



---

## SINOSSI

Versione 3.3 del 10 Settembre 2025

**Titolo:** Registro Italiano delle Cefalee (RICE)

**Promotore:** Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC)

**Centro Coordinatore:** Medicina Digitale e Predittiva, Farmacologia e Tossicologia Clinica e Metabolica - Centro Cefalee e Abuso di Farmaci - Laboratorio di Farmacologia Clinica e Farmacogenomica, AOU Policlinico di Modena. PI: Dr.ssa Simona Guerzoni

**Centri Partecipanti:** L'elenco dei Centri partecipanti allo studio è riportato in un documento assestante allegato al protocollo.

### BACKGROUND E RAZIONALE

La cefalea o mal di testa è uno dei sintomi più comuni nella pratica clinica e nel mondo quasi metà della popolazione adulta ne soffre. Benché la cefalea possa essere il sintomo di una malattia che può avere conseguenze gravi, nella maggioranza dei casi è un disordine benigno inquadrabile nell'ambito delle cefalee primarie, ovvero non secondarie ad un'altra patologia, tra le quali le forme più frequenti sono l'emicrania e la cefalea di tipo tensivo. Le cefalee primarie, codificate e descritte nella Parte I della Classificazione Internazionale delle Cefalee, terza edizione (ICHD-3), sono costituite da emicrania, cefalea di tipo tensivo, cefalea a grappolo ed altre cefalee autonomico-trigeminali, e da forme più rare (altre cefalee primarie). Una minoranza di pazienti affetti da mal di testa presenta una cefalea secondaria o una neuropatia cranica dolorosa (Parte II e III della ICHD-3, rispettivamente). Informazioni sul numero di pazienti affetti da cefalee che afferiscono ai Centri Cefalee di terzo livello in Italia non sono, ad oggi, disponibili. Allo stesso modo manca una registrazione sistematica delle caratteristiche cliniche e del percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti affetti da cefalee che si rivolgono ai Centri Cefalee italiani. Informazioni epidemiologiche sulle diverse forme di cefalea nei pazienti che afferiscono ai Centri Cefalee di terzo livello italiani non sono però ad oggi disponibili. Analogamente è assente una registrazione sistematica delle caratteristiche cliniche, di inquadramento diagnostico e soprattutto terapeutico dei pazienti afferenti ai Centri Cefalee italiani.

Il trattamento delle cefalee si differenzia in un trattamento in acuto (al momento dell'attacco) e di un trattamento di profilassi. Ad oggi, numerosi farmaci sono stati testati per altre patologie e successivamente studiati ed utilizzati per le cefalee (es. anticonvulsivanti, antidepressivi, tossina botulinica). Solo recentemente sono stati sviluppati farmaci specifici per la cefalea (in particolare l'emicrania), cambiando radicalmente gli outcome terapeutici.

Visti questi limiti, negli ultimi anni sono stati introdotti numerosi nuovi farmaci per il trattamento di profilassi dell'emicrania, sia ancora provenienti da altri campi terapeutici come la tossina botulinica di tipo A (approvata per il trattamento dell'emicrania cronica) sia sviluppati, per la prima volta, esclusivamente per il trattamento dell'emicrania. Recentemente evidenze dagli studi clinici randomizzati controllati di fase II e III, nonché studi *real-world*, hanno dimostrato l'efficacia (*efficacy*), la sicurezza e la tollerabilità degli anticorpi monoclonali (mAbs) anti-CGRP, erenumab, galcanezumab, eptinezumab e fremanezumab, nella profilassi dell'emicrania episodica e cronica e di galcanezumab nella profilassi della cefalea a grappolo episodica. Inoltre, recenti studi hanno dimostrato l'efficacia dei gepanti, *small molecules* agenti anch'essi sul pathway del CGRP. In particolare, questi sono rimegepant,

atogepant, ubrogepant e zavegepant. Ad oggi, tutti sono stati approvati dalla FDA e rimegepant (in acuto e profilassi) ed atogepant (in profilassi) anche dall'EMA. Agli anti-CGRP si è inoltre recentemente affiancata una nuova classe terapeutica, i ditani, da utilizzare nell'emicrania in fase acuta.

In un contesto di sviluppo farmacologico molto rapido, la necessità di ottimizzare l'utilizzo dei nuovi trattamenti, così come rimodulare quando e come utilizzare gli standard of care diventa di fondamentale importanza. Inoltre, avere dati per poter predire la risposta terapeutica, nonché il profilo di efficacia e tollerabilità in sottopopolazioni specifiche (es. pazienti refrattari al trattamento) è indispensabile. Risulta di primaria importanza la raccolta sistematica di dati relativi all'uso dei suddetti farmaci nella pratica clinica al fine di acquisire informazioni aggiuntive sul profilo di sicurezza e tollerabilità, confermare i dati di efficacia nelle normali condizioni d'uso (*effectiveness*) ed evidenziare eventuali differenze di efficacia e/o sicurezza in sottogruppi particolari di pazienti.

### **SCOPO DELLO STUDIO**

-Indagare da un punto di vista epidemiologico ed in termini di gestione clinica (diagnosi, caratteristiche cliniche, comorbidità, trattamenti) le cefalee primarie e secondarie.

-Indagare, in tre sotto-studi (obiettivi specifici di ricerca e protocolli allegati separatamente), *effectiveness*, sicurezza e tollerabilità dei trattamenti preventivi (sotto-studio *RICe-Prevent*) e dei trattamenti in acuto (sotto-studio *RICe-Relief*) nella terapia delle cefalee primarie e secondarie, includendo, oltre agli *standard of care*, i farmaci agenti sul pathway del CGRP ed i ditani, in accordo con le linee guida internazionali e la pratica clinica. Tutti i farmaci saranno prescritti nelle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia (Agenzia Italiana Del Farmaco - determinazione 20 marzo 2008). Inoltre, valutare l'emicrania nella popolazione anziana con particolare attenzione al decadimento cognitivo e funzionale (sotto-studio *RICe-EMAD*).

### **OBIETTIVO DELLO STUDIO**

**Obiettivi primari** dello studio sono:

1. Determinare la prevalenza delle cefalee primarie (emicrania, cefalea di tipo tensivo, cefalea a grappolo ed altre cefalee autonomico-trigeminali, ed altre cefalee primarie, secondo la Parte I, Capitoli 1-4 della ICHD-3) nei Centri Cefalee italiani aderenti allo studio a partire dal 1° aprile 2019;
2. Descrivere in termini di caratteristiche cliniche e gestione diagnostico-terapeutica i pazienti affetti da cefalee primarie (Parte I, Capitoli 1-4, ICHD-3) che si rivolgeranno agli stessi Centri Cefalee italiani aderenti allo studio a partire dal 1° aprile 2019.

**Obiettivi secondari** dello studio sono:

1. Determinare la prevalenza delle cefalee secondarie (Parte II, Capitoli 5-13, ICHD-3) nei Centri Cefalee italiani aderenti allo studio a partire dal 1° aprile 2019;
2. Determinare la prevalenza delle neuropatie craniche dolorose, altri dolori facciali o altre cefalee (Parte III, Capitoli 13-14, ICHD-3) che si rivolgeranno agli stessi Centri a partire dal 1° aprile 2019;
3. Valutare l'associazione tra le diverse forme di cefalea.

### **DISEGNO DELLO STUDIO**

Studio osservazionale, multicentrico, italiano, prospettico, di coorte con costituzione di un registro di malattia.

---

## **POPOLAZIONE IN STUDIO**

Saranno inclusi nello studio i pazienti affetti da cefalea (prima diagnosi o diagnosi pregressa) che, a partire dal 1° aprile 2019, si rivolgeranno ai Centri Cefalee italiani aderenti allo studio per una prima visita o per una visita di controllo. I pazienti saranno arruolati nello studio, se presenti tutti i criteri di inclusione e nessuno dei criteri di esclusione:

### **Criteri d'inclusione:**

1. Firma del consenso informato da parte del paziente adulto;
2. Diagnosi di cefalea primaria (Parte I, Capitoli 1-4, ICHD-3);
3. Diagnosi di cefalea secondaria (Parte II, Capitoli 5-13, ICHD-3);
4. Diagnosi di neuropatia cranica dolorosa, altro dolore facciale o altra cefalea (Parte III, Capitoli 13-14, ICHD-3).

### **Criteri d'esclusione:**

1. Paziente minore, minore maturo, incapace, interdetto o con amministratore di sostegno;
2. Qualsiasi condizione che, a parere degli sperimentatori, renda il paziente non eleggibile.

## **TEMPISTICHE DELLO STUDIO**

Lo studio prenderà avvio a partire dal 1° aprile 2019. In linea con gli obiettivi dello studio nel creare un registro di patologia, la durata dello studio è di 25 anni, prorogabili, con conservazione dei dati per 7 anni successivi alla chiusura dello studio (ultimo paziente inserito del registro). I sotto-studi hanno delle tempistiche specificate negli appositi protocolli in allegato.

## **DIMENSIONAMENTO DEL CAMPIONE ED ANALISI STATISTICA**

In accordo alle finalità del progetto, non è stato effettuato il dimensionamento del campione. Sulla base del numero dei Centri partecipanti e del numero di visite da questi effettuate su base annua, il numero previsto di pazienti cui sarà proposto ogni anno di partecipare al Registro è di 1.000 per anno. Le analisi effettuate sui dati inseriti nel registro saranno di natura descrittiva, includendo: media e deviazione standard e/o mediana e intervallo interquartile per le variabili continue, proporzioni e percentuali per le variabili categoriche e qualitative. Per il calcolo della prevalenza delle patologie prese in considerazione, verrà considerata come “popolazione generale” la popolazione dei soggetti che afferiscono ai centri clinici che partecipano allo studio. I piani statistici dei singoli sotto-studi sono riportati nei protocolli dedicati.