

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

AJOVY (FREMANEZUMAB)

Tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês e que tenham tido três ou mais falências terapêuticas prévias

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

10/02/2021

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 27/01/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Fremanezumab

Nome do medicamento: Ajovy

Apresentação(ões):

Embalagem contendo 1 seringa pré-cheia com 225 mg/1.5 ml de solução injetável – n.º de registo: 5770771

Embalagem contendo 3 seringas pré-cheias com 225 mg/1.5 ml de solução injetável – n.º de registo: 5770805

Embalagem contendo 1 caneta pré-cheia com 225 mg/1.5 ml de solução injetável – n.º de registo: 5784731

Embalagem contendo 3 canetas pré-cheias com 225 mg/1.5 ml de solução injetável – n.º de registo: 5784749

Titular da AIM: Teva GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês e que tenham tido três ou mais falências terapêuticas prévias.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Ajovy (Fremanezumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês e que tenham tido três ou mais falências terapêuticas prévias.

O ensaio FOCUS² e respetiva análise do subgrupo com ≥ 3 falências terapêuticas demonstrou valor terapêutico acrescentado não quantificável do fremanezumab face a placebo.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Ajovy (Fremanezumab) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A enxaqueca é um tipo de cefaleia caracterizada por dor pulsátil de intensidade moderada a grave, agravada por atividade de rotina, acompanhada de fotofobia, sonofobia, eventualmente precedida de aura, podendo ser de manifestações episódicas ou crónicas. Em Portugal estima-se uma prevalência de 2 051 172 (2016, Institute for Health Metrics and Evaluation - IHME) e uma incidência de 169 217 (2016, IHME).

No que concerne a carga da doença, calcula-se para Portugal um burden de 404,2 YLDs (*years lived with disability*) /100,000 e um custo de € 247 por pessoa por ano.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O fremanezumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga seletivamente ao ligando do péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP- *calcitonin gene-related peptide*) e impede as duas isoformas do CGRP (α - e β -CGRP) de se ligarem ao recetor do CGRP.

A profilaxia da enxaqueca já dispõe de pelos menos 3 fármacos alternativos, pelo que não se trata de uma lacuna terapêutica, mas o direccionamento do alvo terapêutico para a fisiopatologia da doença pode ser considerado inovador.

Atualmente o topiramato, a amitriptilina, o propranolol são considerados com potencial terapêutico na profilaxia migranosa, aos quais se pode acrescentar ainda acupuntura e riboflavina.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
Profilaxia enxaqueca em doentes que tenham tido falência em três ou mais terapêuticas prévias	Fremanezumab	Placebo

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia	
Redução intensidade das crises	Crítica
Redução da frequência das crises	Crítica
Redução do número de dias de enxaqueca por mês	Crítica
Proporção de doentes com $\geq 50\%$ de redução no número de dias de enxaqueca (taxa de respondedores)	Crítica
Redução medicação <u>antimigranosa</u> concomitante aguda	Crítica
Redução medicação <u>antimigranosa</u> concomitante crónica	Crítica
Melhoria score funcional enxaqueca	Crítica
Qualidade de vida	Crítica
Medidas de Segurança	
Mortalidade	Crítica
Eventos adversos	
a) Todos	Importante
b) Graves (SAE)	Crítico
c) Que levaram à suspensão fármaco	Crítico

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância

5. Descrição dos estudos avaliados

5.1. Lista de estudos submetidos à avaliação

- Ensaio FOCUS²
- Análise de subgrupo post-hoc de doentes com 3 falências prévias³

5.2. Estudos excluídos na avaliação:

- Nenhum

5.3. Estudos incluídos na avaliação:

- Ensaio FOCUS²

Desenho de estudo

5.3.1. Ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, com um período aberto, para avaliar a eficácia e a segurança do fremanezumab para o tratamento profilático da enxaqueca crónica e episódica em doentes com resposta inadequada a tratamento preventivos prévios.

Critérios de inclusão e exclusão

5.3.2. Foram incluídos doentes com idade entre 18 e 70 anos, diagnóstico de enxaqueca com início aos 50 anos ou antes, com duração de pelo menos 12 meses antes do recrutamento, e eram saudáveis na opinião dos investigadores.

5.3.3. Os doentes com enxaqueca episódica deveriam ter uma enxaqueca em pelo menos 6 dias (mas menos de 15 dias) por mês, com pelo menos 4 dias preenchendo os critérios de enxaqueca do International Classification of Headache Disorders 3 beta version, enxaqueca provável (em que apenas 1 dos critérios está em falta) ou ter usado triptanos ou derivados da ergotamina para tratar uma enxaqueca estabelecida.

5.3.4. Os doentes com enxaqueca crónica deveriam ter uma enxaqueca em pelo menos 15 dias por mês, com pelo menos 8 dias preenchendo os critérios de enxaqueca do International Classification of Headache Disorders 3 beta version, enxaqueca provável (em que apenas 1 dos critérios está em falta) ou ter usado triptanos ou derivados da ergotamina para tratar uma enxaqueca estabelecida.

5.3.5. No momento do recrutamento, era requisitado aos doentes que tivessem falência documentada nos últimos 10 anos a duas a quatro das seguintes classes farmacológicas: beta-bloqueantes, anticonvulsivantes (topiramato), tricíclicos (amitriptilina), bloqueadores dos canais de cálcio (flunarizina), antagonistas dos receptores da angiotensina II (candesartan), onabotulinumtoxinA ou ácido valpróico. A falência era definida como ausência de melhoria clínica após pelo menos 3 meses de terapêutica com uma dose estável, de acordo com o julgamento do clínico; descontinuação por eventos adversos intoleráveis; contraindicação terapêutica a terapêutica profilática.

5.3.6. Os doentes eram excluídos se se mantivessem a usar terapêuticas profiláticas da enxaqueca, se estivessem em uso de onabotulinumtoxinA por outra razão médica ou cosmética, se utilizassem tratamentos com opióides ou barbitúricos em 4 ou mais dias do período de run-in; se tivessem usado aparelhos ou intervenções para a enxaqueca nos últimos 2 meses; se utilizassem AINEs como terapêutica profilática ou quase diária, com excepção da aspirina de baixa dose para prevenção cardiovascular. Os doentes com exposição prévia a anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP foram também excluídos, bem como os doentes com doença clinicamente significativa (incluindo doença cardiovascular, isquemia vascular ou eventos tromboembólicos) ou problemas psiquiátricos que na opinião do investigador pudessem comprometer a segurança ou capacidade de participar no estudo.

Aleatorização e ocultação

5.3.7. Os doentes foram aleatorizados na proporção 1:1:1 para fremanezumab 3-3m, mensal e placebo, e estratificados para a enxaqueca crónica e episódica, sexo, país e de acordo com a falência do tratamento com ácido valpróico e a 2 ou 3 classes de medicamentos utilizados na prevenção da enxaqueca.

5.3.8. A alocação foi efetuada de forma cega utilizando uma plataforma digital para o efeito.

5.3.9. Os investigadores, doentes, clínicos e o sponsor estavam ocultados quanto à alocação, tendo o fremanezumab um aspeto idêntico ao placebo.

Procedimentos

5.3.10. O ensaio consistiu numa visita de rastreio, um período de run-in de 28 dias, um período em dupla ocultação de 12 semanas controlado com placebo, um período de 12 semanas open-label, e uma visita de seguimento 6 meses após a última dose de fremanezumab.

5.3.11. Os doentes foram alocados 1:1:1 a administração subcutânea de fremanezumab mensal ou 3-3m, ou placebo durante 12 semanas de tratamento cego.

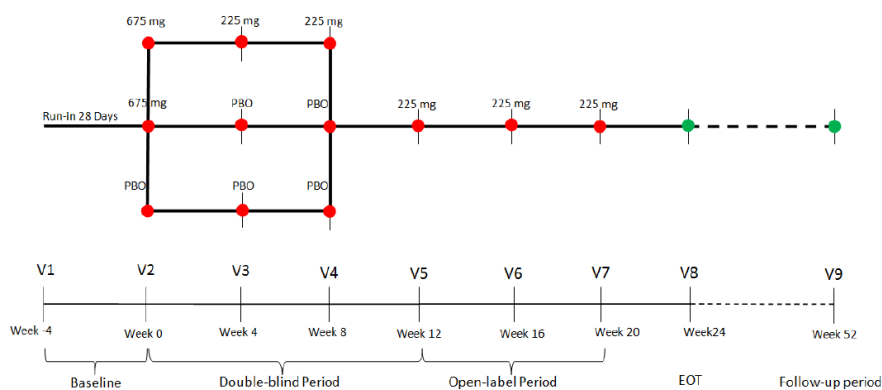
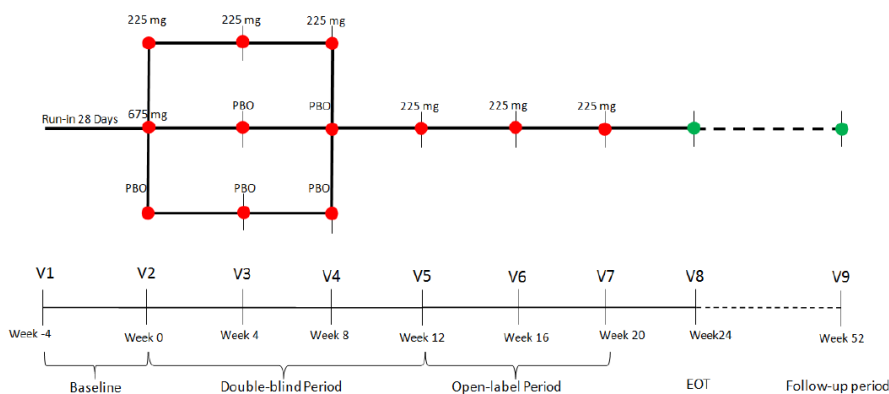


Figura 1 - Desenho do estudo nos doentes com enxaqueca crónica (fonte: referência 2)



EOT=end of treatment; PBO=placebo; V=visit.

Figura 2 - Desenho do estudo nos doentes com enxaqueca episódica (fonte: referência 2)

5.3.12. Para a avaliação de eficácia, foi pedido aos participantes que registassem informação sobre as suas enxaquecas durante períodos de 24h num diário eletrónico de enxaquecas. Aos participantes que referiam ter tido enxaqueca no dia anterior era pedido que respondessem a questões acerca da enxaqueca, incluindo uso de medicações agudas. As avaliações subjetivas sobre a gravidade da enxaqueca e horas totais de enxaqueca também eram registadas no diário eletrónico.

Outcomes

5.3.13. O objetivo primário do estudo foi a alteração média do basal (período de run-in de 28 dias) do número médio mensal de dias de enxaqueca durante um período de 12 semanas após a 1ª dose de fremanezumab.

5.3.14. Os objetivos secundários incluíram a alteração desde a baseline na média mensal de número de dias com enxaqueca durante as 4 semanas após a 1ª dose, a proporção de doentes com uma resposta de 50% ou mais. Outros outcomes secundários foram a alteração desde a baseline na média mensal de número de dias com enxaqueca de gravidade pelo menos moderada durante as 4 semanas e 12 semanas após a 1ª dose, a alteração desde a baseline nos dias de utilização de qualquer medicação aguda para a enxaqueca durante o período de 12 semanas após a 1ª dose.

5.3.15. Foram ainda estudados outcomes exploratórios pré-especificados, como a proporção de doentes com resposta de 75% ou mais durante as primeiras 12 semanas, a proporção de doentes com uma resposta de 100% durante pelo menos 1 mês nas primeiras 12 semanas, a proporção de doentes que atingiu uma resposta de 50% ou mais e 75% ou mais durante as primeiras 4 semanas e que manteve essa resposta durante 12 semanas, alterações médias desde a *baseline* durante as primeiras 12 semanas no número médio de horas mensais de enxaqueca com intensidade pelo menos moderada, dias com náuseas e vômitos, dias com fotofobia e fonofobia, dias de uso de medicações agudas para a enxaqueca. Nos doentes que não responderam previamente a ácido valpróico mais dois ou três fármacos profiláticos, foram avaliadas as proporções de doentes com uma resposta de 50% ou mais durante as primeiras 12 semanas.

5.3.16. Foram ainda analisados exploratoriamente os seguintes *patient-reported outcomes*: *scores* de incapacidade (medidos pelo *Migraine Disability Assessment* [MIDAS] e *Headache Impact Test* [HIT-6]), *Migraine-Specific Quality of Life* (MSQOL) score, *EurQol-5 Dimension* (EQ-5D) *health status score*, *9-item Patient Health Questionnaire* (PHQ-9), e *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI) *questionnaire*, bem como o *Patient Global Impression of Change* (PGIC) (4 semanas após administração da terceira dose).

5.3.17. Foram medidos e sumarizados os eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos levando a descontinuação.

Análise estatística

5.3.18. Para avaliar adequadamente o outcome primário de eficácia do estudo foi determinado que seria necessária uma amostra de 705 doentes (235 em cada grupo de tratamento) a completar o estudo, para obter um poder de 90% para mostrar uma diferença de 1,8 dias de enxaqueca com um nível alfa de 0,05. Assumindo uma taxa de descontinuação de 12%, seria necessário incluir 268 doentes em cada grupo de tratamento.

5.3.19. Foi planeada uma análise interina dos dados quando se completasse o período do estudo com randomização em dupla ocultação e uma segunda análise interina quando o último doente completasse a fase aberta do estudo.

5.3.20. Foi realizada uma análise por intenção de tratar e uma análise por protocolo. A análise de segurança incluiu todos os doentes que fizeram pelo menos 1 dose do medicamento em estudo.

5.3.21. Foram programadas análises de subgrupos incluído subgrupos com o número de classes de medicamentos realizados previamente para a prevenção da enxaqueca.

Resultados

Fluxo de doentes

5.3.22. De novembro de 2017 a julho de 2018 foram aleatorizados 838 doentes para um dos grupos de tratamento: placebo (n=279), fremanezumab mensal (n=283) e fremanezumab 3-3m (n=276).

5.3.23. A Figura 3 descreve o fluxo global de doentes na fase de dupla ocultação do estudo.

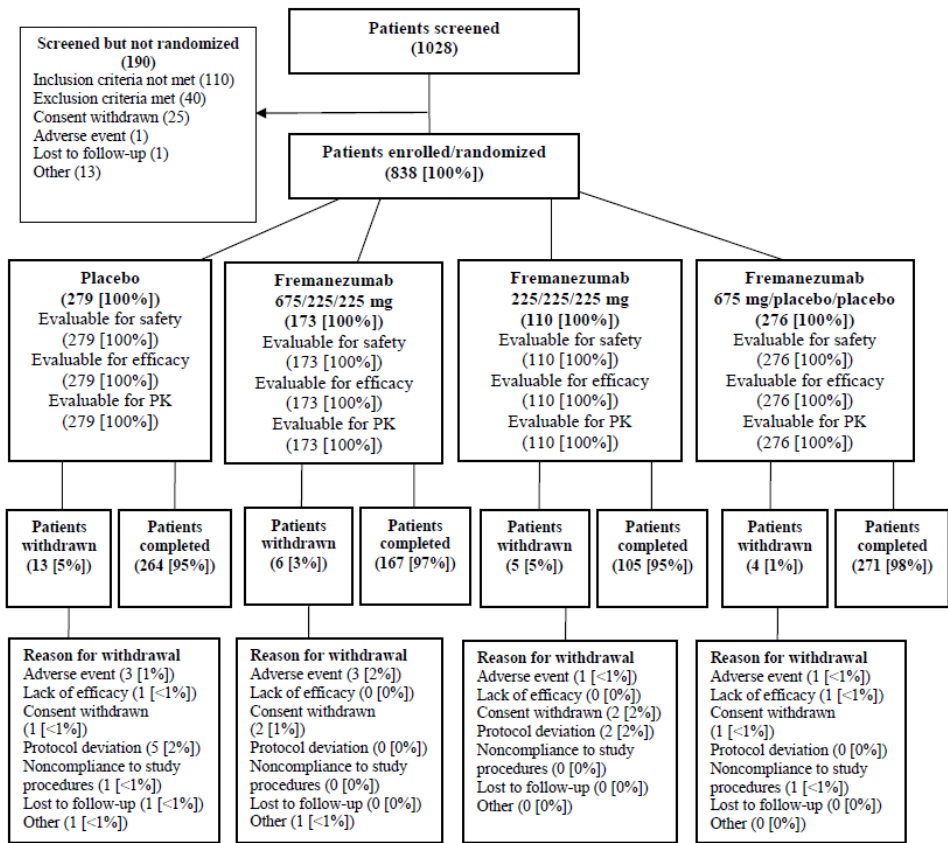


Figura 3 - Fluxo de doentes do ensaio FOCUS (fonte: extraído da referência 2)

Características basais dos doentes

5.3.24. As características basais dos doentes estão representadas na tabela III, e são equilibradas entre os braços do ensaio.

	Placebo (n=279)	Quarterly fremanezumab (n=276)	Monthly fremanezumab (n=283)
Age (years)	46.8 (11.1)	45.8 (11.0)	45.9 (11.1)
Age range			
18–45 years	121 (43%)	125 (45%)	128 (45%)
46–65 years	149 (53%)	144 (52%)	149 (53%)
>65 years	9 (3%)	7 (3%)	6 (2%)
Sex			
Male	46 (16%)	47 (17%)	45 (16%)
Female	233 (84%)	229 (83%)	238 (84%)
Race			
White	262 (94%)	262 (95%)	262 (93%)
Black or African-American	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (1%)
Asian	1 (<1%)	0	3 (1%)
American Indian or Alaska native	0	0	1 (<1%)
Other	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Not reported	13 (5%)	10 (4%)	12 (4%)
Weight (kg)	71.4 (13.7)	70.7 (13.4)	71.0 (13.7)
Height (cm)	167.7 (9.0)	167.7 (8.1)	167.3 (7.7)
Body-mass index (kg/m ²)	25.3 (4.1)	25.1 (4.1)	25.3 (4.3)
Time since initial migraine diagnosis (years)	24.3 (13.6)	24.3 (12.8)	24.0 (13.7)
Migraine classification			
Episodic	112 (40%)	107 (39%)	110 (39%)
Chronic	167 (60%)	169 (61%)	173 (61%)
Migraine preventive medications failed in the past 10 years			
β blockers	160 (57%)	146 (53%)	165 (58%)
Anticonvulsants	186 (67%)	213 (77%)	216 (76%)
Tricyclic antidepressants	137 (49%)	124 (45%)	127 (45%)
Flunarizine	59 (21%)	41 (15%)	45 (16%)
Candesartan	51 (18%)	53 (19%)	46 (16%)
OnabotulinumtoxinA	76 (27%)	75 (27%)	71 (25%)
Valproic acid	83 (30%)	86 (31%)	92 (33%)
Number of previous preventive medication classes failed			
2	142 (51%)	140 (51%)	133 (47%)
3	82 (29%)	85 (31%)	98 (35%)
4	54 (19%)	49 (18%)	50 (18%)
Monthly number of migraine days at baseline	14.3 (6.1)	14.1 (5.6)	14.1 (5.6)
Monthly number of headache days of at least moderate severity at baseline	12.8 (5.9)	12.4 (5.8)	12.7 (5.8)
Monthly days of use of any acute headache medication at baseline	12.3 (6.3)	12.8 (6.2)	12.2 (6.0)
Data are mean (SD) or n (%).			

Tabela 3 - Características basais dos doentes incluídos (fonte: referência 2)

5.3.25. A tabela 4 mostra as razões pelas quais a profilaxia prévia não foi eficaz ou segura.

Therapeutic class Failure reason, n (%)	Placebo (N=279)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=173)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=110)	Fremanezumab 675 mg/placebo/ placebo (N=276)	All fremanezumab (N=559)
Patients receiving preventive migraine medications in the past	279 (100)	173 (100)	110 (100)	276 (100)	559 (100)
Angiotensin II receptor antagonist	51 (18)	31 (18)	17 (15)	55 (20)	103 (18)
Lack of efficacy	36 (13)	23 (13)	13 (12)	42 (15)	78 (14)
Poor tolerability	15 (5)	8 (5)	4 (4)	13 (5)	25 (4)
Other	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)
Anticonvulsants	184 (66)	128 (74)	89 (81)	215 (78)	432 (77)
Lack of efficacy	106 (38)	68 (39)	60 (55)	122 (44)	250 (45)
Poor tolerability	70 (25)	52 (30)	25 (23)	88 (32)	165 (30)
Other	12 (4)	7 (4)	5 (5)	10 (4)	22 (4)
Contraindicated or not suitable for use	1 (<1)	2 (1)	0 (0)	4 (1)	6 (1)
Beta-blockers	159 (57)	102 (59)	64 (58)	148 (54)	314 (56)
Lack of efficacy	102 (37)	65 (38)	43 (39)	91 (33)	199 (36)
Poor tolerability	48 (17)	31 (18)	20 (18)	43 (16)	94 (17)
Other	9 (3)	8 (5)	2 (2)	10 (4)	20 (4)
Contraindicated or not suitable for use	1 (<1)	3 (2)	2 (2)	11 (4)	16 (3)
Calcium channel blockers	58 (21)	27 (16)	20 (18)	40 (14)	87 (16)
Lack of efficacy	40 (14)	18 (10)	15 (14)	29 (11)	62 (11)
Poor tolerability	17 (6)	7 (4)	5 (5)	10 (4)	22 (4)
Other	1 (<1)	2 (1)	0 (0)	1 (<1)	3 (<1)
Contraindicated or not suitable for use	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)
OnabotulinumtoxinA	77 (28)	53 (31)	20 (18)	78 (28)	151 (27)
Lack of efficacy	72 (26)	48 (28)	18 (16)	66 (24)	132 (24)
Poor tolerability	4 (1)	2 (1)	2 (2)	6 (2)	10 (2)
Other	2 (<1)	3 (2)	0 (0)	6 (2)	9 (2)
Contraindicated or not suitable for use	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)
Tricyclics	140 (50)	87 (50)	42 (38)	125 (45)	254 (45)
Lack of efficacy	90 (32)	57 (33)	29 (26)	87 (32)	173 (31)
Poor tolerability	49 (18)	27 (16)	13 (12)	35 (13)	75 (13)
Other	5 (2)	2 (1)	0 (0)	7 (3)	9 (2)
Contraindicated or not suitable for use	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	2 (<1)
Valproic acid	84 (30)	58 (34)	33 (30)	87 (32)	178 (32)
Lack of efficacy	46 (16)	39 (23)	19 (17)	49 (18)	107 (19)
Poor tolerability	26 (9)	17 (10)	7 (6)	18 (7)	42 (8)
Other	6 (2)	1 (<1)	5 (5)	17 (6)	23 (4)
Contraindicated or not suitable for use	6 (2)	2 (1)	3 (3)	6 (2)	11 (2)

Source: [Ad Hoc Summary 2](#).

ITT=intent-to-treat; N=number of patients; n=number of patients with observations.

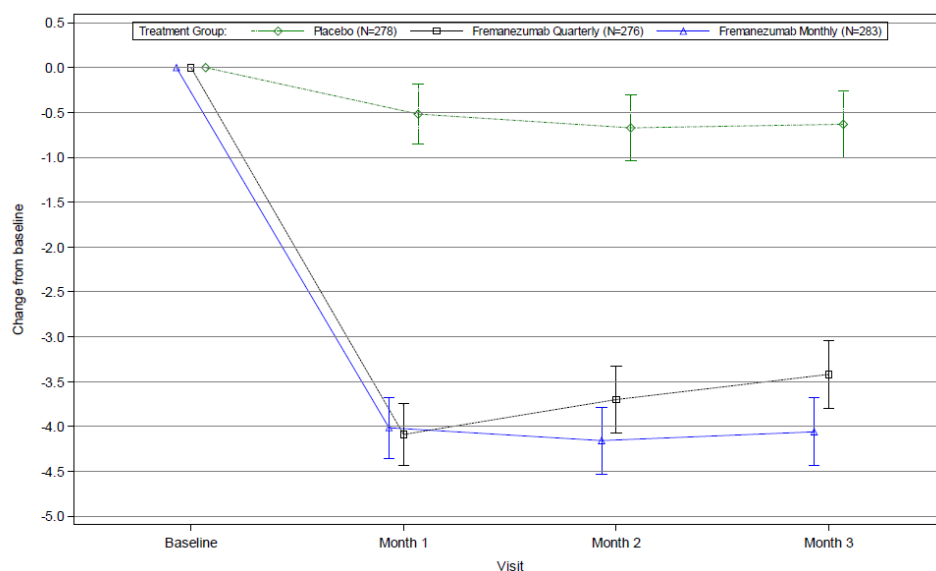
Tabela 4 - Motivos pelos quais a medicação anteriormente utilizada para a enxaqueca não foi eficaz ou segura (fonte: referência 2).

Eficácia

5.3.26. O fremanezumab reduziu de forma significativa o *outcome* primário do estudo, número médio de dias de enxaqueca por mês durante as 12 semanas de período de dupla ocultação, sendo a redução relativamente ao placebo de -3,1 (IC 95% -3,84 a -2,42 dias) na dose trimestral e -3,5 (IC 95% -4,19 a -2,78 dias) na dose mensal.

Category Statistic	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-0.6 (0.34)	-3.7 (0.34)	-4.1 (0.34)
95% CI	(-1.25, 0.07)	(-4.38, -3.05)	(-4.73, -3.41)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-3.1 (0.36)	-3.5 (0.36)
95% CI	-	(-3.84, -2.42)	(-4.19, -2.78)
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-0.4 (0.36)
95% CI	-	-	(-1.06, 0.35)

Tabela 5 - Variação do número médio de dias de enxaqueca por mês durante as 12 semanas de período de dupla ocultação (fonte: referência 2)



Source: Figure 15.1.1, Summary 15.8.1.2.

LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effects model for repeated measures; SE=standard error of the mean.

Figura 4 - Variação do número médio de dias de enxaqueca por mês durante as 12 semanas de período de dupla ocultação (fonte: referência 2)

5.3.27. A tabela 6 mostra a proporção de doentes com pelo menos 50% de redução no número médio de dias de enxaqueca por mês durante as 12 semanas de período de tratamento em dupla ocultação.

Timepoint Responder, n (%)	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
12 weeks after dose 1			
Yes	24 (9)	95 (34)	97 (34)
No	254 (91)	181 (66)	186 (66)
Odds ratio (fremanezumab/placebo)	-	5.84	5.82
95% CI	-	3.57, 9.55	3.56, 9.51
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Month 1			
Yes	28 (10)	105 (38)	101 (36)
No	250 (90)	171 (62)	182 (64)
Odds ratio	-	5.81	5.25
95% CI	-	3.64, 9.27	3.29, 8.37
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Month 2			
Yes	35 (13)	110 (40)	111 (39)
No	243 (87)	166 (60)	172 (61)
Odds ratio	-	4.79	4.66
95% CI	-	3.10, 7.38	3.02, 7.18
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Month 3			
Yes	38 (14)	97 (35)	108 (38)
No	240 (86)	179 (65)	175 (62)
Odds ratio	-	3.60	4.12
95% CI	-	2.34, 5.54	2.69, 6.31
p-value	-	<0.0001	<0.0001

Tabela 6 - Proporção de doentes com pelo menos 50% de redução no número médio de dias de enxaqueca por mês durante as 12 semanas de período de tratamento em dupla ocultação (fonte: referência 2)

5.3.28. A tabela 7 mostra os resultados da diferença média, relativamente ao basal, de dias de enxaqueca de gravidade pelo menos moderada durante as 12 semanas de tratamento duplamente cego.

Category Statistic	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-0.6 (0.33)	-3.9 (0.34)	-4.2 (0.34)
95% CI	(-1.28, 0.03)	(-4.51, -3.19)	(-4.89, -3.58)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-3.2 (0.36)	-3.6 (0.36)
95% CI	-	(-3.93, -2.52)	(-4.30, -2.91)
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-0.4 (0.36)
95% CI	-	-	(-1.08, 0.32)

Tabela 7 - Resultados da diferença média, relativamente ao basal, de dias de enxaqueca de gravidade pelo menos moderada durante as 12 semanas de tratamento duplamente cego (fonte: referência 2)

5.3.29. A tabela 8 mostra os resultados da diferença média, relativamente ao basal, de dias com utilização de qualquer medicamento para tratamento agudo de cefaleias durante as 12 semanas de tratamento duplamente cego.

Category Statistic	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-0.6 (0.32)	-3.7 (0.32)	-3.9 (0.32)
95% CI	(-1.21, 0.04)	(-4.30, -3.03)	(-4.58, -3.32)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-3.1 (0.34)	-3.4 (0.34)
95% CI	-	(-3.75, -2.41)	(-4.03, -2.69)
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-0.3 (0.34)
95% CI	-	-	(-0.96, 0.39)

Tabela 8 - Resultados da diferença média, relativamente ao basal, de dias com utilização de qualquer medicamento para tratamento agudo de cefaleias durante as 12 semanas de tratamento duplamente cego (fonte: referência 2)

5.3.30. A tabela 9 mostra os resultados da diferença média, relativamente ao basal, de dias com náuseas ou vômitos durante as 12 semanas de tratamento duplamente cego.

Category Statistic	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-0.5 (0.27)	-2.5 (0.27)	-2.6 (0.27)
95% CI	(-1.06, -0.01)	(-3.00, -1.94)	(-3.14, -2.08)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-1.9 (0.29)	-2.1 (0.29)
95% CI	-	(-2.50, -1.37)	(-2.64, -1.52)
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-0.1 (0.29)
95% CI	-	-	(-0.71, 0.42)

Tabela 9 - Resultados da diferença média, relativamente ao basal, de dias com náuseas ou vômitos durante as 12 semanas de tratamento duplamente cego (fonte: referência 2)

5.3.31. A tabela 10 mostra os resultados da diferença média, relativamente ao basal, de dias com fotofobia e fonofobia durante as 12 semanas de tratamento duplamente cego.

Category Statistic	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-0.4 (0.32)	-2.6 (0.32)	-3.1 (0.32)
95% CI	(-1.02, 0.24)	(-3.26, -1.99)	(-3.77, -2.51)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-2.2 (0.34)	-2.8 (0.34)
95% CI	-	(-2.91, -1.56)	(-3.42, -2.08)
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-0.5 (0.34)
95% CI	-	-	(-1.19, 0.16)

Tabela 10 - Resultados da diferença média, relativamente ao basal, de dias com fotofobia e fonofobia durante as 12 semanas de tratamento duplamente cego (fonte: referência 2)

5.3.32. A tabela 11 mostra os resultados da diferença média, relativamente ao basal, no score de incapacidade HIT-6, às 4 semanas.

Category Statistic	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-2.2 (0.54)	-5.2 (0.55)	-6.1 (0.54)
95% CI	(-3.31, -1.17)	(-6.29, -4.13)	(-7.12, -4.99)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-3.0 (0.58)	-3.8 (0.58)
95% CI	-	(-4.10, -1.83)	(-4.95, -2.69)
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-0.8 (0.58)
95% CI	-	-	(-1.98, 0.28)

Tabela 11 - Resultados da diferença média, relativamente ao basal, no score de incapacidade HIT-6, às 4 semanas (fonte: referência 2)

5.3.33. A tabela 12 mostra os resultados da diferença média, relativamente ao basal, no score de incapacidade MIDAS, às 4 semanas.

Category Statistic	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-7.0 (3.24)	-19.7 (3.29)	-24.7 (3.24)
95% CI	(-13.39, -0.66)	(-26.19, -13.30)	(-31.09, -18.38)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-12.7 (3.45)	-17.7 (3.43)
95% CI	-	(-19.48, -5.95)	(-24.45, -10.97)
p-value	-	0.0002	<0.0001
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-5.0 (3.43)
95% CI	-	-	(-11.73, 1.75)

Tabela 12 - Resultados da diferença média, relativamente ao basal, no *score* de incapacidade MIDAS, às 4 semanas (fonte: referência 2)

5.3.34. A tabela 13 mostra os resultados da diferença média, relativamente ao basal, no *score* de qualidade de vida EQ-5D-5L, às 4 semanas.

Category Statistic	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Individual treatment group			
LS mean (SE)	1.6 (1.39)	4.7 (1.41)	7.2 (1.39)
95% CI	(-1.08, 4.37)	(1.88, 7.42)	(4.50, 9.95)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	3.0 (1.48)	5.6 (1.47)
95% CI	-	(0.10, 5.91)	(2.69, 8.47)
p-value	-	0.0426	0.0002
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	2.6 (1.47)
95% CI	-	-	(-0.31, 5.46)

Tabela 13 - Resultados da diferença média, relativamente ao basal, no *score* de qualidade de vida EQ-5D-5L, às 4 semanas (fonte: referência 2)

5.3.35. A tabela 14 mostra os resultados da diferença média, relativamente ao basal, no *score* de avaliação do estado de depressão dos doentes PHQ-9, às 4 semanas.

Category Statistic	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-0.7 (0.34)	-1.3 (0.35)	-1.8 (0.34)
95% CI	(-1.37, -0.03)	(-2.01, -0.65)	(-2.42, -1.08)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-0.6 (0.36)	-1.1 (0.36)
95% CI	-	(-1.34, 0.08)	(-1.76, -0.34)
p-value	-	0.0823	0.0037
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-0.4 (0.36)
95% CI	-	-	(-1.13, 0.29)

Tabela 14 - Resultados da diferença média, relativamente ao basal, no *score* de avaliação do estado de depressão dos doentes PHQ-9, às 4 semanas (fonte: referência 2)

5.3.36. A tabela 15 mostra os resultados da diferença média, relativamente ao basal, na avaliação da incapacidade e perda de produtividade para o trabalho dos doentes através do questionário WPAI, às 4 semanas.

Domain Category Statistic	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Percent work item missed due to health			
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-0.5 (2.17)	-4.7 (2.16)	-5.3 (2.11)
95% CI	(-4.72, 3.80)	(-8.96, -0.49)	(-9.47, -1.19)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-4.3 (2.24)	-4.9 (2.24)
95% CI	-	(-8.67, 0.15)	(-9.26, -0.47)
p-value	-	0.0584	0.0302
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-0.6 (2.22)
95% CI	-	-	(-4.96, 3.75)
Percent impairment while working due to health			
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-7.0 (2.35)	-13.9 (2.32)	-15.2 (2.27)
95% CI	(-11.58, -2.34)	(-18.46, -9.32)	(-19.70, -10.80)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-6.9 (2.43)	-8.3 (2.43)
95% CI	-	(-11.71, -2.15)	(-13.06, -3.52)
p-value	-	0.0046	0.0007
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-1.4 (2.39)
95% CI	-	-	(-6.05, 3.33)

Percent overall work impairment due to health			
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-6.4 (2.65)	-14.3 (2.62)	-16.2 (2.55)
95% CI	(-11.59, -1.18)	(-19.46, -9.16)	(-21.23, -11.19)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-7.9 (2.74)	-9.8 (2.74)
95% CI	-	(-13.32, -2.53)	(-15.21, -4.45)
p-value	-	0.0040	0.0004
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-1.9 (2.69)
95% CI	-	-	(-7.20, 3.39)
Percent activity impairment due to health			
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-5.1 (1.90)	-13.7 (1.92)	-16.0 (1.90)
95% CI	(-8.83, -1.38)	(-17.52, -9.97)	(-19.69, -12.24)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-8.6 (2.02)	-10.9 (2.01)
95% CI	-	(-12.60, -4.68)	(-14.80, -6.91)
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-2.2 (2.01)
95% CI	-	-	(-6.17, 1.72)

Tabela 15 - Resultados da diferença média, relativamente ao basal, na avaliação da incapacidade e perda de produtividade para o trabalho dos doentes através do questionário WPAl, às 4 semanas (fonte: referência 2)

Segurança

Eventos adversos

5.3.37. A incidência de eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos levando a descontinuação foram semelhantes em ambas as dosagens do fremanezumab quando comparadas com o placebo. Os eventos adversos mais comuns em todos os grupos foram o eritema e induração no local da injeção e nasofaringite. Não foram reportados casos de hipersensibilidade ou anafilaxia. Não foram reportadas mortes.

5.3.38. A tabela 16 mostra um resumo dos *outcomes* de segurança do estudo no período duplamente cego.

Adverse event category, n (%)	Number (%) of patients				
	Placebo (N=277)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/placebo/placebo (N=276)	All fremanezumab (N=561)
Any AE	134 (48)	85 (49)	44 (40)	151 (55)	280 (50)
Any SAE	4 (1)	3 (2)	1 (<1)	2 (<1)	6 (1)
Treatment-related AEs	55 (20)	37 (21)	18 (16)	57 (21)	112 (20)
Protocol-defined AE of special interest	2 (<1)	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	6 (1)
Deaths	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AEs leading to withdrawal from study	3 (1)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)	5 (<1)

Tabela 16 - *Outcomes* de segurança (fonte: referência 2)

5.3.39. A tabela 17 mostra os eventos adversos mais comuns no estudo.

MedDRA system organ class MedDRA preferred term, n (%)	Number (%) of patients				
	Placebo (N=277)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/placebo/placebo (N=276)	All fremanezumab (N=561)
Patients with at least 1 AE	134 (48)	85 (49)	44 (40)	151 (55)	280 (50)
Gastrointestinal disorders	26 (9)	7 (4)	5 (5)	28 (10)	40 (7)
Diarhoea	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	7 (3)	9 (2)
Nausea	6 (2)	0 (0)	2 (2)	4 (1)	6 (1)
Abdominal pain	5 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	3 (<1)
General disorders and administration site conditions	45 (16)	35 (20)	12 (11)	45 (16)	92 (16)
Injection site erythema	15 (5)	12 (7)	4 (4)	19 (7)	35 (6)
Injection site induration	12 (4)	10 (6)	3 (3)	12 (4)	25 (4)
Injection site pain	8 (3)	6 (3)	3 (3)	11 (4)	20 (4)
Fatigue	3 (1)	6 (3)	3 (3)	9 (3)	18 (3)
Infections and infestations	44 (16)	23 (13)	15 (14)	36 (13)	74 (13)
Nasopharyngitis	11 (4)	6 (3)	1 (<1)	13 (5)	20 (4)
Upper respiratory tract infection	3 (1)	5 (3)	4 (4)	4 (1)	13 (2)
Gastroenteritis	7 (3)	3 (2)	0 (0)	3 (1)	6 (1)
Urinary tract infection	5 (2)	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	6 (1)
Cystitis	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	15 (5)	13 (7)	8 (7)	25 (9)	46 (8)
Back pain	5 (2)	1 (<1)	1 (<1)	5 (2)	7 (1)
Nervous system disorders	26 (9)	7 (4)	7 (6)	16 (6)	30 (5)
Dizziness	3 (1)	2 (1)	2 (2)	5 (2)	9 (2)
Migraine	9 (3)	1 (<1)	2 (2)	2 (<1)	5 (<1)
Paraesthesia	5 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)
Psychiatric disorders	5 (2)	7 (4)	7 (6)	11 (4)	25 (4)
Insomnia	2 (<1)	3 (2)	4 (4)	6 (2)	13 (2)

Tabela 17 - Eventos adversos mais comuns (fonte: referência 2)

5.3.40. A tabela 18 mostra os eventos adversos relacionados com o local da administração.

MedDRA system organ class MedDRA preferred term	Number (%) of patients			
	Placebo (N=277)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/ placebo/placebo (N=276)
Number of patients with at least 1 treatment-related AE, n (%)	55 (20)	37 (21)	18 (16)	57 (21)
General disorders and administration site conditions	36 (13)	26 (15)	10 (9)	40 (14)
Injection site erythema	15 (5)	12 (7)	4 (4)	19 (7)
Injection site induration	12 (4)	10 (6)	2 (2)	12 (4)

Tabela 18 - Eventos adversos relacionados com o local da administração (fonte: referência 2)

- Análise *post hoc* em doentes com falência de ≥ 3 terapêuticas prévias realizada pelo titular³

5.3.41. A empresa realizou uma análise *post hoc* para poder corresponder ao PICO elaborado pelo INFARMED.

5.3.42. Foram incluídos 137 doentes tratados com placebo, 135 com fremanezumab trimestral e 148 com fremanezumab mensal.

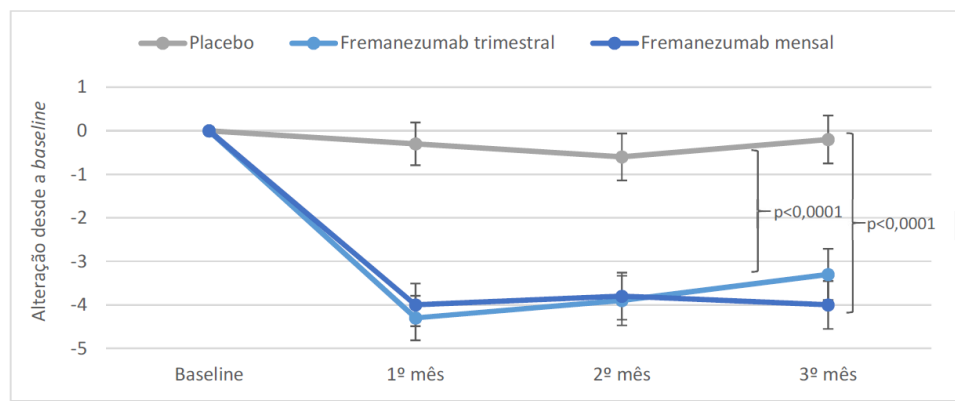
Resultados de eficácia

5.3.43. O *outcome* primário do estudo da variação da média do número de dias em cada mês com enxaqueca, avaliado após o período de dupla ocultação, em comparação com o basal, foi significativamente menor com o fremanezumab mensal -3,5 (IC 95% -4,62 a -2,38 dias), e com o fremanezumab trimestral -3,6 (IC 95% -4,70 a -2,56 dias).

	Placebo (N=137)	Fremanezumab trimestral (N=135)	Fremanezumab mensal (N=148)
Grupo de tratamento individual			
Diferença vs. <i>baseline</i>			
Média dos mínimos quadrados (DP)	-0,3 (0,48)	-3,8 (0,50)	-4,0 (0,48)
IC 95%	(-1,28; 0,61)	(-4,8; -2,84)	(-4,91; -3,02)
Diferença vs. placebo			
Média dos mínimos quadrados (DP)		-3,5 (0,57)	-3,6 (0,54)
IC 95%		(-4,62; -2,38)	(-4,70; -2,56)
<i>p-value</i>		<0,0001	<0,0001

mITT: *modified intent-to-treat* | ANCOVA: análise de covariância | DP: desvio padrão | IC 95%: intervalo de confiança a 95%

Tabela 19 - Variação do número médio de dias de enxaqueca por mês durante o período de dupla ocultação (fonte: referência 3)



MMRM: medições repetidas de efeitos mistos | mITT: *modified intent-to-treat*

Figura 5 - Variação do número médio de dias de enxaqueca por mês durante o período de dupla ocultação (fonte: referência 3)

5.3.44. A proporção de doentes com uma redução de, pelo menos, 50% no número médio de dias de enxaqueca por mês, durante o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação foi maior com o fremanezumab. Os OR foram de 7,72 (IC 95% 3,40 a 17,52) e 7,12 (IC95% 3,17 a 16,00) para as comparações entre os grupos tratados com fremanezumab trimestral e fremanezumab mensal versus placebo, respetivamente.

		Placebo (N=137)	Fremanezumab trimestral (N=135)	Fremanezumab mensal (N=148)
12 semanas após 1ª dose	Respondedores, n (%)	8 (6)	40 (30)	43 (29)
	OR (fremanezumab/placebo)		7,72	7,12
	IC 95%		3,40; 17,52	3,17; 16,00
	p-value		<0,0001	<0,0001

mITT: *modified intent-to-treat* | OR: *Odds ratio* | IC 95%: intervalo de confiança a 95%

Nota: os doentes que descontinuaram precocemente o tratamento foram considerados não respondedores

Tabela 20 - Proporção de doentes com uma redução de, pelo menos, 50% no número médio de dias de enxaqueca por mês, durante o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação (fonte: referência 3)

5.3.45. A variação média do número de dias com utilização de terapêuticas para o tratamento agudo da cefaleia no período de dupla ocultação foi superior nos grupos do fremanezumab trimestral com uma redução de 3,5 dias (IC 95% -4,47 a -2,44) e do fremanezumab mensal com uma redução de 3,7 dias (IC 95% -4,64 a -2,70).

	Placebo (N=137)	Fremanezumab trimestral (N=135)	Fremanezumab mensal (N=148)
Grupo de tratamento individual			
Diferença vs. <i>baseline</i>			
Média dos mínimos quadrados (DP)	- 0,2 (0,43)	-3,6 (0,45)	-3,9 (0,44)
IC 95%	(-1,04; 0,67)	(-4,53; -2,75)	(-4,71; -2,99)
Diferença vs. placebo			
Média dos mínimos quadrados (DP)		-3,5 (0,51)	-3,7 (0,49)
IC 95%		(-4,47; -2,44)	(-4,64; -2,70)
<i>p-value</i>		<0,0001	<0,0001
mITT: <i>modified intent-to-treat</i> ANCOVA: análise de covariância DP: desvio padrão IC 95%: intervalo de confiança a 95%			

Tabela 21I - Variação média do número de dias com utilização de terapêuticas para o tratamento agudo da cefaleia no período de dupla ocultação (fonte: referência 3)

5.3.46. A variação média do número de dias com enxaqueca de intensidade moderada a severa no período de dupla ocultação foi superior nos grupos do fremanezumab trimestral com uma redução de 3,8 dias (IC 95% -5,05 a -2,54), e do fremanezumab mensal com uma redução de 3,8 dias (IC 95% -5,05 a -2,53).

	Placebo (N=137)	Fremanezumab trimestral (N=135)	Fremanezumab mensal (N=148)
Grupo de tratamento individual			
Diferença vs. <i>baseline</i>			
Média dos mínimos quadrados (DP)	-0,3 (5,27)	-4,1 (5,26)	-4,1 (5,57)
IC 95%	(-1,19; 0,59)	(-4,99; -3,20)	(-4,99; -3,18)
Diferença vs. placebo			
Média dos mínimos quadrados		-3,8	-3,8
IC 95%		(-5,05; -2,54)	(-5,05; -2,53)
<i>p-value</i>		<0,0001	<0,0001
mITT: <i>modified intent-to-treat</i> ANCOVA: análise de covariância DP: desvio padrão IC 95%: intervalo de confiança a 95%			

Tabela 22 - Variação média do número de dias com enxaqueca de intensidade moderada a severa no período de dupla ocultação (fonte: referência 3)

5.3.47. A variação média do número de horas com enxaqueca de intensidade moderada a severa no período de dupla ocultação foi superior nos grupos do fremanezumab trimestral com uma redução de 18,4 dias (IC 95% -31,07 a -5,64) e do fremanezumab mensal com uma redução de 19,6 dias (IC 95% -32,7 a -7,08).

	Placebo (N=137)	Fremanezumab trimestral (N=135)	Fremanezumab mensal (N=148)
Grupo de tratamento individual			
Diferença vs. <i>baseline</i>			
Média dos mínimos quadrados (DP)	-1,04 (52,94)	-19,4 (54,07)	-20,6 (54,65)
IC 95%	(-9,98; 7,91)	(-28,60; -10,19)	(-29,49; -11,73)
Diferença vs. Placebo			
Média dos mínimos quadrados		-18,4	-19,6
IC 95%		(-31,07; -5,64)	(-32,07; -7,08)
<i>p-value</i>		0,005	0,0024
mITT: <i>modified intent-to-treat</i> ANCOVA: análise de covariância DP: desvio padrão IC 95%: intervalo de confiança a 95%			

Tabela 23 - Variação média do número de horas com enxaqueca de intensidade moderada a severa no período de dupla ocultação (fonte: referência 3)

5.3.48. A avaliação da incapacidade causada pela enxaqueca através das escalas HIT-6 e MIDAS demonstrou uma redução significativa nas 2 escalas, na comparação do fremanezumab trimestral ou mensal com o placebo.

	Placebo (N=137)	Fremanezumab trimestral (N=135)	Fremanezumab mensal (N=148)
Pontuação HIT-6			
Grupo de tratamento individual			
Diferença vs. <i>baseline</i>			
Média dos mínimos quadrados (DP)	-1,8 (0,70)	-5,3 (0,74)	-6,2 (0,70)
IC 95%	(-3,19; -0,42)	(-6,78; -3,88)	(-7,58; -4,81)
Diferença vs. placebo			
Média dos mínimos quadrados (DP)		-3,5 (0,83)	-4,4 (0,79)
IC 95%		(-5,15; -1,89)	(-5,95; -2,82)
<i>p-value</i>		<0,0001	<0,0001
Pontuação MIDAS			
Grupo de tratamento individual			
Diferença vs. <i>baseline</i>			
Média dos mínimos quadrados (DP)	-4,0 (4,82)	-21,9 (5,05)	-25,3 (4,79)
IC 95%	(-13,52; 5,45)	(-31,85; -12,02)	(-34,67; -15,85)
Diferença vs. placebo			
Média dos mínimos quadrados (DP)		-17,9 (5,63)	-21,2 (5,41)
IC 95%		(-28,98; -6,83)	(-31,86; -10,60)
<i>p-value</i>		0,0016	0,0001
mITT: <i>modified intent-to-treat</i> ANCOVA: análise de covariância DP: desvio padrão IC 95%: intervalo de confiança a 95% HIT-6: <i>Six-Item Headache Impact Test</i> MIDAS: <i>Migraine Disability Assessment</i>			

Tabela 24 - Avaliação da incapacidade causada pela enxaqueca através das escalas HIT-6 e MIDAS (fonte: referência 3)

5.3.49. A variação média do número de dias com náuseas e vômitos por mês no período de dupla ocultação foi superior nos grupos do fremanezumab trimestral com uma redução de 2,8 dias (IC 95% -3,78 a -1,78), e do fremanezumab mensal com uma redução de 2,7 dias (IC 95% -3,65 a -1,74).

5.3.50. A variação média do número de dias com fotofobia ou fonofobia por mês no período de dupla ocultação foi superior nos grupos do fremanezumab trimestral com uma redução de 2,8 dias (IC 95% -3,94 a -1,74) e do fremanezumab mensal com uma redução de 3,0 dias (IC 95% -4,04 a -1,93).

	Placebo (N=137)	Fremanezumab trimestral (N=135)	Fremanezumab mensal (N=148)
Número médio de dias por mês com náuseas e vômitos			
Grupo de tratamento individual			
Diferença vs. <i>baseline</i>			
Média dos mínimos quadrados (DP)	-0,3 (0,43)	-3,1 (0,45)	-3,0 (0,43)
IC 95%	(-1,15; 0,54)	(-3,96; -2,21)	(-3,85; -2,16)
Diferença vs. placebo			
Média dos mínimos quadrados (DP)		-2,8 (0,51)	-2,7 (0,49)
IC 95%		(-3,78; -1,78)	(-3,65; -1,74)
<i>p-value</i>		<0,0001	<0,0001
Número médio de dias por mês com fotofobia e fonofobia			
Grupo de tratamento individual			
Diferença vs. <i>baseline</i>			
Média dos mínimos quadrados (DP)	-0,3 (0,47)	-3,1 (0,49)	-3,2 (0,48)
IC 95%	(-1,19; 0,67)	(-4,06; -2,13)	(-4,18; -2,31)
Diferença vs. placebo			
Média dos mínimos quadrados (DP)		-2,8 (0,56)	-3,0 (0,54)
IC 95%		(-3,94; -1,74)	(-4,04; -1,93)
<i>p-value</i>		<0,0001	<0,0001

mITT: *modified intent-to-treat* | ANCOVA: análise de covariância | DP: desvio padrão | IC 95%: intervalo de confiança a 95%

Tabela 25 - Variação média do número de dias com náuseas e vômitos ou com fotofobia e/ou fonofobia por mês no período de dupla ocultação (fonte: referência 3)

5.3.51. A avaliação da qualidade de vida através da escala MSQoL demonstrou uma melhoria significativa, na comparação do fremanezumab trimestral ou mensal com o placebo.

	Placebo (N=137)	Fremanezumab trimestral (N=135)	Fremanezumab mensal (N=148)
Restrição da função			
Grupo de tratamento individual			
Diferença vs. <i>baseline</i>			
Média dos mínimos quadrados (DP)	7,0 (2,08)	18,1 (2,19)	18,7 (2,09)
IC 95%	(2,93; 11,12)	(13,76; 22,37)	(14,65; 22,85)
Diferença vs. placebo			
Média dos mínimos quadrados (DP)		11,0 (2,45)	11,7 (2,35)
IC 95%		(6,22; 15,86)	(7,10; 16,35)
p-value		<0,0001	<0,0001
Prevenção da função			
Grupo de tratamento individual			
Diferença vs. <i>baseline</i>			
Média dos mínimos quadrados (DP)	5,8 (1,95)	13,8 (2,05)	15,4 (1,95)
IC 95%	(1,93; 9,60)	(9,81; 17,87)	(11,59; 19,25)
Diferença vs. placebo			
Média dos mínimos quadrados (DP)		8,1 (2,30)	9,7 (2,20)
IC 95%		(3,56; 12,59)	(5,33; 13,98)
p-value		0,0005	<0,0001
Função emocional			
Grupo de tratamento individual			
Diferença vs. <i>baseline</i>			
Média dos mínimos quadrados (DP)	4,3 (2,45)	15,0 (2,57)	15,6 (2,45)
IC 95%	(-0,52; 9,11)	(9,95; 20,06)	(10,80; 20,43)
Diferença vs. placebo			
Média dos mínimos quadrados (DP)		10,7 (2,88)	11,3 (2,77)
IC 95%		(5,04; 16,38)	(5,86; 16,77)
p-value		0,0002	<0,0001

mITT: *modified intent-to-treat* | ANCOVA: análise de covariância | DP: desvio padrão | IC 95%: intervalo de confiança a 95% | MSQoL: *Migraine-Specific Quality of Life*

Tabela 26 - Avaliação da qualidade de vida através da escala MSQoL (fonte: referência 3)

Outcomes de Segurança

5.3.52. A taxa de eventos adversos foi sobreponível à da população global do estudo, com 53,7% no grupo placebo, 57,0% no grupo do fremanezumab trimestral (RR 1,06 (IC 95% 0,86 a 1,32, p=0,59) e 51,0% no grupo do fremanezumab mensal (RR 0,95 (IC 95% 0,76 a 1,19, p=0,66).

5.3.53. A tabela 27 mostra os principais eventos adversos no subgrupo de doentes com falência de 3 ou mais terapêuticas prévias para a profilaxia da enxaqueca.

	Placebo (n= <u>136</u>) N (%)	Fremanezumab quarterly (n= <u>135</u>) N (%)	Fremanezumab monthly (n= <u>149</u>) N (%)
General disorders and administration site conditions			
Injection site erythema	<u>7 (5.1)</u>	<u>10 (7.4)</u>	<u>10 (6.7)</u>
Injection site induration	<u>7 (5.1)</u>	<u>8 (5.9)</u>	<u>6 (4.0)</u>
Injection site pain	<u>4 (2.9)</u>	<u>6 (4.4)</u>	<u>6 (4.0)</u>
Fatigue	<u>3 (2.2)</u>	<u>4 (3.0)</u>	<u>5 (3.4)</u>
Injection site bruising	<u>1 (0.7)</u>	<u>2 (1.5)</u>	<u>4 (2.7)</u>
Influenza like illness	<u>3 (2.2)</u>	<u>1 (0.7)</u>	<u>1 (0.7)</u>
Injection site pruritis	<u>1 (0.7)</u>	<u>3 (2.2)</u>	<u>3 (2.0)</u>
Injection site rash	<u>2 (1.5)</u>	<u>3 (2.2)</u>	<u>3 (2.0)</u>
Injection site paraesthesia	<u>2 (1.5)</u>	<u>3 (2.2)</u>	<u>1 (0.7)</u>
Asthenia	<u>1 (0.7)</u>	<u>3 (2.2)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Injection site warmth	<u>0 (0.0)</u>	<u>1 (0.7)</u>	<u>3 (2.0)</u>
Infections and infestations			
Nasopharyngitis	<u>5 (3.7)</u>	<u>9 (6.7)</u>	<u>4 (2.7)</u>
Gastroenteritis	<u>4 (2.9)</u>	<u>3 (2.2)</u>	<u>2 (1.3)</u>
Sinusitis	<u>3 (2.2)</u>	<u>0 (0.0)</u>	<u>2 (1.3)</u>
Urinary tract infection	<u>3 (2.2)</u>	<u>0 (0.0)</u>	<u>1 (0.7)</u>
Upper respiratory tract infection	<u>2 (1.5)</u>	<u>3 (2.2)</u>	<u>2 (1.3)</u>
Psychiatric disorders			
Insomnia	<u>1 (0.7)</u>	<u>5 (3.7)</u>	<u>3 (2.0)</u>
Nervous system disorders			
Migraine	<u>6 (4.4)</u>	<u>1 (0.7)</u>	<u>3 (2.0)</u>
Dizziness	<u>2 (1.5)</u>	<u>3 (2.2)</u>	<u>2 (1.3)</u>
Gastrointestinal disorders			
Nausea	<u>5 (3.7)</u>	<u>3 (2.2)</u>	<u>1 (0.7)</u>
Diarrhoea	<u>3 (2.2)</u>	<u>5 (3.7)</u>	<u>2 (1.3)</u>
Constipation	<u>1 (0.7)</u>	<u>4 (3.0)</u>	<u>1 (0.7)</u>
Abdominal pain	<u>3 (2.2)</u>	<u>3 (2.2)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Abdominal pain upper	<u>0 (0.0)</u>	<u>3 (2.2)</u>	<u>1 (0.7)</u>
Investigations			
Weight increased	<u>1 (0.7)</u>	<u>3 (2.2)</u>	<u>1 (0.7)</u>
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Back pain	<u>2 (1.5)</u>	<u>4 (3.0)</u>	<u>2 (1.3)</u>
Neck pain	<u>0 (0.0)</u>	<u>2 (1.5)</u>	<u>3 (2.0)</u>
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash	<u>0 (0.0)</u>	<u>0 (0.0)</u>	<u>3 (2.0)</u>

Tabela 27 - Eventos adversos no subgrupo de doentes com falência de 3 ou mais terapêuticas prévias para a profilaxia da enxaqueca (fonte: referência 3)

- Análise *post hoc* em doentes com falência de ≥ 3 terapêuticas prévias, incluindo beta-bloqueantes, tricíclicos e anti convulsivantes, realizada pelo titular³

5.3.54. Para poder responder à solicitação específica da CATS, a empresa submeteu uma nova análise post-hoc em que reanalisou os resultados do estudo FOCUS, tendo identificado 118 doentes que haviam falhado especificamente e cumulativamente as 3 classes terapêuticas especificadas (anticonvulsivantes, β -bloqueantes e antidepressivos tricíclicos). Destes 118 doentes, 41 foram tratados com placebo e 77 com fremanezumab mensal ou trimestral, no período do estudo de 12 semanas em dupla ocultação.

5.3.55. Os resultados observados nesta subpopulação para as diferentes medidas de eficácia e segurança avaliadas no estudo FOCUS foram sobreponíveis, em termos de magnitude de efeito e significância estatística, aos reportados para a subpopulação de doentes adultos com três ou mais falências terapêuticas prévias (a qualquer classe farmacoterapêutica).

Principais <i>endpoints</i> de eficácia	Fremanezumab versus Placebo
Alteração desde a linha de base no nº médio de dias de enxaqueca por mês, média dos mínimos quadrados (IC 95%)	-3,4 (-5,43; -1,43)
Proporção de doentes com redução $\geq 50\%$ no nº médio de dias de enxaqueca por mês, <i>odds ratio</i> (IC 95%)	6,02 (1,66; 21,90)
Alteração desde a linha de base no nº médio de dias por mês de utilização de medicamentos para o tratamento agudo da cefaleia, média dos mínimos quadrados (IC 95%)	-3,6 (-5,43; -1,75)
Alteração desde a linha de base no nº médio de dias por mês de cefaleia pelo menos moderada, média dos mínimos quadrados (IC 95%)	-4,1 (-6,04; -2,08)
Alteração desde a linha de base no nº médio de horas por mês de cefaleia pelo menos moderada, média dos mínimos quadrados (IC 95%)	-26,8 (-41,80; -11,85)
Alteração desde a linha de base no número médio de dias por mês com náuseas ou vômitos, média dos mínimos quadrados (IC 95%)	-3,9 (-5,63; -2,13)
Alteração desde a linha de base no número médio de dias por mês com fotofobia e fonofobia, média dos mínimos quadrados (IC 95%)	-3,5 (-5,31; -1,66)
Alteração desde a linha de base das pontuações no instrumento HIT-6 às 4 semanas após a 3ª dose de medicamento experimental	-3,9 (-6,21; -1,68)
Alteração desde a linha de base das pontuações no instrumento MIDAS às 4 semanas após a 3ª dose de medicamento experimental	-28,0 (-45,32; -10,63)

Tabela 28 - Resultados na subpopulação de doentes do estudo FOCUS com falência a anticonvulsivantes, β -bloqueantes e antidepressivos tricíclicos (fonte: adenda a referência 2)

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Os resultados referem-se ao subgrupo de doentes com falência a ≥ 3 terapêuticas prévias.

Resultados de eficácia e efetividade comparadas:

- **Redução da intensidade das crises**
 - A variação média do número de dias com enxaqueca de intensidade moderada a grave no período de dupla ocultação foi superior nos grupos do fremanezumab trimestral com uma redução de 3,8 dias (IC 95% -5,05 a -2,54), e do fremanezumab mensal com uma redução de 3,8 dias (IC 95% -5,05 a -2,53).
 - Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do fremanezumab para o *outcome* redução da intensidade das crises.
- **Redução da frequência das crises**
 - Não existem dados disponíveis para avaliar este *outcome*.
- **Redução do número de dias de enxaqueca por mês**
 - O *outcome* primário do estudo da variação da média do número de dias em cada mês com enxaqueca, avaliado após o período de dupla ocultação, em comparação com o basal, foi significativamente menor com o fremanezumab mensal -3,5 (IC 95% -4,62 a -2,38 dias), e com o fremanezumab trimestral -3,6 (IC 95% -4,70 a -2,56 dia).
 - Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do fremanezumab para o *outcome* redução do número de dias de enxaqueca por mês.
- **Taxa de respondedores**
 - A proporção de doentes com uma redução de, pelo menos, 50% no número médio de dias de enxaqueca por mês, durante o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação foi maior com o fremanezumab. Os OR foram de 7,72 (IC 95% 3,40 a 17,52) e 7,12 (IC95% 3,17 a 16,00) para as comparações entre os grupos tratados com fremanezumab trimestral e fremanezumab mensal versus placebo, respetivamente.
 - Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do fremanezumab para o *outcome* taxa de respondedores.

- **Redução da medicação antimigranosa concomitante aguda**
 - A variação média do número de dias com utilização de terapêuticas para o tratamento agudo da cefaleia no período de dupla ocultação foi superior nos grupos do fremanezumab trimestral com uma redução de 3,5 dias (IC 95% -4,47 a -2,44), e do fremanezumab mensal com uma redução de 3,7 dias (IC 95% -4,64 a -2,70).
 - Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do fremanezumab para o *outcome* redução da medicação antimigranosa concomitante aguda.
- **Redução da medicação antimigranosa concomitante crônica**
 - Não existem dados disponíveis para avaliar este *outcome*.
- **Variação do score funcional da enxaqueca**
 - A avaliação da incapacidade causada pela enxaqueca através das escalas HIT-6 e MIDAS demonstrou uma redução significativa nas 2 escalas, na comparação do fremanezumab trimestral ou mensal com o placebo.
 - Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do fremanezumab para o *outcome* variação do score funcional da enxaqueca.
- **Qualidade de vida**
 - A avaliação da qualidade de vida através da escala MSQoL demonstrou uma melhoria significativa, na comparação do fremanezumab trimestral ou mensal com o placebo.
 - Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do fremanezumab para o *outcome* qualidade de vida.

Resultados de segurança comparada:

- **Mortalidade**
 - Não ocorreram mortes durante o estudo.
 - Assim, não existe evidência de dano adicional do fremanezumab no *outcome* mortalidade.
- **Eventos adversos**
 - Não existiu diferença significativa da taxa de eventos adversos nos grupos do estudo.

- Assim, não existe evidência de dano adicional do fremanezumab no *outcome* eventos adversos.
- **Eventos adversos graves**
 - Não existiu diferença significativa da taxa de eventos adversos graves nos grupos do estudo.
 - Assim, não existe evidência de dano adicional do fremanezumab no *outcome* eventos adversos graves.
- **Eventos adversos que levaram à suspensão do tratamento**
 - Não existiu diferença significativa da taxa de eventos adversos que levaram à suspensão do tratamento nos grupos do estudo.
 - Assim, não existe evidência de dano adicional do fremanezumab no *outcome* eventos adversos que levaram à suspensão do tratamento.

7. Qualidade da evidência submetida

7.1. O risco de viés do ensaio FOCUS² foi considerado como baixo, através do uso da *Cochrane's Risk of bias tool*.

7.2. A qualidade da evidência foi classificada através da metodologia GRADE como moderada para os *outcomes* de eficácia e baixa para os *outcomes* de segurança.

Randomisation	Allocation concealment	Blinding	Atrition bias	Selective Reporting	Others
Low	Low	Low	Low	Low	

Tabela 29 - Avaliação do risco de viés do ensaio FOCUS de acordo com a *Cochrane's Risk of bias tool*

<i>Outcomes</i>	Risco de viés	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
Redução da intensidade das crises	Baixo	Sim ^a	Não	NA	Moderada	crítico	1 RCT
Redução do número de dias de enxaqueca por mês	Baixo	Sim ^a	Não	NA	Moderada	crítico	1 RCT
Proporção de respondedores	Baixo	Sim ^a	Não	NA	Moderada	crítico	1 RCT
Redução medicação antimigranosa concomitante	Baixo	Sim ^a	Não	NA	Moderada	crítico	1 RCT
Melhoria score funcional enxaqueca	Baixo	Sim ^a	Não	NA	Moderada	crítico	1 RCT
Qualidade de vida	Baixo	Sim ^a	Não	NA	Moderada	crítico	1 RCT
Eventos adversos graves	Baixo	Sim ^a	Sim ^b	NA	Baixa	crítico	1 RCT
Interrupção por efeitos adversos	Baixo	Sim ^a	Sim ^b	NA	Baixa	crítico	1 RCT

Tabela 30 - Avaliação da qualidade da evidência segundo a metodologia GRADE. a- análise de subgrupos de um ensaio; b- reduzidos nºs de eventos

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

8.1. Analisou-se o benefício adicional do fremanezumab na indicação ‘tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês e que tenham tido três ou mais falências terapêuticas prévias’.

8.2. Considerou-se que o estudo relevante para a avaliação é o ensaio FOCUS² e a análise do subgrupo de doentes com ≥ 3 falências terapêuticas³.

Conclusões

8.3. O ensaio FOCUS e respetiva análise do subgrupo com ≥ 3 falências terapêuticas demonstrou superioridade do fremanezumab face a placebo.

8.4. Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

8.4.1. Estudo FOCUS, de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplamente cego, paralelo, controlado com placebo, com um período aberto, para avaliar a eficácia e a segurança do fremanezumab para o tratamento profilático da enxaqueca em doentes com resposta inadequada a tratamento preventivos prévios.

8.4.2. Foi efetuada uma análise para o subgrupo de doentes com três ou mais falências terapêuticas prévias, tendo o fremanezumab apresentado dados indicativos de valor terapêutico acrescentado nos outcomes redução da intensidade das crises, redução do número de dias de enxaqueca por mês, taxa de respondedores, redução da medicação antimigranosa concomitante aguda, variação do score funcional da enxaqueca e qualidade de vida. Não existem dados relativos à variação da frequência das crises e variação da medicação antimigranosa concomitante crónica.

8.4.3. Não foram identificados problemas significativos de segurança com a utilização de fremanezumab no estudo.

9. Valor terapêutico acrescentado

9.1. Analisou-se o benefício adicional do fremanezumab na indicação ‘tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês e que tenham tido três ou mais falências terapêuticas prévias’.

9.2. Considerou-se que o estudo relevante para a avaliação é o ensaio FOCUS² e a análise do subgrupo de doentes com ≥ 3 falências terapêuticas³.

9.3. O ensaio FOCUS e respetiva análise do subgrupo com ≥ 3 falências terapêuticas demonstrou valor terapêutico acrescentado não quantificável do fremanezumab face a placebo.

9.4. Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

9.4.1. Estudo FOCUS, de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplamente cego, paralelo, controlado com placebo, com um período aberto, para avaliar a eficácia e a segurança do fremanezumab para o tratamento profilático da enxaqueca em doentes com resposta inadequada a tratamento preventivos prévios.

9.4.2. Foi efetuada uma análise para o subgrupo de doentes com três ou mais falências terapêuticas prévias, tendo o fremanezumab apresentado dados indicativos de valor terapêutico acrescentado nos outcomes redução da intensidade das crises, redução do número de dias de enxaqueca por mês, taxa de respondedores, redução da medicação antimigranosa concomitante aguda, variação do score funcional da enxaqueca e qualidade de vida. Não existem dados relativos à variação da frequência das crises e variação da medicação antimigranosa concomitante crónica.

9.4.3. A empresa submeteu ainda uma análise post-hoc do subgrupo de doentes do estudo FOCUS que haviam falhado especificamente e cumulativamente as 3 classes terapêuticas especificadas na matriz de avaliação inicial (anticonvulsivantes, β -bloqueantes e antidepressivos tricíclicos). Os resultados observados nesta subpopulação para as diferentes medidas de eficácia e segurança avaliadas no estudo FOCUS foram sobreponíveis, em termos de magnitude de efeito e significância estatística, aos reportados para a subpopulação de doentes adultos com três ou mais falências terapêuticas prévias (a qualquer classe farmacoterapêutica).

9.4.4. Não foram identificados problemas significativos de segurança com a utilização de fremanezumab no estudo.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do fremanezumab no tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias com enxaqueca por mês e que tenham tido três ou mais falências terapêuticas prévias, em comparação com placebo.

Foi desenvolvido um modelo de Markov onde os estádios foram definidos em função do número de dias com enxaqueca por cada ciclo de 28 dias por mês, ou seja, são 29 estádios: de 0 dias com enxaqueca por mês a 28 dias com enxaqueca por mês. O modelo analisa enxaqueca crónica e episódica separadamente sendo estas populações subdivididas em função da resposta observada às 12 semanas (respondedores e não respondedores). As 12 semanas correspondem à duração do ensaio FOCUS na fase de ocultação. O horizonte temporal do estudo foi 58 anos, sendo que tal permite uma análise *lifetime*.

A distribuição inicial pelos diferentes estádios bem como as subseqüentes transições foram estimadas com base no ensaio clínico FOCUS. A efetividade também foi retirada do ensaio FOCUS. A população foi distribuída por 29 estádios em função do número de dias com enxaqueca por cada 28 dias (0 a 28 dias), com base num modelo beta-binomial longitudinal, estimados com os dados recolhidos nas semanas 4, 6 e 12 do ensaio clínico FOCUS. A etapa seguinte consistiu na modelização da redução do número médio de dias com enxaqueca por 28 dias, para a qual ajustou-se uma função exponencial aos dados de placebo do ensaio FOCUS.

De acordo com os dados da extensão do ensaio HALO, a eficácia de fremanezumab é mantida até às 64 semanas de tratamento. Assim, assumiu-se que o número de dias com enxaqueca por 28 dias estimada para as 12 semanas se mantém durante o horizonte temporal restante para os doentes que se mantenham em tratamento. As taxas de descontinuação por cada 4 semanas foram baseadas na extensão do ensaio clínico HALO, tendo-se assumido que esta taxa era constante ao longo do tempo. Em caso de descontinuação, os doentes revertem para o valor basal. Os estudos HALO EM e HALO CM foram ensaios clínicos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo e de grupos paralelos, de 12 semanas, que compararam a segurança e eficácia do fremanezumab em doentes adultos com enxaqueca episódica e crónica, respetivamente. A população analisada nestes estudos excluiu doentes que falharam 2 ou mais classes terapêuticas preventivas.

De acordo com os resultados dos ensaios clínicos de fremanezumab os eventos adversos foram pouco frequentes e as taxas de ocorrência comparáveis às verificadas no braço placebo. Como tal apenas foram considerados numa análise de cenário, onde tiveram pouco impacto.

Os dados de qualidade de vida foram recolhidos no ensaio clínico FOCUS, tendo a qualidade de vida sido medida através do MSQoL, uma ferramenta específica. Os dados MSQoL recolhidos foram mapeados para a escala EQ-5D-3L valorizada pelos ponderadores do Reino Unido, recorrendo ao algoritmo publicado por Gillard et al. (2012). Numa análise de cenário, foram utilizados valores de qualidade de vida ponderados pelas tarifas portuguesas; para tal, estimou-se um mapeamento que permitisse converter os valores de utilidade EQ-5D-5L valorizados pelas tarifas do Reino Unido para as utilidades valorizadas pelas tarifas portuguesas EQ-5D-5L.

Para estimar o consumo de recursos (cuidados médicos) utilizou-se um painel de peritos formado por 4 peritos com diversidade geográfica que responderam a um questionário por correio eletrónico. Para

estimar o consumo dos recursos gastos em internamento foi utilizada a Base de Dados de Morbilidade Hospitalar (BDMH) nos hospitais do SNS no ano de 2017 através da identificação dos doentes adultos com episódios de internamento por enxaqueca. Os consumos com internamento e os custos unitários dos recursos de saúde foram valorizados pelos preços da Portaria nº 207/2017, de 11 de julho.

11. Conclusões

O ensaio FOCUS e respetiva análise do subgrupo com ≥ 3 falências terapêuticas demonstrou valor terapêutico acrescentado não quantificável do fremanezumab face a placebo.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Estudo FOCUS, de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplamente cego, paralelo, controlado com placebo, com um período aberto, para avaliar a eficácia e a segurança do fremanezumab para o tratamento profilático da enxaqueca em doentes com resposta inadequada a tratamento preventivos prévios.
- Foi efetuada uma análise para o subgrupo de doentes com três ou mais falências terapêuticas prévias, tendo o fremanezumab apresentado dados indicativos de valor terapêutico acrescentado nos outcomes redução da intensidade das crises, redução do número de dias de enxaqueca por mês, taxa de respondedores, redução da medicação antimigranosa concomitante aguda, variação do score funcional da enxaqueca e qualidade de vida. Não existem dados relativos à variação da frequência das crises e variação da medicação antimigranosa concomitante crónica.
- A empresa submeteu ainda uma análise post-hoc do subgrupo de doentes do estudo FOCUS que haviam falhado especificamente e cumulativamente as 3 classes terapêuticas especificadas na matriz de avaliação inicial (anticonvulsivantes, β -bloqueantes e antidepressivos tricíclicos). Os resultados observados nesta subpopulação para as diferentes medidas de eficácia e segurança avaliadas no estudo FOCUS foram sobreponíveis, em termos de magnitude de efeito e significância estatística, aos reportados para a subpopulação de doentes adultos com três ou mais falências terapêuticas prévias (a qualquer classe farmacoterapêutica).

- Não foram identificados problemas significativos de segurança com a utilização de fremanezumab no estudo.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. Raggi A, Leonardi M. Burden and cost of neurological diseases: a European North-South comparison. *Acta Neurol Scand*. 2015 Jul;132(1):16–22.
2. Clinical Study Report - FOCUS trial.
3. Análise de subgrupo post-hoc de doentes com 3 falências prévias submetida pelo titular de AIM.