

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

EMGALITY (GALCANEZUMAB)

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.

05/05/2021

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 22/04/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Galcanezumab

Nome do medicamento: Emgality

Apresentação(ões): Embalagem contendo uma caneta pré-cheia com 120 mg/1 ml de solução injetável
– n.º de registo: 5773320

Titular da AIM: Eli Lilly Nederland, B.V.

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 Emgality (Galcanezumab) 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.

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

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

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Emgality (galcanezumab) 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 uma cefaleia primária caracterizada por dor pulsátil, geralmente unilateral, de intensidade moderada a grave, acompanhada de fotofobia, sonofobia, cinesiofobia e que interfere com as atividades da vida diária. Num terço dos casos é acompanhada de aura, sendo o tipo de aura mais comum a visual. Pode ter manifestações episódicas ou crónicas. Existem critérios específicos para o diagnóstico de enxaqueca determinados pela Classificação Internacional de Cefaleias.

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 ano¹.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Galcanezumab é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado que se liga ao peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e impede a sua atividade biológica. A presença de concentrações elevadas de CGRP no sangue tem sido associada às crises de enxaqueca. Galcanezumab atua sobre o CGRP, ligando-se com elevada afinidade (KD = 31 pM) e elevada especificidade (> 10.000 vezes em comparação com outros peptídeos relacionados, como a adrenomedulina, a amilina, a calcitonina e a intermedina).

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

Atualmente o topiramato, a amitriptilina, o propranolol são considerados com potencial terapêutico na profilaxia migranosa.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Analisou-se o benefício adicional do galcanezumab 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’.

Inicialmente, a indicação solicitada era ‘tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês’. Após um pedido de elementos a empresa solicitou que a análise fosse restrita à subpopulação 3 (doentes que tenham tido três ou mais falências terapêuticas prévias).

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador
1	Adultos com enxaqueca durante ≥ 4 dias/mês - Naíves de Tratamento	Galcanezumab	• Topiramato • Amitriptilina • Propranolol
2	Adultos com enxaqueca durante ≥ 4 dias/mês - Com realização de 1 ou 2 tipos de terapêutica prévia sem resposta adequada	Galcanezumab	Outras opções não utilizadas • Topiramato • Amitriptilina • Propranolol
3	Adultos com enxaqueca durante ≥ 4 dias/mês - Com realização de ≥ 3 tipos de terapêutica prévia sem resposta adequada	Galcanezumab	Placebo

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Variação da intensidade das crises	Crítica	7
Variação da frequência das crises	Crítica	8
Utilização da medicação antimigranosa concomitante	Importante	6
Melhoria score funcional enxaqueca	Crítica	8
Qualidade de vida	Crítica	9
Medidas de Segurança		
Mortalidade	Crítica	9
Eventos adversos	Importante	5
Eventos adversos graves	Crítico	7
Eventos adversos que levaram à suspensão fármaco	Crítico	8

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudos EVOLVE-1 e EVOLVE-2
- Estudo REGAIN
- Ensaio CONQUER²

- **Análise de subgrupos³**

Estudos excluídos na avaliação:

- Estudos EVOLVE-1 e 2: ensaio de fase 3, controlados com placebo, em doentes com enxaqueca episódica; excluídos por não corresponderem à população em estudo, ou seja, doentes refratários a 3 ou mais linhas terapêuticas prévias de profilaxia de enxaqueca.
- Estudo REGAIN: ensaio de fase 3, controlado com placebo, em doentes com enxaqueca crónica; excluído por não corresponder à população em estudo, ou seja, doentes refratários a 3 ou mais linhas terapêuticas prévias de profilaxia de enxaqueca.

Estudos incluídos na avaliação:

Ensaio CONQUER²

Desenho de estudo

- 5.1. Ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, para avaliar a eficácia e a segurança do galcanezumab no tratamento profilático da enxaqueca crónica e episódica em doentes com enxaqueca resistente ao tratamento preventivo (2 a 4 classes prévias).

Critérios de inclusão e exclusão

- 5.2. Foram incluídos doentes com idade entre 18 e 75 anos, diagnóstico de enxaqueca com início aos 50 anos ou antes, com duração de pelo menos 1 ano antes do recrutamento.
- 5.3. Antes do recrutamento, os doentes deveriam ter uma enxaqueca em pelo menos 4 dias e pelo menos 1 dia livre de enxaqueca por mês. Entre as visitas 2 e 3 (período de *baseline* prospetivo) os doentes deveriam ter uma enxaqueca em pelo menos 4 dias e pelo menos 1 dia livre de enxaqueca por mês.
- 5.4. No momento do recrutamento, era requisitado aos doentes que tivessem falência documentada nos últimos 10 anos a duas a quatro das seguintes classes farmacológicas: propranolol ou metoprolol, anticonvulsivantes (topiramato), ácido valpróico ou divalproex, amitriptilina, flunarizina, antagonistas dos recetores da angiotensina II (candesartan), ou onabotulinumtoxinA ou B ou outra medicação localmente aprovada

para a prevenção de enxaqueca. A falência era definida como ausência de melhoria clínica após pelo menos 2 meses de terapêutica em dose máxima, ou por razões de segurança ou tolerabilidade.

- 5.5. Os doentes eram excluídos se estivessem a participar ou tivessem participado nos últimos 30 dias em ensaios clínicos com outros produtos, se tivessem exposição prévia a galcanezumab ou outros anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP, hipersensibilidade a anticorpos monoclonais ou outras proteínas terapêuticas, se se mantivessem a usar terapêuticas profiláticas da enxaqueca, se estivessem em uso de onabotulinumtoxinA ou B por outra razão médica ou cosmética nos últimos 3 meses, ou se apresentassem falência prévia a mais de 4 classes de medicação preventiva de enxaqueca nos últimos 10 anos.
- 5.6. Foram ainda excluídas grávidas, mulheres a amamentar, doentes com alterações significativas no ECG ou transaminases ou história de doença psiquiátrica ativa e/ou instável.

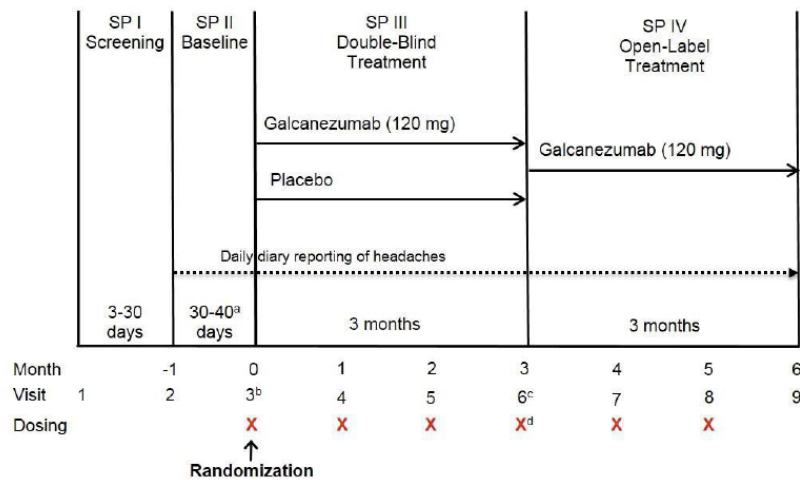
Aleatorização e ocultação

- 5.7. Os doentes foram aleatorizados na proporção 1:1 para galcanezumab mensal (120mg/mês) ou placebo, durante 3 meses.
- 5.8. A alocação foi determinada por uma sequência aleatória gerada por computador através de um sistema interativo *web-response*.
- 5.9. Os investigadores, doentes, clínicos e o sponsor estavam ocultados quanto à alocação, tendo o galcanezumab um aspeto idêntico ao placebo.

Procedimentos

- 5.10. O ensaio consistiu em 4 fases, incluindo o período de *screening*, uma fase em dupla ocultação (3 meses) e uma fase *open-label*, que ainda está a decorrer.
- 5.11. A primeira fase correspondeu ao período de *screening*, que incluiu um exame médico completo. Os doentes incluídos nesta fase foram admitidos na fase II, em que lhes foi pedido que registassem os *patient-oriented outcomes* numa plataforma digital, para confirmar que cumpriam os critérios de inclusão do estudo. A fase III corresponde ao período de tratamento com galcanezumab ou placebo, em dupla ocultação, em que os

doentes mantiveram o seu registo diário de enxaquecas. Na fase IV, todos os doentes foram submetidos a tratamento com galcanezumab, *open-label*.



Abbreviation: SP = study period.
a. Eligibility period determined between a minimum of 30 days and a maximum of 40 days, with up to 5 additional days to schedule randomization visit, if necessary.
b. Patients randomized to galcanezumab will receive a loading dose of 240 mg at the first injection only (Visit 3).
c. Patients randomized to placebo who enter SP IV will receive a loading dose of galcanezumab 240 mg at the first injection only of SP IV (Visit 6).
d. First injection of the open-label treatment phase will occur at Visit 6 once all study procedures for the double-blind phase are completed.

Figura 1 - Desenho do ensaio CONQUER (fonte: referência 2).

Outcomes

- 5.12. O *endpoint* primário foi a alteração no número médio de dias com enxaqueca comparado com a avaliação de base nos meses 1 a 3.
- 5.13. Os *endpoints* secundários incluíram redução de $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ ou 100% dos dias de enxaqueca mensais e alteração na “the Migraine-Specific Quality of Life-Role Function Restrictive domain”, bem como eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos levando a descontinuação.
- 5.14. O estudo incluiu ainda *endpoints* terciários (exploratórios).

Objectives	Endpoints
Key Secondary Objectives Note: All key secondary objectives were to be tested in both the total population (episodic and chronic migraine) and the episodic migraine subpopulation unless otherwise specified. - To compare galcanezumab with placebo with respect to prevention of migraine in the episodic migraine subpopulation - To compare galcanezumab with placebo with respect to 50% response rate - To compare galcanezumab with placebo with respect to change in functioning - To compare galcanezumab with placebo with respect to 75% response rate - To compare galcanezumab with placebo with respect to 100% response rate	The specific methodology, including testing order and population, for the tests of the following key secondary endpoints is specified in Section 9.7.1.5 and the statistical analysis plan: - The overall mean change from baseline in the number of monthly migraine headache days during the 3-month double-blind treatment phase in patients with episodic migraine - The percentage of patients with $\geq 50\%$ reduction from baseline in monthly migraine headache days during the 3-month double-blind treatment phase - The mean change from baseline in the Role Function-Restrictive domain score of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v2.1) at Month 3 - The percentage of patients with $\geq 75\%$ reduction from baseline in monthly migraine headache days during the 3-month double-blind treatment phase - The percentage of patients with 100% reduction from baseline in monthly migraine headache days during the 3-month double-blind treatment phase
Other Secondary Objectives Note: All other secondary objectives were to be tested in both the total population (episodic and chronic migraine) and the episodic migraine subpopulation unless otherwise specified. - To compare galcanezumab with placebo with respect to onset of effect - To compare galcanezumab with placebo with respect to change in use of acute headache treatment - To compare galcanezumab with placebo with respect to change in monthly headache days - To compare galcanezumab with placebo with respect to change in International Classification of Headache Disorders (ICHD) migraine headache days - To compare galcanezumab with placebo with respect to change in monthly migraine headache hours - To compare galcanezumab with placebo with respect to change in monthly headache hours	- The initial month at which statistical separation in mean change from baseline in the number of monthly migraine headache days was demonstrated and maintained at all subsequent months through Month 3 in the double-blind treatment phase - If the initial month of onset was Month 1, then the initial week at which statistical separation in mean change from baseline in the number of weekly migraine headache days was demonstrated and maintained at all subsequent weeks during Month 1 - The overall mean change from baseline in the number of monthly days with acute headache medication use during the 3-month double-blind treatment phase - The overall mean change from baseline in the number of monthly headache days during the 3-month double-blind treatment phase - The overall mean change from baseline in the number of monthly International Classification of Headache Disorders (ICHD) migraine headache days during the 3-month double-blind treatment phase - The overall mean change from baseline in the number of monthly migraine headache hours during the 3-month double-blind treatment phase - The overall mean change from baseline in the number of monthly headache hours during the 3-month double-blind treatment phase

Objectives (cont.)	Endpoints (cont.)
Other Secondary Objectives (continued) - To compare galcanezumab with placebo with respect to changes in disability and quality of life - To compare galcanezumab with placebo with respect to change in patient global impression of the severity of migraine - To compare galcanezumab with placebo with respect to changes in migraine attacks (episodic migraine subpopulation only) - To compare galcanezumab with placebo with respect to 30% response rate (chronic migraine subpopulation only) - To compare galcanezumab with placebo with respect to safety and tolerability	- Changes from baseline to Month 3 on the following measures: - Migraine Disability Assessment test (MIDAS) total score and individual items - MSQ v2.1 total score, and Role Function-Preventive and Emotional Function domain scores - Health Care Resource Utilization (HCRU) and Employment Status - European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions 5-Levels (EQ-5D-5L) 4-item Migraine Interictal Burden Scale (MIBS-4) - Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) - Mean change from baseline in the Patient Global Impression of Severity (PGI-S) at Month 3 - The overall mean change from baseline in the number of monthly migraine attacks during the 3-month double-blind treatment phase in patients with episodic migraine - The percentage of chronic migraine patients with $\geq 30\%$ reduction from baseline in monthly migraine headache days during the 3-month double-blind treatment phase - Analysis of: - treatment-emergent adverse events (TEAEs) - serious adverse events (SAEs) - discontinuation due to adverse events (AEs) - discontinuation rates - vital signs and weight - electrocardiograms (ECGs) - laboratory measures

Tabela 3 - Endpoints secundários (fonte: referência 2)

Objectives	Endpoints
Note: All tertiary objectives were to be tested in both the total population (episodic and chronic migraine) and the episodic migraine subpopulation. - To compare galcanezumab with placebo with respect to changes in symptoms associated with migraine - To compare galcanezumab with placebo with respect to changes in symptoms of depression and anxiety - To explore use of comfort measures at the injection site	- Change from baseline in the number of monthly migraine headache days with: - nausea and/or vomiting - photophobia and phonophobia - aura - prodromal symptoms - Change from baseline in the number of monthly symptom-free days and headache-free days - Changes from baseline to Month 3 on the following measures: - Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) - Descriptive summary of comfort measures used

Tabela 4 - Endpoints terciários (fonte: referência 2)

Análise estatística

5.15. Para avaliar adequadamente o *outcome* primário de eficácia do estudo foi determinado que seria necessária uma amostra de 420 doentes, assumindo um nível alfa de 0,05. O cálculo do tamanho amostral foi descrito no protocolo do estudo.

5.16. A análise primária foi planeada quando todos os doentes atingissem os 3 meses de fase de dupla ocultação.

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

5.18. Foi pré-planeada uma análise de subgrupos de doentes pelo número de falências terapêuticas prévias.

5.19. Foi pré-planeada uma análise *post hoc* do *endpoint* primário (variação no nº de dias com enxaqueca em relação à avaliação *baseline*) no subgrupo de doentes com 3 ou mais falências terapêuticas prévias.

5.20. Os dados em falta foram abordados por 2 métodos: análise de medidas repetidas (*restricted likelihood estimation*) e modelos ANCOVA/ANOVA, usando o *last observation carried forward*.

5.21. De forma a controlar o erro tipo I, as análises secundárias foram testadas usando uma abordagem *gatekeeping*, a um nível alfa de 0.05, e testadas sequencialmente de acordo com a figura seguinte.

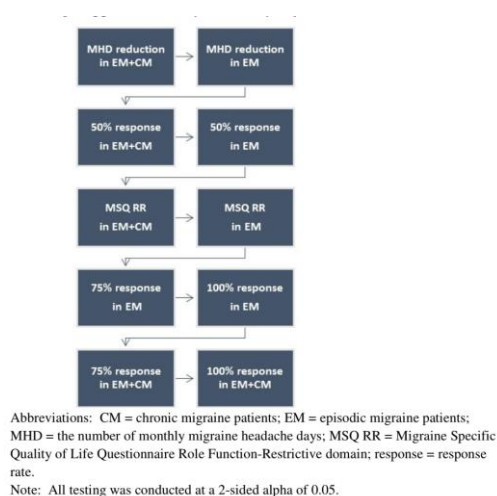


Figura 2 - Sequência de *gatekeeping* para os testar os *endpoints* secundários (fonte: referência 2)

Resultados

Fluxo de doentes

5.23. Foi aleatorizado um total de 463 doentes, tendo um doente sido um erro no *screening* pelo que foi imediatamente retirado do estudo. Dos 462 doentes na análise por ITT, 458 doentes (99%) foram incluídos na análise primária. Um total de 451 doentes (97.6%) completou a fase de dupla ocultação do estudo.

5.24. Na população ITT, um total de 45 doentes (9.7%) teve pelo menos um desvio importante do protocolo, sem diferenças significativas entre os grupos de tratamento e de controlo.

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

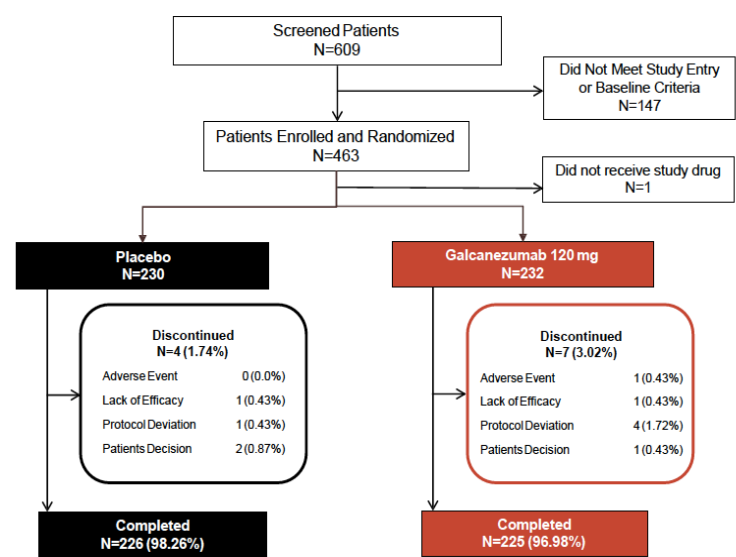


Figura 3 - Fluxo de doentes do ensaio CONQUER (fonte: extraído da referência 2)

Características basais dos doentes

5.26. As características basais dos doentes estão representadas na Tabela 5, e são equilibradas entre os braços do ensaio. Em relação às terapêuticas prévias, as medicações mais utilizadas no passado (>20%) foram: *topiramate* (76.0%), *amitriptyline* (56.1%), *propranolol* (35.7%), *valproic acid* (34.9%), *botulinum toxin A* (22.9%) e *metoprolol* (20.4%).

	Total Population				Episodic Sub-Population			
	N	Placebo	N	GMB 120 mg	N	Placebo	N	GMB 120 mg
Age, years, mean (SD)	230	45.67 (12.33)	232	45.87 (11.34)	132	46.28 (11.75)	137	45.91 (11.21)
Gender (female), %	230	87.83%	232	84.05%	132	88.64%	137	81.75%
Race (white), %	223	81.61%	224	81.70%	130	88.46%	133	88.72%
Geography								
North America, %	230	22.61%	232	21.12%	132	21.21%	137	20.44%
Europe, %	230	62.61%	232	63.36%	132	69.70%	137	69.34%
Asia, %	230	14.78%	232	15.52%	132	9.09%	137	10.22%
Migraine frequency:								
Low episodic, %	230	15.65%	232	15.09%	132	27.27%	137	25.55%
High episodic, %	230	41.74%	102	43.97%	132	72.73%	137	74.45%
Chronic, %	230	42.61%	232	40.95%	0	0	0	0
Number of failed SOC med categories, past 10 years								
2 categories, %	230	60.43%	232	56.03%	132	65.15%	137	59.12%
3 categories, %	230	29.57%	232	30.60%	132	27.27%	137	30.66%
4 categories, %	230	8.26%	232	11.64%	132	6.06%	137	10.22%
Number of migraine preventive medication failures, past 10 years, mean (SD)	230	3.31 (1.65)	232	3.34 (1.57)	132	2.95 (1.11)	137	3.17 (1.50)
Number of migraine preventive medication failures, lifetime, mean (SD)	230	3.47 (1.72)	232	3.48 (1.70)	132	3.11 (1.21)	137	3.26 (1.55)

10 years due to Medical History Event, Inadequate Response, or No Response

	Total Population				Episodic Sub-Population			
	N	Placebo	N	GMB 120 mg	N	Placebo	N	GMB 120 mg
MHD per month, mean (SD)	230	13.01 (5.73)	232	13.44 (6.08)	132	9.20 (2.65)	137	9.47 (2.98)
Headache days per month, mean (SD)	230	14.75 (5.91)	232	15.26 (6.38)	132	10.57 (2.55)	137	10.97 (3.02)
Duration of migraine illness, years, mean (SD)	230	23.76 (13.86)	232	22.73 (13.24)	132	22.90 (13.05)	137	21.72 (12.72)
Number of comorbidities, mean (SD)	187	4.19 (3.71)	192	4.15 (3.65)	95	4.06 (3.92)	108	3.95 (3.65)
Days with abortive medication use per month, mean (SD)	230	12.38 (5.97)	232	12.28 (6.02)	132	9.39 (3.81)	137	9.67 (3.53)
MIDAS total score, mean (SD)	230	50.96 (45.50)	232	50.90 (45.96)	132	37.14 (26.17)	137	41.31 (34.31)
MSQ RF-R, mean (SD)	230	43.95 (18.49)	232	45.81 (16.00)	132	46.54 (17.14)	137	48.55 (14.72)
PGI-S, mean (SD)	230	4.67 (1.12)	232	4.57 (1.29)	132	4.53 (0.93)	137	4.36 (1.24)
Medication overuse, %	230	43.04%	232	46.55%	132	24.24%	137	33.58%
Aura reported at baseline, %	230	41.74%	232	46.55%	132	42.42%	137	46.72%
PHQ-9, Major depression, %	230	15.65%	232	12.93%	132	11.36%	137	5.84%
GAD-7, Anxiety disorder, %	230	15.65%	232	13.79%	132	12.12%	137	10.95%

Abbreviations: GAD-7=General Anxiety Disorder-7; GMB=galcanezumab; MHD=migraine headache days; MIDAS=migraine disability assessment; MSQ=Migraine Specific Quality of Life questionnaire; N=number; PGI-S=Patient Global Impression-Severity score; PHQ-9=Patient Health Questionnaire-9; RF-R=Role Function-Restrictive; SD=standard deviation.

Tabela 5 - Características basais dos doentes incluídos (fonte: referência 2).⁷

Eficácia

5.27. O *outcome* primário do estudo demonstrou uma redução nos dias mensais de enxaqueca de 4.1 dias no braço sob galcanezumab vs 1.0 dias no braço sob placebo (diferença média -3.1, $p<0.001$).

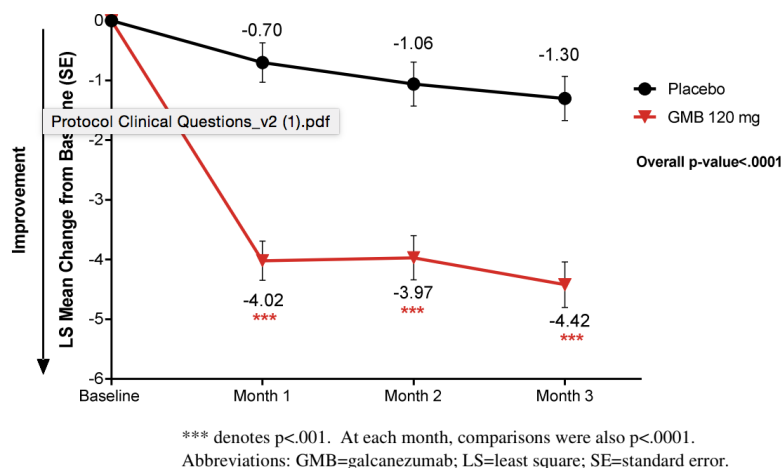


Figura 4 - Variação desde a *baseline* nos dias mensais de enxaqueca (fonte: referência 2)

Análises de subgrupo por número de falências terapêuticas prévias³

5.28. Em relação às análises de subgrupo por número de falências terapêuticas prévias, foi detetada uma interação estatisticamente significativa desta variável no efeito de tratamento. A magnitude da diferença na variação do número de dias mensais de enxaqueca entre galcanezumab e placebo dentro dos 3 subgrupos aumentava com o aumento de falências terapêuticas:

- 1.98 dias no subgrupo com 2 falências terapêuticas prévias
- 4.10 dias no subgrupo com 3 falências terapêuticas prévias
- 6.14 dias no subgrupo com 4 falências terapêuticas prévias

5.29. São apresentados então os resultados de eficácia para o subgrupo de doentes com 3 ou 4 falências terapêuticas prévias. Esta população corresponde a 185 doentes (40.0% do total do ensaio).

5.30. Em relação ao *outcome* primário, a diferença entre o grupo sob galcanezumab e o grupo sob placebo foi de -4.5 dias ($p < 0.0001$).

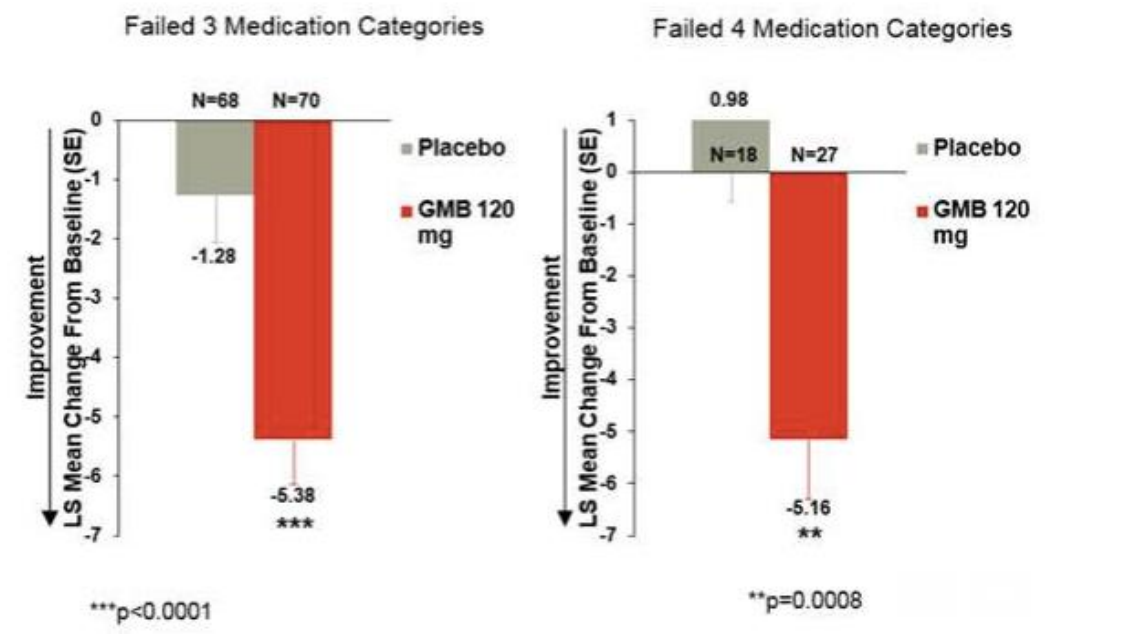


Figura 5 - Alteração média nos dias de enxaqueca por mês em comparação com a avaliação basal nos subgrupos de doentes com falência prévia a 3 e 4 classes terapêuticas (fonte: referência 2).2

5.31. Quanto à taxa de resposta, a percentagem média de doentes com uma redução de $\geq 50\%$ ou $\geq 75\%$ dos dias mensais de enxaqueca foi estatisticamente superior no grupo sob galcazenumab em comparação com o placebo (($p<.0001$ e $p=.0015$, respetivamente).

5.32. A Tabela 6 mostra os resultados da diferença média, relativamente ao basal, de dias com utilização de medicação antimigranosa aguda. O grupo do galcanezumab teve uma redução estatisticamente significativa comparativamente a placebo na média de dias com enxaqueca mensal com uso de medicação aguda ($p<.0001$).

						vs 1)		
Period	Treatment	N	LS Mean Change from Baseline (SE)	95% CI	Within group p-Value	LS Mean Change Difference (SE)	95% CI	p-Value
Month 1	1)Placebo	42	-0.80 (1.03)	(-2.85, 1.26)	.4415	-5.67 (1.23)	(-8.11, -3.22)	<.0001
	2)GMB120mg	42	-6.46 (1.12)	(-8.69, -4.24)	<.0001			
Month 2	1)Placebo	42	-0.81 (1.09)	(-2.98, 1.36)	.4606	-5.93 (1.33)	(-8.57, -3.28)	<.0001
	2)GMB120mg	42	-6.74 (1.17)	(-9.07, -4.40)	<.0001			
Month 3	1)Placebo	41	-0.89 (1.09)	(-3.06, 1.27)	.4139	-6.94 (1.32)	(-9.57, -4.31)	<.0001
	2)GMB120mg	41	-7.84 (1.17)	(-10.16, -5.51)	<.0001			
Overall	1)Placebo	42	-0.83 (1.00)	(-2.83, 1.16)	.4076	-6.18 (1.17)	(-8.52, -3.84)	<.0001
	2)GMB120mg	42	-7.01 (1.09)	(-9.18, -4.84)	<.0001			

Tabela 6 - Alteração desde a avaliação basal no número de dias com enxaqueca mensal com utilização de medicação aguda (fonte: referência 2)

5.33. A Tabela 7 mostra os resultados da alteração média desde a avaliação basal no MSQ *Role Function-Restrictive domain score* aos 3 meses, que foi maior de forma estatisticamente significativa no grupo do galcanezumab comparado com placebo ($p < .0001$).

Period	Treatment	N	LS Mean Change from Baseline (SE)	95% CI	Within group p-Value	vs 1)		
						LS Mean Change Difference (SE)	95% CI	p-Value
Month 1	1) Placebo	43	7.55 (3.10)	(1.37, 13.72)	.0172	16.08 (3.79)	(8.54, 23.63)	<.0001
	2) GMB120mg	41	23.63 (3.35)	(16.96, 30.30)	<.0001			
Month 2	1) Placebo	43	9.24 (3.24)	(2.80, 15.69)	.0055	18.27 (4.00)	(10.30, 26.24)	<.0001
	2) GMB120mg	42	27.52 (3.47)	(20.62, 34.42)	<.0001			
Month 3	1) Placebo	41	4.72 (3.38)	(-1.99, 11.44)	.1657	20.45 (4.23)	(12.02, 28.87)	<.0001
	2) GMB120mg	40	25.17 (3.61)	(18.00, 32.34)	<.0001			

Tabela 7 - Alteração média desde a avaliação basal nas medidas de qualidade de vida: MSQ *Role function* (fonte: referência 2)

Segurança

Eventos adversos

5.34. Não se verificou diferença estatisticamente significativa no número de eventos adversos nos 2 grupos. Os eventos adversos considerados resultantes do tratamento encontram-se na Tabela 8. O principal evento adverso em ambos os grupos foi nasofaringite.

Event Preferred Term	Placebo N=230 n (%)	GMB 120 mg N=232 n (%)
Subjects with ≥ 1 TEAE	122 (53.04)	119 (51.29)
Nasopharyngitis	21 (9.13)	16 (6.90)
Influenza	7 (3.04)	11 (4.74)
Injection site erythema	6 (2.61)	8 (3.45)
Constipation	5 (2.17)	5 (2.16)
Injection site pain	13 (5.65)	5 (2.16)
Upper respiratory tract infection	5 (2.17)	5 (2.16)
Back pain	6 (2.61)	4 (1.72)
Bronchitis	2 (0.87)	4 (1.72)
Fatigue	1 (0.43)	4 (1.72)
Gastroenteritis	3 (1.30)	4 (1.72)
Nausea	5 (2.17)	4 (1.72)
Oropharyngeal pain	2 (0.87)	4 (1.72)
Sinusitis	5 (2.17)	4 (1.72)

Tabela 8 - *Outcomes* de segurança (fonte: referência 2)

5.35. Verificaram-se 2 eventos adversos graves no grupo placebo (0.87%) e no grupo do galcanezumab (0.86%). Estes eventos adversos graves encontram-se caracterizados na Tabela 9.

Category	Placebo N=230 n (%)	GMB 120 mg N=232 n (%)
Subjects with ≥ 1 SAE	2 (0.87)	2 (0.86)
Hemorrhoids	0 (0.00)	1 (0.43)
Tonsillitis	0 (0.00)	1 (0.43)
Behcet's syndrome	1 (0.43)	0 (0.00)
Lower limb fracture	1 (0.43)	0 (0.00)

Tabela 9 - Eventos adversos graves (fonte: referência 2)

5.36. Verificou-se 1 evento adverso grave no grupo do galcanezumab (0.43%) que levou à descontinuação do fármaco e 0 no grupo placebo (0%). Os eventos adversos que levaram à descontinuação do fármaco encontram-se descritos na Tabela 10.

Event Preferred Term	Placebo N=230 n (%)	GMB 120 mg N=232 n (%)
Subjects with DCAE	0 (0.00)	1 (0.43)
Rash generalized	0 (0.00)	1 (0.43)

Tabela 10 - Eventos adversos que levaram à descontinuação (fonte: referência 2)

5.37. A Tabela 11 mostra os eventos adversos relacionados com o local da administração.

Event Preferred Term	Placebo N=230 n (%)	GMB 120 mg N=232 n (%)
Subjects with ≥ 1 TEAE	23 (10.00)	16 (6.90)
Injection site erythema	6 (2.61)	8 (3.45)
Injection site pain	13 (5.65)	5 (2.16)
Injection site pruritus	0 (0.00)	3 (1.29)
Injection site edema	0 (0.00)	2 (0.86)
Injection site discoloration	1 (0.43)	1 (0.43)
Injection site hypersensitivity	0 (0.00)	1 (0.43)
Injection site induration	4 (1.74)	1 (0.43)
Injection site paresthesia	3 (1.30)	1 (0.43)
Injection site swelling	0 (0.00)	1 (0.43)
Injection site bruising	4 (1.74)	0 (0.00)
Injection site hematoma	1 (0.43)	0 (0.00)
Injection site reaction	6 (2.61)	0 (0.00)*

Tabela 11 - Eventos adversos relacionados com o local da administração (fonte: referência 2)

5.38. Os eventos adversos considerados como reações de hipersensibilidade encontram-se na Tabela 12.

Event	Placebo N=230 n (%)	GMB 120 mg N=232 n (%)
Narrow search	8 (3.48)	7 (3.02)
Anaphylactic reaction SMQ (narrow)	0 (0.00)	0 (0.00)
Hypersensitivity SMQ (narrow)	8 (3.48)	7 (3.02)
Angioedema SMQ (narrow)	1 (0.43)	0 (0.00)
Broad search	12 (5.22)	10 (4.31)
Anaphylactic reaction SMQ (all narrow and broad terms)	7 (3.04)	7 (3.02)
Hypersensitivity SMQ (all narrow and broad terms)	10 (4.35)	9 (3.88)
Angioedema SMQ (all narrow and broad terms)	1 (0.43)	0 (0.00)

Abbreviations: GMB=galcanezumab; N=number of subjects in safety population; n=number of subjects within each specific category, PT=preferred term; SMQ=standardized MedDRA queries.

No statistically significant differences between groups.

Events were judged as likely hypersensitivity events per blinded medical review.

Tabela 12 - Reações de hipersensibilidade no estudo CONQUER (fonte: referência 2)

5.39. Não ocorreram mortes durante o estudo.

5.40. A empresa submeteu, a pedido da CE-CATS, uma análise *post hoc* em que reanalisou os resultados do estudo CONQUE para o subgrupo de doentes que falhou especificamente e cumulativamente as 3 classes terapêuticas especificadas (anticonvulsivantes, β -bloqueantes e antidepressivos tricíclicos).

5.41. O número de doentes que falhou a pelo menos 3 tratamentos preventivos prévios, devido a falta de eficácia e/ou segurança, no período dos últimos 10 anos considerado como critério de inclusão, é de 186 doentes, dos quais 29% falharam cumulativamente às classes anti-convulsivantes, beta-bloqueantes e antidepressivos tricíclicos.

5.42. Os resultados observados nesta subpopulação para as diferentes medidas de eficácia e segurança avaliadas (redução do número de dias/mês de enxaqueca: MHD e taxa de resposta > 50%, traduzida pela redução do nº de MHD) são estatisticamente significativos e sobreponíveis aos reportados para a subpopulação de doentes adultos com três ou mais falências terapêuticas prévias (a qualquer classe farmacoterapêutica).

Period	Treatment	N	LS Mean Change from Baseline (SE)	95% CI	Within group p-Value	vs 1)		
						LS Mean Change Difference (SE)	95% CI	p-Value
Month 1	1) Placebo	26	-1.61 (1.25)	(-4.13, 0.91)	.2054	-4.05 (1.57)	(-7.22, -0.88)	.0135
	2) GMB120mg	27	-5.66 (1.33)	(-8.33, -2.98)	.0001			
Month 2	1) Placebo	26	-2.63 (1.38)	(-5.40, 0.14)	.0625	-3.32 (1.77)	(-6.88, 0.24)	.0670
	2) GMB120mg	27	-5.95 (1.44)	(-8.85, -3.05)	.0001			
Month 3	1) Placebo	26	-1.78 (1.32)	(-4.45, 0.88)	.1848	-4.25 (1.68)	(-7.65, -0.85)	.0155
	2) GMB120mg	27	-6.03 (1.39)	(-8.84, -3.23)	<.0001			
Overall	1) Placebo	26	-2.01 (1.21)	(-4.45, 0.43)	.1043	-3.87 (1.50)	(-6.91, -0.84)	.0137
	2) GMB120mg	27	-5.88 (1.29)	(-8.48, -3.28)	<.0001			

Tabela 13 - Resultados na subpopulação de doentes do estudo CONQUER com falência a anti convulsivantes, β -bloqueantes e antidepressivos tricíclicos (fonte: adenda a referência 2) - redução do número de dias/mês de enxaqueca desde a *baseline*

for Period value	Treatment	N	n (Raw Rate)	Model Estimated Rate	95% CI of	Odds Ratio	95% CI	P-
				(SE)	Estimated Rate		Odds Ratio	
Month 1 0.324) .0407	Placebo	26	3 (0.115)	0.111 (0.066)	(0.032,	5.274	(1.075, 25.861)	
	GMB120mg	27	11 (0.407)	0.398 (0.103)	(0.218, 0.611)			
Month 2 0.436) .0453	Placebo	26	6 (0.231)	0.223 (0.085)	(0.097,	3.698	(1.029, 13.290)	
	GMB120mg	27	14 (0.519)	0.515 (0.102)	(0.320, 0.706)			
Month 3 0.391) .2753	Placebo	26	5 (0.192)	0.186 (0.078)	(0.075,	2.077	(0.549, 7.854)	
	GMB120mg	27	9 (0.333)	0.322 (0.093)	(0.169, 0.527)			
Overall 0.330) .0293	Placebo	26	(0.179)	0.168 (0.062)	(0.077,	3.434	(1.138, 10.366)	
	GMB120mg	27	(0.420)	0.410 (0.080)	(0.263, 0.575)			

Tabela 14 - Resultados na subpopulação de doentes do estudo CONQUER com falência a anti convulsivantes, β -bloqueantes e antidepressivos tricíclicos (fonte: adenda a referência 2) - proporção de respondedores > 50%

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
 - Não foi submetida evidência para avaliar *outcome* no subgrupo de doentes com 3 ou mais falências terapêuticas.
- Variação da frequência das crises
 - Em relação ao *outcome* primário do estudo, a variação da média do número de dias em cada mês com enxaqueca, avaliado após o período de dupla ocultação em comparação com o basal, a diferença entre o grupo sob galcanezumab e o grupo sob placebo foi de -4.5 dias ($p < 0.0001$).

- Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do galcanezumab para o *outcome* redução do número de dias de enxaqueca por mês.
- Redução da medicação antimigranosa concomitante
 - O grupo do galcanezumab comparativamente a placebo, teve uma redução estatisticamente significativa na média de dias com enxaqueca mensal com uso de medicação aguda ($p<.0001$).
 - Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do galcanezumab para o *outcome* redução da medicação antimigranosa concomitante.
- Variação do *score* funcional da enxaqueca
 - A variação média desde a avaliação basal no MSQ *Role Function-Restrictive domain score* aos 3 meses, que foi superior de forma estatisticamente significativa no grupo do galcanezumab comparado com placebo ($p<.0001$).
 - Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do galcanezumab para o *outcome* variação do *score* funcional da enxaqueca.
- Qualidade de vida
 - Não foi submetida evidência para avaliar *outcome* no subgrupo de doentes com 3 ou mais falências terapêuticas.

Resultados de segurança comparada:

- Mortalidade
 - Não ocorreram mortes durante o estudo.
 - Assim, não existe evidência de dano adicional do galcanezumab 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 galcanezumab 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 galcanezumab 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 galcanezumab no *outcome* eventos adversos que levaram à suspensão do tratamento.

7. Qualidade da evidência submetida

O risco de viés do ensaio CONQUER² foi considerado como baixo, através do uso da *Cochrane's Risk of bias tool*.

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	Attrition bias	Selective Reporting	Others
Low	Low	Low	Low	Low	

Tabela 15 - Avaliação do risco de viés do ensaio CONQUER de acordo com a *Cochrane's Risk of bias tool*.

Outcomes	Risco de viés	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação outcomes	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
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
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 16 - 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 galcanezumab 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 CONQUER² e a análise do subgrupo de doentes com ≥ 3 falências terapêuticas³.

9. Valor terapêutico acrescentado

9.1. Analisou-se o benefício adicional do galcanezumab 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 CONQUER² e a análise do subgrupo de doentes com ≥ 3 falências terapêuticas³.

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

10. Avaliação económica

10.1. Foi realizada uma avaliação económica do galcanezumab versus melhor terapêutica de suporte (MTS) no tratamento profilático da enxaqueca episódica, da enxaqueca episódica de alta frequência, e da enxaqueca crónica, em doentes adultos resistentes a pelo menos 3 classes terapêuticas prévias.

10.2. Foram modeladas separadamente 3 populações de doentes:

- enxaqueca episódica (Entre 4 e 7 dias com enxaqueca por mês, com menos de 15 dias com cefaleias por mês.);
- enxaqueca episódica de alta frequência (Entre 8 e 14 dias com enxaqueca por mês, com menos de 15 dias com cefaleias por mês.);
- enxaqueca crónica (Pelo menos 15 dias com cefaleias por mês, dos quais pelo menos 8 são classificados como dias com enxaqueca).

10.3. Foi desenhado um modelo semi-Markov com quatro estadios de saúde: on-treatment, off-treatment devido a não-resposta, off-treatment devido a efeitos adversos e morte. O modelo contemplou um período de avaliação da resposta (meses 1 a 3) e um período pós-avaliação da resposta

(após o mês 3). Cada um dos estádios de saúde está associado a uma frequência média de dias com enxaqueca por mês. O horizonte temporal foi de 25 anos. Os parâmetros do modelo foram os seguintes:

- Período de avaliação da resposta (meses de 1 a 3). Estimou-se a proporção de doentes que registaram uma redução de pelo menos 50% dias com enxaqueca por mês (respondedores) para cada um dos 3 grupos, após 3 meses, com os dados do ensaio CONQUER.
- Período após avaliação da resposta (após o mês 3). A variação do número de dias com enxaqueca por mês em relação à linha basal foi analisada em função da resposta ao tratamento, utilizando dados do ensaio CONQUER, o que permitiu modelar separadamente a redução média dos dias com enxaqueca por mês para respondedores e não respondedores.

10.4. Assumiu-se como critério de resposta uma redução no número de dias por mês de enxaqueca maior ou igual a 50%. As taxas de resposta foram retiradas do ensaio CONQUER.

10.5. A extrapolação da variação média dos dias de enxaqueca após 3 meses baseou-se no pressuposto de uma diminuição progressiva da eficácia do tratamento (considerando em particular a diminuição da prevalência da enxaqueca após os 50 anos), de 2,34% por ano, calculada com base na taxa de descontinuação observada num estudo observacional (CGAJ). Foi assumida a não manutenção da resposta ao tratamento a longo prazo no braço de controlo, sujeita a análise de sensibilidade.

10.6. Os doentes podem, no modelo, descontinuar por 3 motivos:

- Descontinuação por taxa de resposta <50% no mês 3. Transitam para o estado de saúde off-treatment, e recebem MTS. (Fonte: ensaio CONQUER);
- Descontinuação devido a efeitos adversos nos primeiros 3 meses. Os inputs provêm do ensaio CONQUER;
- Descontinuação devido a efeitos adversos após o mês

10.7. Considerou-se a mortalidade por todas as causas, com base nas tábuas de mortalidade do INE. Não se considerou nenhuma mortalidade específica associada a enxaqueca.

10.8. Para a medição da qualidade de vida, foram usados do MSQoL v.2.1 dos doentes do ensaio CONQUER, mapeados para os scores de utilidade EQ-5D-3L através de um algoritmo de mapeamento publicado. Alternativamente, foram utilizados, em análise de sensibilidade, os dados do EQ-5D-5L também recolhidos no ensaio CONQUER.

10.9. Considerou-se o consumo dos seguintes recursos de saúde: urgências, internamentos consultas meios complementares de diagnóstico e terapêutica, outros procedimentos médicos, dias com enxaqueca, nos quais foi necessário utilizar triptanos, paracetamol e anti- inflamatórios não esteroides ou aspirina. Estimou-se o uso de recursos de saúde em função do número de dias com enxaqueca, e de acordo a um painel de peritos.

11. Conclusões

11.1. Analisou-se o benefício adicional do galcanezumab 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’.

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

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

11.4. Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

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

11.4.2. Foi efetuada uma análise para o subgrupo de doentes com três ou mais falências terapêuticas prévias, tendo o galcanezumab 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.

11.4.3. A empresa submeteu ainda uma análise *post hoc* do subgrupo de doentes do estudo CONQUER que haviam falhado especificamente e cumulativamente as 3 classes terapêuticas especificadas na matriz de avaliação inicial (anti convulsivantes, β -bloqueantes e antidepressivos tricíclicos). Os resultados observados nesta subpopulação para as diferentes medidas de eficácia e segurança avaliadas no estudo CONQUER 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).

11.4.4. Não foram identificados problemas significativos de segurança com a utilização de galcanezumab no estudo.

11.5. 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 - CONQUER trial.
3. Análise de subgrupo *post hoc* de doentes com 3 falências prévias submetida pelo titular de AIM.