Assessment of the long-term safety and efficacy of erenumab during open-label treatment of subjects with chronic migraine. *The J. of Headache and Pain*

	<p>2018; 19(Suppl 1):P24.</p> <p>8. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from an ongoing open-label extension study in episodic migraine. <i>The J. of Headache and Pain</i> 2018, 19(Suppl 1):P23.</p> <p>9. Depre C, Antalik L, Starling A, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Erenumab on Exercise Time During a Treadmill Test in Patients With Stable Angina. <i>Headache</i>. 2018; 58(5):715-723.</p> <p>10. Vo P, Wen S, Martel MJ, et al. Benefit-risk assessment of erenumab and current migraine prophylactic treatments using the likelihood of being helped or harmed. <i>Cephalalgia</i> 2018; 19. doi: 10.1177/0333102418801579.</p> <p>11. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M et al. 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. <i>The Journal of Headache and Pain</i> (2019) 20:6 https://doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y</p> <p>12. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10302</p> <p>13. https://rd.springer.com/article/10.1007/s41669-018-0113-0#citeas</p>
Richiesta Portale numero	Non pertinente

BIBLIOGRAFIA

- Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology*. 2017 Sep 19;89(12):1237-1243. doi: 10.1212/WNL.0000000000004391. Epub 2017 Aug 23.
- Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018 May;38(6):1026-1037. doi: 10.1177/0333102418759786. Epub 2018 Feb 22.
- EPAR, Aimovig. EMA (European Medicines Agency). Assessment report: Aimovig (EMA/CHMP/413393/2018), published 31 May 2018, available at URL https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2123-2132. doi: 10.1056/NEJMoa1705848.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1-211
- Lattanzi S, Brigo F, Trinká E et al. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Drugs*. 2019 Mar;79(4):417-431. doi: 10.1007/s40265-019-01069-1.
- Lipton RB, Brennan A, Palmer S et al. Estimating the clinical effectiveness and value-based price range of erenumab for the prevention of migraine in patients with prior treatment failures: a US societal perspective. *J Med Econ*. 2018 Jul;21(7):666-675. doi: 10.1080/13696998.2018.1457533. Epub 2018 Apr 3.
- NICE, Appraisal consultation document – erenumab for preventing migraine. Gennaio 2019, available at URL <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10302/documents>

- Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018; (published online Oct 22.)
- Schain AJ, Melo-Carrillo A, Borsook D et al. Activation of pial and dural macrophages and dendritic cells by cortical spreading depression. *Ann Neurol*. 2018; 83: 508-521.
- Sun H, Dodick DW, Silberstein S et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):382-90. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00019-3. Epub 2016 Feb 12.
- Sussman M, Benner J, Neumann P et al. Cost-effectiveness analysis of erenumab for the preventive treatment of episodic and chronic migraine: Results from the US societal and payer perspectives. *Cephalalgia*. 2018 Sep;38(10):1644-1657. doi: 10.1177/0333102418796842. Epub 2018 Aug 24.
- Tepper S, Ashina M, Reuter U et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jun;16(6):425-434. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2. Epub 2017 Apr 28.
- Lattanzi S, Brigo F, Trinka E et al. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Drugs*. 2019 Mar;79(4):417-431. doi: 10.1007/s40265-019-01069-1.