

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ALMOTRIPTAN N02CC05  
ALMOGRAN® - ALMOTREX®**

**Presentata da** Dr.ssa Mariangela Vacca – Resp. S.C. Neurologia A.O.U. di Cagliari

**In data** Ottobre 2012

**Per le seguenti motivazioni:**

*“Almotriptan offre una efficacia superiore rispetto allo standard terapeutico nella remissione degli attacchi acuti di emicrania e nel controllo delle recidive; mostra inoltre un miglior profilo di tollerabilità con incidenza di eventi avversi paragonabile a placebo”.*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

L'emicrania colpisce circa il 15-18% delle donne e il 6% degli uomini nel corso della vita, con un picco di prevalenza nel periodo di maggiore produttività, tra i 25 ed i 55 anni. Il carattere disabilitante della cefalea ne fa una malattia sociale con elevati costi economici diretti e indiretti. La cefalea rappresenta circa il 5% delle visite per le cure primarie ed il 30% delle visite specialistiche neurologiche. L'OMS ha inserito la cefalea tra le 20 patologie più invalidanti per le donne tra i 15 e i 45 anni. Un sottogruppo di pazienti emicranici va incontro negli anni ad un progressivo peggioramento sviluppando forme di cefalea cronica, spesso associate ad un uso eccessivo di farmaci. Gli emicranici tendono ad evitare stimoli esterni e situazioni “a rischio”, assumendo veri e propri “comportamenti di evitamento” che possono limitarli in ambito sociale, lavorativo e familiare. I dati più recenti ottenuti su casistiche italiane (264 pazienti emicranici seguiti presso il Centro Cefalee dell'Istituto Neurologico C. Besta di Milano) indicano che la maggior parte dei soggetti mostra elevato grado di limitazioni in tutte le attività quotidiane valutate dal questionario MIDAS: nel 26.9% gradi I e II= scarsa a lieve disabilità; nel 73.1 % gradi III e IV= disabilità media-grave. La classificazione elenca molti tipi e sottotipi di emicrania. Le forme emicraniche principali sono: emicrania senza aura e emicrania con aura, che si distinguono in base all'assenza o alla presenza di quei particolari fenomeni transitori che precedono la fase dolorosa (definiti nel loro complesso come aura).

**Emicrania senza aura:** costituisce la forma più diffusa di emicrania, presente in circa il 90% del totale dei soggetti emicranici.

Criteri diagnostici (CRITERI IHS: International Headache Society)

- Almeno 5 attacchi nella storia del paziente;
- Durata di 4-72 ore (senza uso di farmaci);
- Almeno 2 tra le seguenti caratteristiche del dolore: unilateralità, qualità pulsante, intensità moderata o forte, peggioramento indotto da attività fisica;
- Almeno 1 tra: nausea e/o vomito, fono e fotofobia;

**Emicrania con aura:** forma presente in circa il 10-20% dei casi

Criteri diagnostici (CRITERI IHS: International Headache Society)

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- a. Almeno 2 attacchi nella storia del paziente;
- b. Presenza di aura: 1 o più sintomi focali (visivi, sensitivi, disfasici) completamente reversibili;
- c. Almeno 2 tra: sintomi visivi omonimi e/o sensitivi unilaterali, sviluppo graduale (>5 minuti), durata <60 minuti;
- d. La cefalea segue entro 60 minuti;

### 2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Nello studio condotto dalla British Association for the Study of Headache (BASH), relativamente ai 5-step farmacologici nel trattamento dell'emicrania, i triptani sono classificati come Step 3, successivamente all'uso di analgesici, ma precedenti l'uso di derivati dell'ergot o di combinazioni di vari altri agenti. La risposta al trattamento con triptani è abbastanza soggettiva ed ha ampi margini di imprevedibilità, la terapia richiede una paziente ricerca della giusta molecola per raggiungere effetti ottimali.

L'efficacia dei triptani è stata provata da numerosi RCT e analizzata in varie metanalisi. Per sumatriptan e zolmitriptan sono disponibili studi di confronto con ASA e metoclopramide; da questi studi si evince la parità o lieve superiorità in termini di efficacia dei triptani rispetto all'acido acetilsalicilico. Sul 60% dei pazienti non responsivi a FANS, i triptani si sono rivelati efficaci. L'uso dei triptani dovrebbe essere ristretto ad un massimo di 9 giorni per mese in quanto studi epidemiologici dimostrano che il rischio di cronicizzazione della emicrania aumenta in maniera significativa con il superamento di 12 giorni di terapia per mese. E' inoltre dimostrata l'induzione di cefalea determinata dall'abuso dei triptani stessi.

Tabella 1. Linee guida EFNS.

<b>Triptano</b>	<b>Livello raccomandazione</b>	<b>Note</b>
Sumatriptan*	A	Sumatriptan 100 mg è il trattamento standard di confronto per la categoria
Zolmitriptan*	A	
Naratriptan	A	Efficacia inferiore ma più prolungata rispetto a sumatriptan
Rizatriptan*	A	
Almotriptan	A	Possibili minori effetti collaterali di sumatriptan
Eletriptan	A	
Frovatriptan	A	

\* molecole presenti in PTR

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

**Indicazioni :** Trattamento acuto della fase di cefalea di attacchi di emicrania con o senza aura

**Somministrazione:** Adulti (età tra 18 e 65 anni): da 6,25 a 12.5 mg. Dose massima 25mg nelle 24h

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Nello studio di Pascual et al., RCT in doppio cieco vs placebo con 1.013 pazienti randomizzati e popolazione ITT di 909 soggetti e PP 722, sono state valutate l'efficacia, la tollerabilità di almotriptan rispettivamente 6,25 mg e 12,5 mg nel trattamento in acuto e in episodi ricorrenti. E' stata dimostrata la superiorità vs placebo, con valori statisticamente rilevanti, riguardo i seguenti endpoints: risoluzione dell'episodio acuto a 2h, scomparsa del dolore a 30, 60, 90 e 120 minuti dall'insorgenza, tempo trascorso tra la somministrazione e l'insorgenza d'azione, risoluzione dei sintomi correlati e recrudescenza nelle 24h successive alla prima somministrazione.

Sia l'efficacia che il tempo di insorgenza si sono rivelati dose dipendenti, con migliori esiti nel braccio assegnato ad almotriptan 12,5mg; il trattamento si è inoltre rivelato ben tollerato con tassi di abbandono per evento avverso non dissimili da placebo (1,25% e 0,7% rispettivamente per i bracci 6,25mg e 12,5mg). Il limite dello studio è il confronto vs placebo.

Goadsby et al. hanno valutato la risposta ad almotriptan in seguito a trattamento dell'emicrania precoce e non. Disegno dello studio: RCT, multicentrico, in doppio cieco vs placebo, arruolati 491 pazienti e ITT 403 pazienti. I risultati sono statisticamente favorevoli sia vs il braccio randomizzato a placebo che nei bracci trattati dopo l'immediata insorgenza dei sintomi. I pazienti sono infatti stati assegnati ai 4 bracci sulla base dell'intensità del dolore: almotriptan 12,5 mg con dolore lieve e almotriptan 12,5 mg con dolore severo, placebo con dolore lieve e placebo con dolore severo. Gli endpoints considerati sono stati la libertà da dolore entro 2h dalla somministrazione; la libertà da dolore a 15, 30, 60 e 90 minuti dalla somministrazione; la ricorrenza di emicrania nelle prime 24h e l'uso di altra terapia analgesica nelle 24h; la risoluzione dei sintomi associati a 2h dal trattamento; la durata complessiva degli episodi. Il limite dello studio è il confronto vs placebo.

Allais et al. confermano la superiorità vs placebo di almotriptan nel trattamento dell'emicrania correlata a ciclo mestruale tramite un RCT in doppio cieco nel quale sono stati arruolati 194 pazienti. Il limite dello studio è il confronto vs placebo

In un RCT in doppio cieco (n=668), almotriptan 12.5 o 25 mg ha dimostrato efficacia equivalente a sumatriptan 100 mg; entrambi i farmaci erano ben tollerati, almotriptan 12.5 mg ha mostrato una tollerabilità simile al placebo e potenzialmente migliore di sumatriptan 100 mg. I pazienti arruolati avevano una storia di attacchi variabili da 1 a 6 nel corso di un anno. I soggetti sono stati istruiti ad assumere una dose singola quando il dolore diventava moderato o severo; la risposta a 2h dall'assunzione è stata valutata con una scala a 4 punti (nessun dolore, lieve, moderato, severo). A 2 h, il 56.8% dei pazienti nel braccio almotriptan 12.5 mg ha rilevato alcun dolore o dolore lieve, il 56.5% per almotriptan 25 mg, il 63.7% per sumatriptan e il 42.4% per il placebo. Entrambi i dosaggi di almotriptan sono considerabili equivalenti a sumatriptan con un IC 90%. La proporzione di pazienti con libertà da dolore a 2h dall'assunzione della terapia è simile nei due trattamenti. La recidiva dell'emicrania nelle 24h è stata riportata rispettivamente dal 22.7%, 14.9%, 22.4%. e 16.7% in almotriptan 12.5, almotriptan 25, sumatriptan, e nel gruppo di controllo. Per i pazienti che al basale riportavano un evento severo, il tasso di recidiva è stato del 8.8%, 16.2%, 28.9%, e 27.3% in almotriptan 12.5, almotriptan 25, sumatriptan, e placebo;

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

questi dati quindi sono a favore di almotriptan rispetto a sumatriptan. L'incidenza di eventi avversi è stata del 8.7%, 18.3%, 22.2%, e 6.1% in almotriptan 12.5, almotriptan 25, sumatriptan, e placebo, rispettivamente. Il tasso di incidenza di eventi avversi fra i trattati con almotriptan 12.5-mg è simile a placebo ( $p=0.493$ ) e inferiore a sumatriptan ( $p<0.001$ ). La frequenza di eventi avversi del tipo dolore e oppressione toracica è stata di 0%, 1.6%, 1%, and 0%, nei 4 bracci.

I dati della metanalisi condotta da Ferrari MD et al. , dalla quale è tratta la seguente tabella, riportano come rizatriptan 10 mg, eletriptan 80 mg, e almotriptan 12.5 mg mostrino migliori performance rispetto allo standard sumatriptan 100 mg in una meta-analisi di 53 clinical trials. I dati sono stati analizzati per rilevare il tasso di risposta agli endpoints con maggiore rilevanza clinica: (1) la proporzione di pazienti liberi da dolore dopo 2h e senza ricorrenza di episodi di entità moderata o severa e che non necessitavano di rescue therapy nell'intervallo tra 2 e 24h dalla somministrazione.; (2) la proporzione di pazienti liberi da dolore a seguito di 2 o 3 attacchi in RCT vs placebo; (3) il profilo di tollerabilità e sicurezza. Una sintesi dei dati rilevati è stata presentata in confronto allo standard di riferimento costituito da sumatriptan 100mg

Tab. II

Confronto con sumatriptan 100mg	Libertà da dolore entro 2h	Libertà da dolore prolungata	Intensità degli attacchi	Tollerabilità/sicurezza
ALMOTRIPTAN				
12.5 mg	=	+	+	++
ELETRIPTAN				
20 mg	-	-	-	=
40 mg	=/+	=/+	=	=
80 mg	+(+)	+	=	-
NARATRIPTAN				
2.5 mg	-	-	-	++
RIZATRIPTAN				
5 mg	=	=	=	=
10 mg	+	+	++	=
ZOLMITRIPTAN				
2.5 mg	=	=	=	=
5 mg	=	=	=	=
legenda: = nessuna differenza con sumatriptan 100 mg, + comparator superiore a sumatriptan 100 mg, - comparator inferiore a sumatriptan 100 mg				

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

L'almotriptan, ben assorbito dopo somministrazione orale, raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime da 1 a 3 ore dopo l'assunzione, indipendentemente dalla presenza di cibo nello stomaco; la biodisponibilità, del 70-80%, è la più alta fra tutti i triptani (quella del sumatriptan è del 14%). L'emivita media è di 3-4 ore. L'almotriptan viene metabolizzato a livello epatico sia dalla monoaminossidasi di tipo A che dal citocromo P-450 (CYP) isoenzima 3A ed i metaboliti sono eliminati sia con le feci che con le urine; per via renale viene eliminata anche

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 – Cagliari -

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: [san.segreteriaptr@regione.sardegna.it](mailto:san.segreteriaptr@regione.sardegna.it)

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

la quota di farmaco non modificata (40-50%). Nonostante questi dati positivi, la forza della raccomandazione nelle principali linee guida è pari per i vari triptani in commercio e non differente dalle molecole già presenti in PTR. Almotriptan, pur non rappresentando una innovazione farmacologica o terapeutica, offre una ulteriore alternativa di comprovata sicurezza (vd dati sugli AE) e potenza.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Almotriptan è caratterizzato da un'emivita maggiore che consente di ritardare la comparsa di un nuovo attacco e quindi una riduzione delle recidive. Ha inoltre un ottimo profilo di tollerabilità, confrontabile al placebo.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Categoria	Principio attivo**	Dose massima nelle 24h*	Costo die
N02CC05	Almotriptan 12,5mg €33,23 6 cpr	25mg	€ 11,08
N02CC04	Rizatriptan 10mg €37,24 6 cpr	20mg	€ 12,41
N02CC01	Zolmitriptan 2,5mg €17,84 6 cpr	10mg	€ 11,89
N02CC03	Sumatriptan 100mg €13,00 4 cpr	300mg	€ 9,75

\*da "Riassunto delle caratteristiche del prodotto"

\*\*prezzi al pubblico rilevati da CFO accesso del 25 nov. 2012

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

La maggior emivita ritarda la comparsa di un nuovo attacco e quindi di recidive, inoltre presenta un ottimo profilo di tollerabilità, superiore a quello di altri farmaci della stessa categoria.

**9. BIBLIOGRAFIA**

1. Ferrari MD et al.: Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*, 2001; 358(9294): 1674.
2. S. Everss et al.: EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force *European Journal of Neurology* 2009, 16: 968–981.
3. Loder, M.D., M.P.H : Triptan Therapy in Migraine Elizabeth. *N Engl J Med* 2010; 363:63-70 July 1, 2010
4. Pascual J. et al: Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalgia* 2000; 20:588-596.
5. Goadsby PJ et al.: Early vs. non early intervention in acute migraine 'Act when mild (AwM)'. A double blind, placebo controlled trial of almotriptan. *Cephalgia* 2008; ;28(4):383.
6. Allais et al. : Almotriptan 12.5 mg in menstrually related migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalgia*. 2011 January; 31(2): 144–151.
7. Cabarrocas X et al. Equivalent efficacy of oral almotriptan, a new 5HT<sub>1B/1D</sub> agonist, compared with sumatriptan 100 mg (abstr.) *Headache* 1998; 38: 377.