

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Fremanezumabe para o tratamento preventivo de enxaqueca em adultos com pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês, refratários a três tratamentos prévios. (UAT 158)

No dia 25 de junho de 2025, na 41ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Fremanezumabe para o tratamento preventivo de enxaqueca em adultos com pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês, refratários a três tratamentos prévios.*

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente Teva Farmacêutica LTDA seguida da apresentação de contrapontos por representantes da Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (UNIMED DO BRASIL) e Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAÚDE). Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) - existem grandes incertezas quanto a população alvo total e a avaliação de impacto econômico decorrente, com números completamente divergentes chegando a 21,7 BILHÕES em 5 anos no RAC da ANS; com as informações oficiais disponíveis no momento, somos desfavoráveis a incorporação;
- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) discorda da incorporação do Fremanezumabe no tratamento preventivo de enxaqueca em adultos refratários a três tratamentos prévios, nesse momento. Só existe um ECR (estudo FOCUS) que comparou o medicamento a placebo e apresentou algumas limitações metodológicas importantes. Existem preocupações a respeito da segurança, sendo que mais estudos são necessários para elucidar os riscos a longo prazo, especialmente no que diz respeito ao sistema cardiovascular. Os resultados apresentados pelo proponente estão descolados do ensaio FOCUS, os benefícios clínicos além do período do estudo pivotal estão pressupostos. O IO é

muito elevado e pode estar subestimado. Serão necessários estudos adicionais, assim como será imprescindível uma redução significativa do preço;

- A Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (UNIMED DO BRASIL) posiciona-se desfavoravelmente à incorporação de fremanezumabe para pacientes com enxaqueca no rol da ANS, tendo em vista a evidencia advinda de um único ECR contra placebo e de curta duração e ao fato de que, se incorporado o medicamento nas bases do preço máximo de venda autorizado no país, carreará um impacto orçamentário insuportável ao Sistema de Saúde Suplementar;
- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Academia Brasileira de Neurologia ABN e é favorável à incorporação da tecnologia UAT 158;
- Confederação Nacional da Indústria (CNI): Considerando que a evidência apresentada tem qualidade de moderada a alta para profilaxia da enxaqueca na população com \geq três falhas terapêuticas; que a RCEI apresenta valores indicando que o uso da tecnologia se enquadra no cenário de maior efetividade e menor custo em relação aos comparadores e que o IOI (com parâmetros utilizados) é aceitável, ainda que com incertezas consideráveis. Sugere-se a incorporação do fremanezumabe para a profilaxia de enxaqueca, atendendo a uma lacuna assistencial a essa população específica;
- Núcleo de Defesa do Consumidor da Defensoria Pública do RJ (NUDECON/RJ), Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO), Conselho Federal de Psicologia (CFP), Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) e Central Única dos Trabalhadores (CUT) são favoráveis a incorporação da UAT 158 – Fremanezumabe para tratamento preventivo de enxaqueca em adultos refratários a três tratamentos prévios;
- Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAÚDE) acompanha a Unimed do Brasil e não recomenda a incorporação de tecnologia tendo em vista as incertezas a longo prazo de segurança e eficácia e do elevadíssimo impacto orçamentário estimado;
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOOG) - acompanhamos manifestação desfavorável a incorporação da Unimed do Brasil, Fenasaúde e Abramge;
- A Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) endossa a posição da Academia Brasileira de Neurologia (ABN), favorável à incorporação da UAT 158 – Fremanezumabe;
- A Federação Brasileira de Hospitais (FBH) acata a posição da Academia Brasileira de Neurologia e é favorável à incorporação da tecnologia UAT 158;
- Conselho Nacional de Saúde (CNS) endossa a posição da AMB e ABN sendo favorável a incorporação de fremanezumabe para a profilaxia de enxaqueca;
- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) segue com parecer desfavorável pelas incertezas ao longo e prazo;
- A Biored Brasil endossa a posição da Academia Brasileira de Neurologia (ABN), da Associação Médica Brasileira (AMB) e do Conselho Nacional de Saúde (CNS),

sendo favorável à incorporação do Fremanezumabe (UAT 158) para a profilaxia da enxaqueca.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença



UAT 158 -
fremanezumabe

Proposta de Atualização do Rol: nome da tecnologia em saúde, indicação de uso e motivação para apresentação da proposta

*

UAT 158 – fremanezumabe

Indicação sugerida – Pacientes adultos com pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês e refratários a mais de 3 tratamentos

- Fremanezumabe é eficaz e seguro, reconhecido pelas principais agências estrangeiras de ATS (CADTH,NICE,SMC e PBs) , sendo que todas decidiram pela recomendação favorável de Fremanezumabe.
- Proposta de diretriz de utilização - É possível criar uma regra clara e objetiva para seleção de pacientes com indicação para o uso de fremanezumabe (indicação)
- A falta de um diagnóstico preciso e acompanhamento destes pacientes causa um grande impacto ao sistema, com uso de recursos em saúde, incluindo exames e internações em unidade de terapia intensiva.
- Fremanezumabe preenche uma necessidade não atendida, atualmente a saúde suplementar não oferece cobertura para nenhum tratamento medicamentoso para controle da enxaqueca.
- O tratamento não exige estrutura física, equipamentos, insumos e recursos humanos em âmbito nacional.

Potential COI	Organisation
Advisory Boards	TEVA, Pfizer, Libbs, Lundbeck, Abbvie
Speaker / Speakers Boards	TEVA, Pfizer, Libbs, Lundbeck, Abbvie
Consultant	Pfizer, TEVA, Abbvie, Novo Nordisk, Roche, Novartis
Grant support for research or education	None
Editorial Board	None
Author royalties	None
Other	None

Declaro que receberei honorários da TEVA para a realização desta apresentação.

O que é a migrânea

HYPOTHESES AND MUSINGS

Headache

Illustrating the patient experience

Jennifer Robblee, MD, MSc, FRCPC, and Shawna Kelly, NP- Adult, MN, CNN(C)

Neurology: Clinical Practice June 2019 vol. 9 no. 3 271-272 doi:10.1212/CPJ.0000000000000615

Correspondence

Dr. Robblee
jennifer.robblee@uhn.ca

A new headache clinic in a Canadian downtown quaternary neurological center aimed at supporting clinicians in the community was opened in March 2017. As a means to help appreciate a patient's unique experience of pain, an initially therapeutic history-taking tool has blossomed into a visual tool to advocate, educate, and communicate their headache experience. Over a 10-month period, we asked 375 patients the question, what is the one word you use to describe your headache pain or experience? From this question, we derived 171 unique words with many recurring word themes showing shared experience (table). These words were recorded in this illustration with increasing font size to represent the frequency of each word (figure). Fun fact—paying homage to the brain, particular words are intentionally placed near the control centers!

Author contributions

J. Robblee: Study concept, study design, acquisition of data, data entry, creation of figure, and critical revision of manuscript. S. Kelly: Study design, acquisition of data, data entry, manuscript and writing.

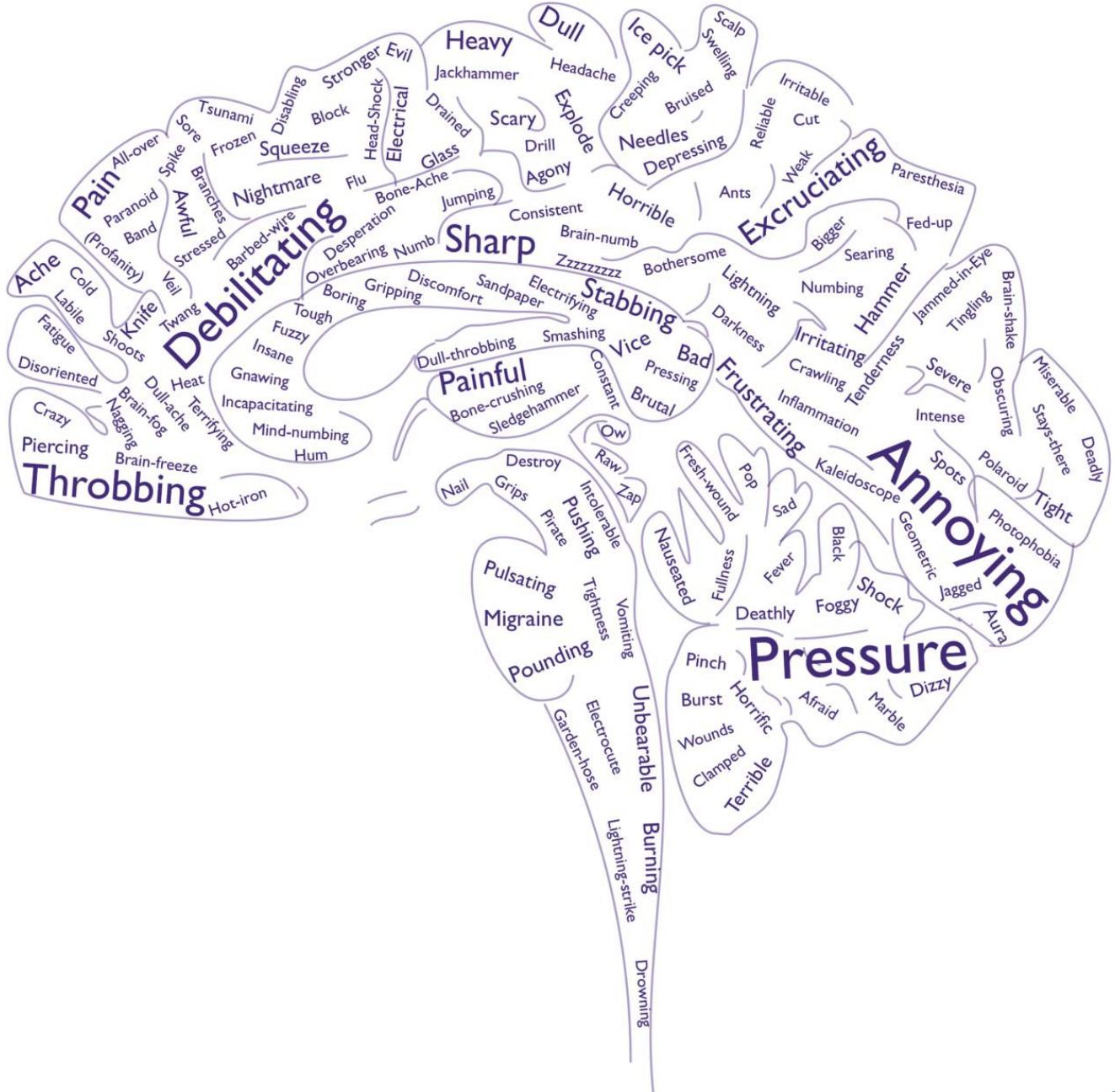
Study funding

No targeted funding reported.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest.





The International Classification of
Headache Disorders – 3rd ed. (2018)
ICHD-3

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DAS CEFALEIAS

3^a EDIÇÃO

Comitê de Classificação das Cefaleias da
Sociedade Internacional de Cefaleia



Tradução da Sociedade Brasileira de Cefaleia
com autorização da Sociedade Internacional de Cefaleia

Fernando Kowacs (Coordenador)
Djacir Dantas Pereira de Macedo
Raimundo Pereira da Silva-Néto

A. Ao menos 5 crises preenchendo os critérios:

B. Cefaleia durando 4-72 horas (sem tratamento ou com tratamento ineficaz);

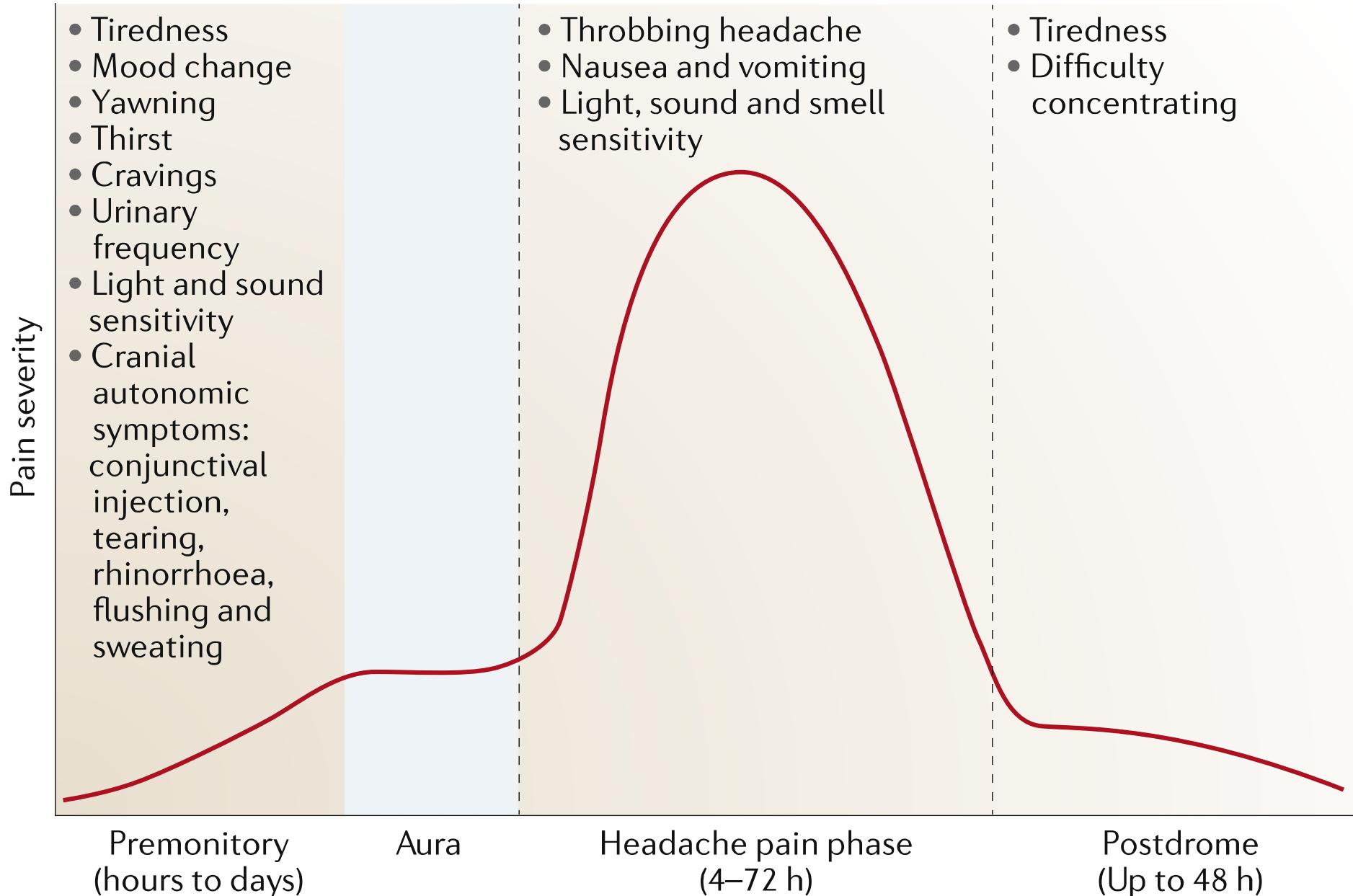
C. A cefaleia possui ao menos 2 características:

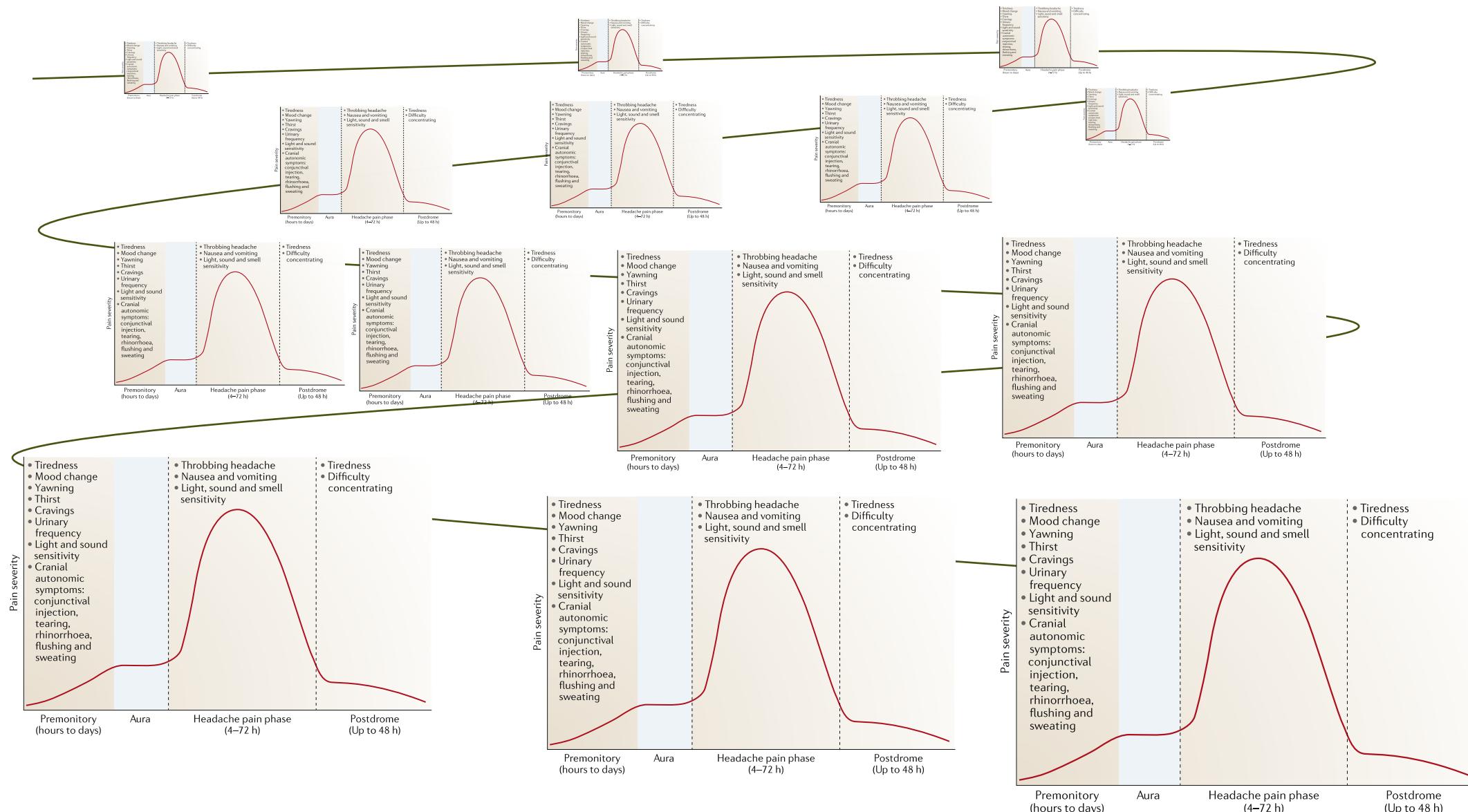
1. localização **unilateral**
2. caráter **pulsátil**
3. intensidade da dor **moderada ou forte**
4. **exacerbada** por ou levando o indivíduo a evitar **atividades físicas** rotineiras (por exemplo: caminhar ou subir escadas)

D. Durante a cefaleia, ao menos um dos seguintes:

1. **náusea** e/ou vômito
2. **fotofobia e fonofobia**

Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.





Articles



Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016



GBD 2016 Headache Collaborators*

Summary

Background Through the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors (GBD) studies, headache has emerged as a major global public health concern. We aimed to use data from the GBD 2016 study to provide new estimates for prevalence and years of life lived with disability (YLDs) for migraine and tension-type headache and to present the methods and results in an accessible way for clinicians and researchers of headache disorders.

Methods Data were derived from population-based cross-sectional surveys on migraine and tension-type headache. Prevalence for each sex and 5-year age group interval (ie, age 5 years to ≥95 years) at different time points from 1990 and 2016 in all countries and GBD regions were estimated using a Bayesian meta-regression model. Disease burden measured in YLDs was calculated from prevalence and average time spent with headache multiplied by disability weights (a measure of the relative severity of the disabling consequence of a disease). The burden stemming from medication overuse headache, which was included in earlier iterations of GBD as a separate cause, was subsumed as a sequela of either migraine or tension-type headache. Because no deaths were assigned to headaches as the underlying cause, YLDs equate to disability-adjusted life-years (DALYs). We also analysed results on the basis of the Socio-demographic Index (SDI), a compound measure of income per capita, education, and fertility.

Lancet Neurol 2018; 17: 954–76

See Comment page 929

*Collaborators listed at the end of the Article

Correspondence to:
Prof Lars Jacob Stovner,
Department of Neuromedicine
and Movement Science,
Norwegian University of Science
and Technology, Trondheim
N-7491, Norway
lars.stovner@ntnu.no

 Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016

 GBD Headache Collaborators*

See Comment page S29
View group page S29

* Contributors listed at the end of this article

Correspondence to

Prof László Z. Steiner
Department of Neurology,
Neurosciences and
Institute of Science,
Technology and
Technologies, Fondazione
Iasi Università di Genova, Genova,
Italy (e-mail:lsteiner@iasf.fondazioneiasi.it)

Published online first 10 October 2018

© 2018 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY 4.0 license.

Abstract

Background Through the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors (GBD) studies, headache has emerged as a major global public concern. We aimed to use the GBD 2016 study to provide new estimates for prevalence and years of life lived with disability (YLDs) for migraine and tension-type headache and to present the methods and results in an accessible way for clinicians and researchers of headache disorders.

Methods Data were drawn from age-standardised, country-specific, sex-specific, and year-specific estimates of migraine and tension-type headache.

Findings Disease burden was estimated for 1990 and 2016 in all countries and GBD regions.

Headache burden measured in YLDs was calculated from prevalence and average time spent with headache multiplied by the disability weight assigned to each headache type.

Results Migraine was the leading cause of headache burden in 1990 and 2016, followed by tension-type headache.

Migraine was the leading cause of headache burden in women in all ages and in men aged 15–49 years, while tension-

type headache was the leading cause in men aged 50–69 years.

Conclusion Migraine and tension-type headache caused more than 45 million years lived with disability worldwide in 2016, which was 11·2% of all YLDs in the age group and sex. Age-standardised DALYs for each headache type showed a small increase as SDI increased.

Keywords Although crude estimates are based on limited data, our study shows that headache disorders, and migraine in particular, are important causes of disability worldwide, and deserve greater attention in health policy and health resource allocation. Future iterations of this study, based on sources from additional countries and with less methodological heterogeneity, should help to provide stronger evidence of the need for action.

Funding Bill & Melinda Gates Foundation.

Copyright © 2018 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY 4.0 license.

Introduction

Migraine and other headache disorders are among the most prevalent disorders worldwide, but recognition of their burden has been slow. In 1990, migraine was not included in the Global Burden of Disease (GBD) study, and, from 2000, this delay has occurred in part because headache is not fatal and does not result in permanent or objective impairment. Headache is a common symptom that is experienced by most people from time to time, which has hindered the realisation that headache disorders are important causes of relatively large amounts of disability in the general population.

The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors (GBD) studies have 22 of their main aims

MIGRÂNEA

2^a Years lived with disability (YLD)

nature genetics

ARTICLES
<https://doi.org/10.1038/ng.41588>

Check for updates

OPEN

Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles

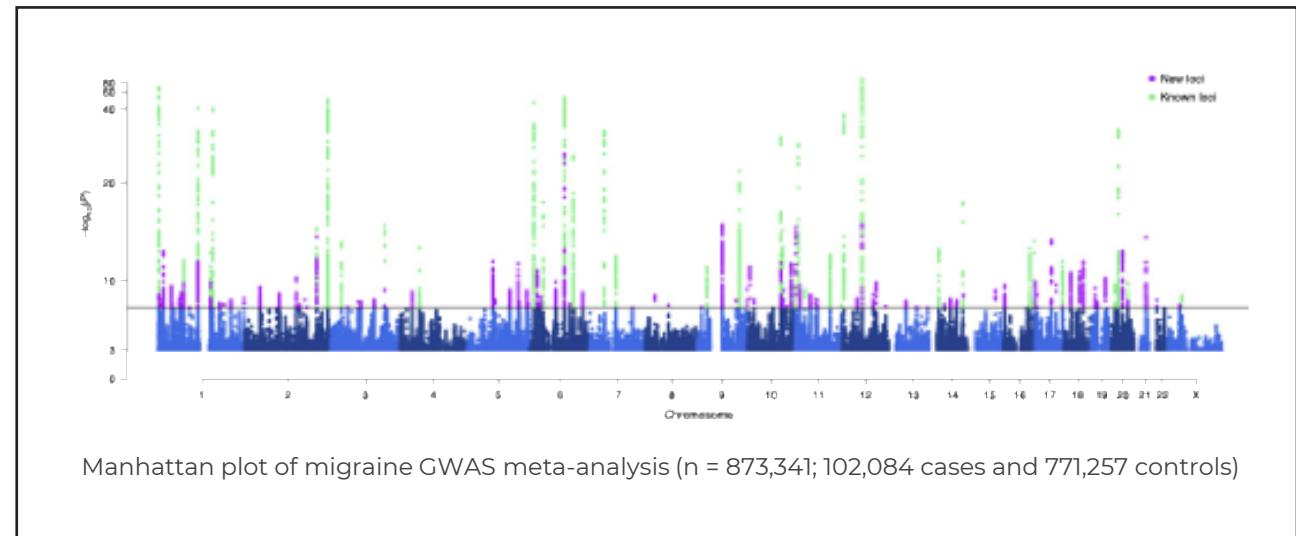
Heidi Hautakangas¹, Bendik S. Winsvold^{2,3,4}, Sanni E. Ruotsalainen¹, Gyda Björnsdóttir⁵, Aster V. E. Harder^{2,4}, Lisette J. A. Kogelman⁶, Laurent F. Thomas^{3,9,10,11}, Raymond Noordam¹², Christian Benner¹, Padhraig Gormley¹³, Ville Arto¹⁴, Karina Banasik¹⁵, Anna Björnsdóttir¹⁶, Dorret I. Boomsma¹⁷, Ben M. Brumpton¹⁸, Kristoffer Selvsten Burgdorf¹⁹, Julie E. Buring^{19,20}, Mona Ameri Chaimer²¹, Irene de Boer²¹, Martin Dichgans^{21,22}, Christian Erikstrup²³, Markus Färkkilä²⁴, Maiken Elvestad Garbrielsen²⁵, Mohsen Ghanbari²⁶, Knut Hagen^{25,26}, Paavo Häppölä¹, Jouke-Jan Hottenga²⁷, Maria G. Hrafnssdóttir²⁷, Kristian Hveem²⁸, Marianne Bakke Johnsen^{2,29,30}, Mikka Kähönen³¹, Espen S. Kristoffersen^{30,32,33}, Tobias Kurth³⁴, Terho Lehtimäki³⁵, Lannie Lighart²⁷, Sigurdur H. Magnusson³⁶, Rainer Malik²⁷, Ole Birger Pedersen³⁶, Nadine Pelzer³⁷, Brenda W. J. H. Penninx^{27,38}, Caroline Ran³⁹, Paul M. Ridder^{19,20}, Frits R. Rosendal⁴⁰, Gudrun R. Sigurdardóttir³⁶, Anne Heidi Skogholz²¹, Olafur A. Sveinsson²⁷, Thorgeir E. Thorsteinsson⁴¹, Henrik Ullum³⁶, Lisanne S. Vrijhuizen²⁷, Elisabeth Widén¹, Ko Willems van Dijk⁴², International Headache Genetics Consortium¹, HUNT All-in Headache¹, Danish Blood Donor Study Genomic Cohort¹, Arpo Aromaa⁴³, Andrea Carmine Belin³⁷, Tobias Freilinger^{33,44}, M. Arfan Ikram²⁴, Mario-Riitta Järvelin^{45,46,47,48}, Olli T. Raitakari^{19,50,51}, Gisela M. Terwindt⁴, Mikko Kallela¹⁴, Maija Weissman^{18,2}, Jes Olesen⁴⁹, Daniel I. Chasman^{19,20}, Dale R. Nyholt⁵², Hreinn Stefansson⁵³, Kari Stefansson⁵⁴, Arn M. J. M. van den Maagdenberg^{4,6,7}, Thomas Folkman Hansen^{1,8,5}, Samuli Ripatti^{1,54,55}, John-Anker Zwart^{2,3,29}, Aarne Palotie^{1,56,57} and Matti Pirinen^{1,58,59}

Migraine affects over a billion individuals worldwide but its genetic underpinning remains largely unknown. Here, we performed a genome-wide association study of 102,084 migraine cases and 771,257 controls and identified 123 loci, of which 86 are previously unknown. These loci provide an opportunity to evaluate shared and distinct genetic components in the two main migraine subtypes: migraine with aura and migraine without aura. Stratification of the risk loci using 29,679 cases with subtype information indicated three risk variants that seem specific for migraine with aura (in *HMOX2*, *CACNA1A* and *MPPED2*), two that seem specific for migraine without aura (near *SPINK2* and near *FECH*) and nine that increase susceptibility for migraine regardless of subtype. The new risk loci include genes encoding recent migraine-specific drug targets, namely calcitonin gene-related peptide (*CALCA/CALCB*) and serotonin 1F receptor (*HTTRF*). Overall, genomic annotations among migraine-associated variants were enriched in both vascular and central nervous system tissue/cell types, supporting unequivocally that neurovascular mechanisms underlie migraine pathophysiology.

Migraine is a highly prevalent brain disorder characterized by disabling attacks of moderate-to-severe pulsating and throbbing pain in one half of the head, often accompanied by nausea, vomiting, and physical activity, and can be associated with autonomic symptoms such as a hypersensitivity to light and sound, nausea and vomiting. Migraine has a lifetime prevalence of 15–20% and is ranked as the second most disabling condition in terms of years lived with disability¹.

Migraine is three times more prevalent in females than in males. About one third of patients, migraine attacks often include an aura, a temporary neurological symptom such as scotomas or tingling sensations. Hence, the two main migraine subtypes are defined as migraine with aura (MA) and migraine without aura (MO). It has been debated for decades whether or not the migraine subtypes are in fact two separate disorders^{2,3}, and, if so, what the

A full list of affiliations appears at the end of the paper.
NATURE GENETICS www.nature.com/naturegenetics



Physiol Rev 97: 553–622, 2017

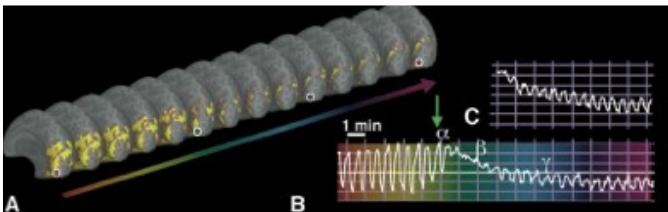
Published February 8, 2017; doi:10.1152/physrev.00034.2015

PATHOPHYSIOLOGY OF MIGRAINE: A DISORDER OF SENSORY PROCESSING

**Peter J. Goadsby, Philip R. Holland, Margarida Martins-Oliveira, Jan Hoffmann,
Christoph Schankin, and Simon Akerman**

Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex

Nouchine Hadjikhani^{1*}, Margarita Sanchez del Rio¹, Ona Wu¹, Denis Schwartz¹, Dick Bakker¹, Bruce Fischl¹, Kenneth K. Kwong¹, F. Michael Cutrer², Bruce R. Rosen¹, Roger B. H. Tootell¹, A. Gregory Sorensen¹, and Michael A. Moskowitz¹

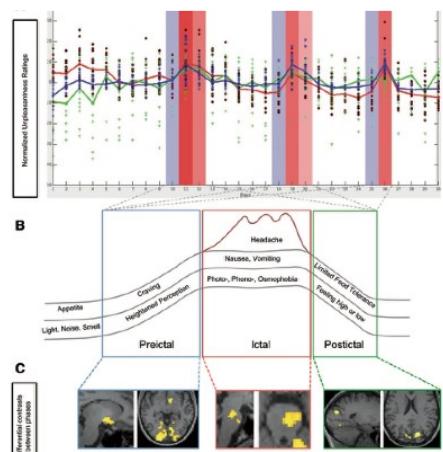


Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Apr 10;98(8):4687-92



The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks

Laura H. Schulte and Arne May



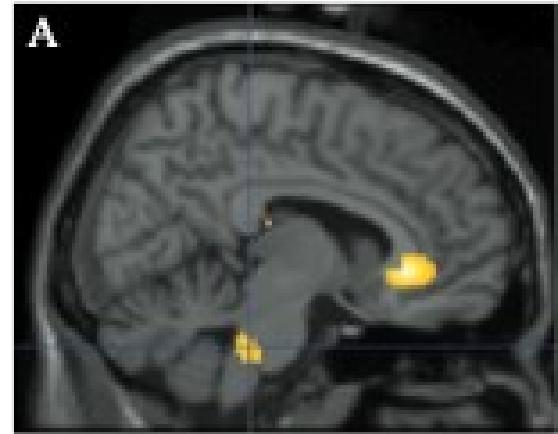
Brain. 2016 Jul;139(Pt 7):1987-93

doi:10.1093/brain/wh416

Brain (2005), 128, 932–939

A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate

S. K. Afjadi,¹ M. S. Matharu,¹ L. Lee,² H. Kaube,¹ K. J. Friston,² R. S. J. Frackowiak² and P. J. Goadby¹



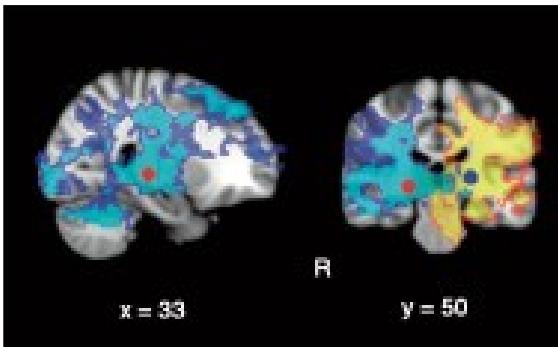
Brain (2005), 128, 932–939



International Headache Society

Altered thalamic connectivity during spontaneous attacks of migraine without aura: A resting-state fMRI study

Faisal Mohammad Amin¹, Anders Hougaard¹, Stefano Magon², Till Sprenger³, Frauke Wolfram⁴, Egill Rostrup¹ and Messoud Ashina¹



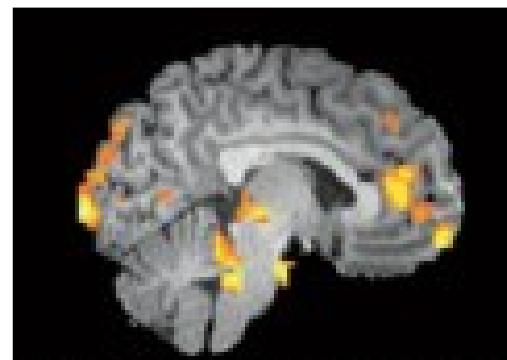
Cephalgia. 2018 Jun;38(7):1237-1244

Cephalgia
2018 Vol 38(7) 1237-1244
© International Headache Society 2017
Reprints and permission:
reprints.sagepub.com/journalsPermissions.nav
http://journals.sagepub.com/10.1177/0303820217731024
journals.sagepub.com/issn/0303-8202
http://journals.sagepub.com/



Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks

Faroq Husain Maniyar,^{1,2} Till Sprenger,^{1,*} Teshamae Monteith,³ Christoph Schankin and Peter James Goadby¹



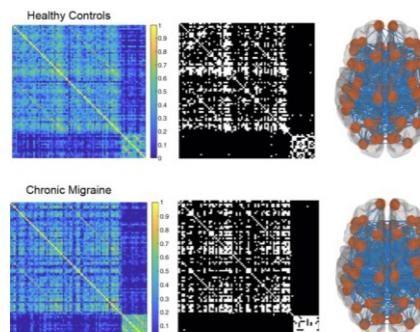
Brain 2014; 137; 232–241

Brain Structure and Function
<https://doi.org/10.1007/s00429-019-01994-7>

ORIGINAL ARTICLE

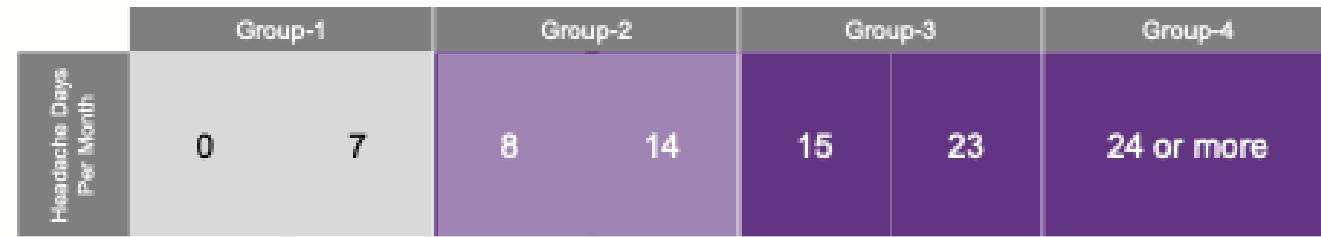
Altered structural brain network topology in chronic migraine

Danielle D. DeSouza¹*, Yohannes W. Woldeamanuel¹, Bharati M. Sanjanwala¹, Daniel A. Bissell¹, James H. Bishop², Addie Peretz¹, Robert P. Cowan¹



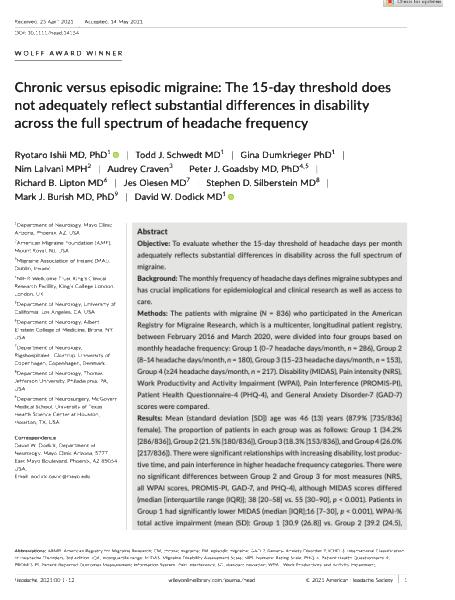
Brain Struct Funct. 2020 Jan;225(1):161-172

**Nem toda pessoa com migrânea
tem a mesma necessidade de
tratamento.**



Episodic Migraine

Chronic Migraine



	Group-1 vs Group-2	Group-1 vs Group-3	Group-1 vs Group-4	Group-2 vs Group-3	Group-2 vs Group-4	Group-3 vs Group-4
MwA^a	0.734	0.644	0.016	0.900	0.012	0.011
Age^b	0.988	0.035	0.574	0.103	0.829	0.434
Employment - Full-time/part time^b	0.514	0.891	<0.001	0.657	<0.001	<0.001
MIDAS score^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
WPAI-%Absenteeism^b	0.816	0.157	0.001	0.806	0.030	0.473
WPAI-%Presenteeism^b	0.062	<0.001	<0.001	0.260	<0.001	0.048
WPAI-%Total work productivity impairment^b	0.066	<0.001	<0.001	0.312	<0.001	0.019
WPAI-%Total Activity impairment^b	0.017	<0.001	<0.001	0.277	<0.001	0.025
PROMIS-PI-T score^b	0.008	<0.001	<0.001	0.057	<0.001	<0.001

teva

Research Submissions

Assessing Barriers to Chronic Migraine Consultation, Diagnosis, and Treatment: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study

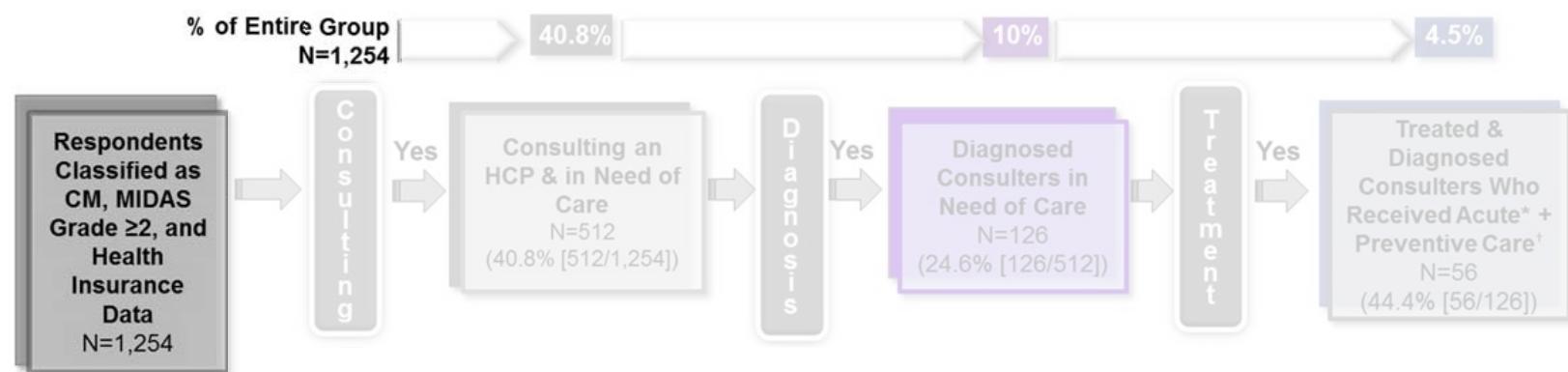
David W. Dodick, MD; Elizabeth W. Loder, MD; Aubrey Manack Adams, PhD; Dawn C. Buse, PhD;
Kristina M. Fanning, PhD; Michael L. Reed, PhD; Richard B. Lipton, MD

Objective.—To assess the rates and predictors of traversing steps essential to good medical care for chronic migraine, including: (1) medical consultation, (2) accurate diagnosis, and (3) minimal pharmacologic treatment. Candidate predictors included socioeconomic, demographic, and headache-specific variables.

Background.—Previous research has established that barriers to effective management for episodic migraine include the absence of health insurance, lack of appropriate medical consultation, failure to receive an accurate diagnosis, and not being offered a regimen with acute and preventive treatments.

Methods/Design.—The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study, a longitudinal web-based panel study of migraine, included a cross-sectional module focused on patterns of and barriers to medical care. Participants eligible for this analysis met the study criteria for chronic migraine, had evidence of headache-related disability, and provided data on health insurance status. The main outcomes in the current analysis included the proportion of respondents who sought consultation for headache with a designated healthcare professional, self-reported receiving a diagnosis of chronic migraine, and self-reported receipt of treatment for headache with a prescription medication.

N = 1,254 migrânea crônica (≥15 dias/mês)



Research Submissions

Assessing Barriers to Chronic Migraine Consultation, Diagnosis, and Treatment: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study

David W. Dodick, MD; Elizabeth W. Loder, MD; Aubrey Manack Adams, PhD; Dawn C. Base, PhD; Kristina M. Fanning, PhD; Michael L. Reed, PhD; Richard B. Lipton, MD

Objective—To assess the rate and predictors of receiving steps essential to good medical care for chronic migraine, including (1) medical consultation, (2) accurate diagnosis, and (3) minimal pharmacologic treatment. Candidate predictors included sociodemographic, demographic, and headache-specific variables.

Background—Previous research has established that barriers to effective management for episodic migraine include the lack of knowledge about the disease, lack of access to care, and lack of access to an acute treatment, and not being offered a regimen with acute and preventive treatments.

Methods/Design—The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study is a prospective observational study designed to describe a cross-sectional sample of patients with and barriers to medical care. Participants eligible for this analysis met criteria for chronic migraine, had evidence of headache-related disability, and provided data on health insurance status. The main outcomes in the current analysis included the proportion of respondents who sought consultation for headache with a designated healthcare professional self-reported receiving a diagnosis of chronic migraine and appropriate treatment for headache, including acute and preventive care, and those receiving both acute and preventive treatments.

Results—In the CaMEO study, 60,533 respondents provided study data. 36,790 (28%) of respondents met criteria for migraine (17,390 of those with migraine) and chronic migraine criteria. In total, 1,254 participants (8.5% of those with chronic migraine) met inclusion criteria for this analysis. Of those, 512 respondents (40.8%) reported currently consulting with a healthcare provider for headache, 126 of whom received an accurate diagnosis, and 56 received treatment (4.5%).

Conclusion—Only 44.4% of those with chronic migraine received both an accurate diagnosis and treatment. Among those consulting a healthcare professional, 126 (24.6%) received an accurate diagnosis and 56 of those with a correct diagnosis received treatment. These findings suggest considerable room for improvement in the care of those with chronic migraine.

From the Department of Neurology, Mayo Clinic, Phoenix, AZ, USA (D.W. Dodick); Division of Headache and Pain, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA (E.W. Loder); Global Medical Affairs, Allergan plc, Irvine, CA, USA (A. Manack Adams); Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA (D.C. Base, R.B. Lipton); Montefiore Medical Center, Bronx, NY, USA (D.C. Base, R.B. Lipton); Vedanta Research, Chapel Hill, NC, USA (K.M. Fanning); and M.L. Reed, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.

Address all correspondence to D.W. Dodick, Mayo Clinic, Department of Neurology, 5777 E. Mayo Blvd., Phoenix, AZ 85054, USA; e-mail: Dodick.David@mayo.edu

Accepted for publication January 9, 2016.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is noncommercial and no modifications or adaptations are made.

821

Research Submissions

Assessing Barriers to Chronic Migraine Consultation, Diagnosis, and Treatment: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study

David W. Dodick, MD; Elizabeth W. Loder, MD; Aubrey Manack Adams, PhD; Dawn C. Base, PhD; Kristina M. Fanning, PhD; Michael L. Reed, PhD; Richard B. Lipton, MD

Objective—To assess the rate and predictors of receiving steps essential to good medical care for chronic migraine, including (1) medical consultation, (2) accurate diagnosis, and (3) minimal pharmacologic treatment. Candidate predictors included sociodemographic, demographic, and headache-specific variables.

Background—Previous research has established that barriers to effective management for episodic migraine include the lack of access to healthcare providers, the lack of time to discuss headache concerns with providers, and not being offered a regimen with acute and preventive treatments.

Methods/Design—The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study is a prospective observational study designed to recruit a cross-sectional sample based on patterns of and barriers to medical care. Participants eligible for this analysis met criteria for chronic migraine, had evidence of headache-related disability, and provided data on health insurance status. The main outcomes in the current analysis included the proportion of respondents who sought consultation for headache with a designated healthcare professional self-reported receiving a diagnosis of chronic migraine and treatment for headache.

Results—In the CaMEO study, 60,533 respondents provided study data. 36,790 (60.5% of respondents) met criteria for migraine (17,790 of those with migraine) and chronic migraine criteria. In total, 1,254 participants (8.5% of those with chronic migraine) met inclusion criteria for this analysis. Of those, 512 respondents (40.8%) reported currently consulting with a healthcare provider for headache, 100 of whom were receiving treatment, including 56 (OR 1.62; 95% CI 1.10-2.14; $P < .05$) (OR 1.01; 95% CI 1.00-2.02) for diagnosed chronic migraine, 36 (OR 1.06; 95% CI 1.03-1.10) for migraine severity (OR 1.16; 95% CI 1.11-1.22) and presence of health insurance (OR 4.61; 95% CI 3.05-6.96). Among those consulting a healthcare professional, 126 (24.4%) received an accurate diagnosis and 56 of those with a correct diagnosis received treatment. Predictors of receiving treatment included being female (OR 1.33; 95% CI 1.03-1.64), older age (OR 1.03; 95% CI 1.03-1.04), those with greater migraine severity (OR 1.25; 95% CI 1.14-1.37), and those currently consulting a specialist (OR 2.38; 95% CI 1.54-3.69). No predictors of receiving appropriate treatment were identified.

From the Department of Neurology, Mayo Clinic, Phoenix, AZ, USA (D.W. Dodick); Division of Headache and Pain, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA (E.W. Loder); Global Medical Affairs, Allergan plc, Irvine, CA, USA (A. Manack Adams); Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA (D.C. Base, R.B. Lipton); Montefiore Medical Center, Bronx, NY, USA (D.C. Base, R.B. Lipton); Vedanta Research, Chapel Hill, NC, USA (K.M. Fanning); Monheit Medical Center, Phoenix, AZ, USA (M.L. Reed).

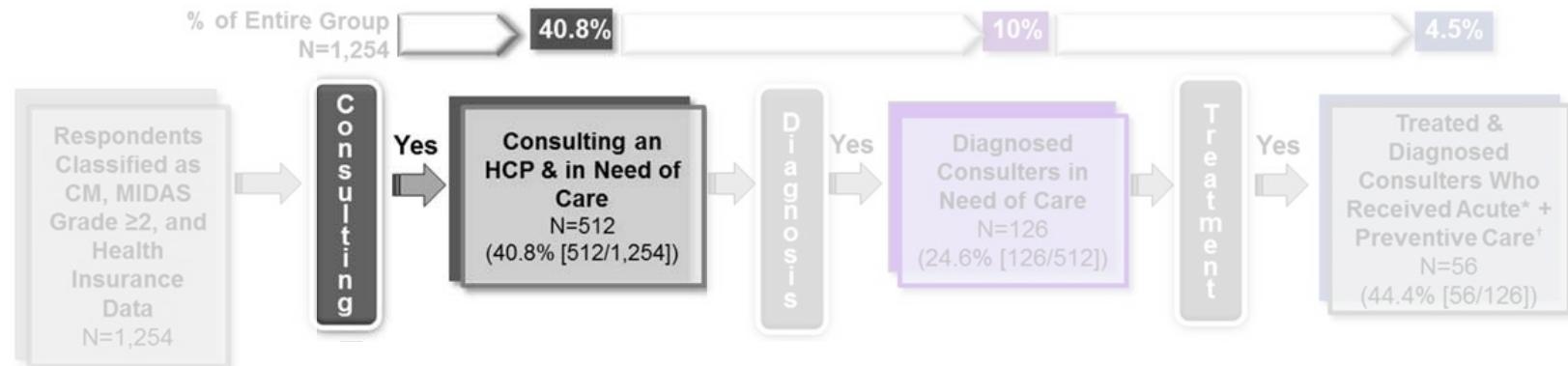
Address all correspondence to D.W. Dodick, Mayo Clinic, Department of Neurology, 5777 E. Mayo Blvd., Phoenix, AZ 85054, USA; email: Dodick.David@mayo.edu

Accepted for publication January 9, 2016.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

821

40% passaram em consulta



Research Submissions

Assessing Barriers to Chronic Migraine Consultation, Diagnosis, and Treatment: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study

David W. Dodick, MD; Elizabeth W. Loder, MD; Aubrey Manack Adams, PhD; Dawn C. Base, PhD; Kristina M. Fanning, PhD; Michael L. Reed, PhD; Richard B. Lipton, MD

Objective—To assess the rate and predictors of traversing steps essential to good medical care for chronic migraine, including (1) medical consultation, (2) accurate diagnosis, and (3) minimal pharmacologic treatment. Candidate predictors included sociodemographic and headache-specific variables.

Background—Previous research has established that barriers to effective management for episodic migraine include the lack of access to healthcare providers who can offer an acute treatment regimen, and not being offered a regimen with acute and preventive treatments.

Methods/Design—The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study is a prospective observational study designed to recruit a cross-sectional sample of patients with barriers to medical care. Participants eligible for this analysis met criteria for chronic migraine, had evidence of headache-related disability, and provided data on health insurance status. The main outcomes in the current analysis included the proportion of respondents who sought consultation for headache with a designated healthcare professional self-reported receiving a diagnosis of chronic migraine and receiving appropriate treatment for headache.

Results—In the CaMEO study, 60,533 respondents provided study data. 36,790 (60.5%) of respondents met criteria for migraine (17,790 of those with migraine) and chronic migraine criteria. In total, 1,254 participants (8.5% of those with chronic migraine) met inclusion criteria for this analysis. Of those, 512 respondents (40.8%) reported currently consulting with a healthcare provider for headache, 406 of whom were in need of care, including 300 (74.4%; CI 69.1–79.7%) with headache intensity (OR 1.62; 95% CI 1.02–2.22) and presence of headache-related disability (OR 1.62; 95% CI 1.02–2.22), and 306 (75.0%; CI 69.6–80.4%) with migraine severity (OR 1.16; 95% CI 1.11–1.22) and presence of health insurance (OR 4.61; 95% CI 3.05–6.96). Among those consulting a healthcare professional, 126 (24.4%) received an accurate diagnosis and 56 of those with a correct diagnosis received appropriate treatment, available as either a specialist or generalist. For men, 40.6% of those consulting a specialist (OR 2.38; 95% CI 1.54–3.69), those with greater migraine severity (OR 1.25; 95% CI 1.14–1.37), and those currently consulting a specialist (OR 2.26; 95% CI 1.54–3.69). No predictors of receiving appropriate treatment were identified.

From the Department of Neurology, Mayo Clinic, Phoenix, AZ, USA (D.W. Dodick); Division of Headache and Pain, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA (E.W. Loder); Global Medical Affairs, Allergan plc, Irvine, CA, USA (A. Manack Adams); Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA (D.C. Base, R.B. Lipton); Montefiore Medical Center, Bronx, NY, USA (D.C. Base, R.B. Lipton); Vedanta Research, Chapel Hill, NC, USA (K.M. Fanning); M.L. Reed, MD, Boston, MA, USA.

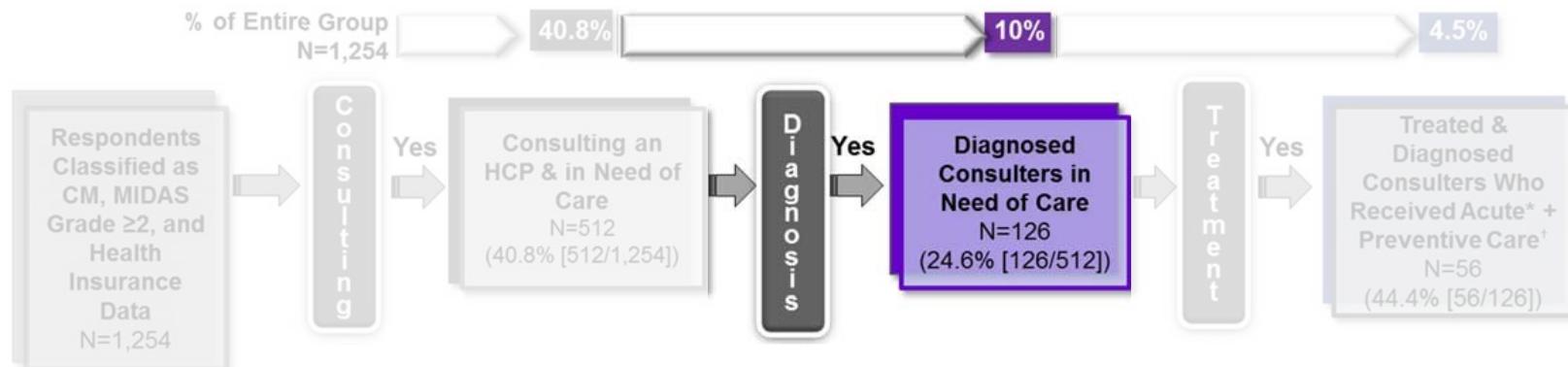
Address all correspondence to D.W. Dodick, Mayo Clinic, Department of Neurology, 5777 E. Mayo Blvd., Phoenix, AZ 85054, USA; email: Dodick.David@mayo.edu

Accepted for publication January 9, 2016.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

821

10% tiveram diagnóstico



Research Submissions

Assessing Barriers to Chronic Migraine Consultation, Diagnosis, and Treatment: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study

David W. Dodick, MD; Elizabeth W. Loder, MD; Aubrey Manack Adams, PhD; Dawn C. Base, PhD; Kristina M. Fanning, PhD; Michael L. Reed, PhD; Richard B. Lipton, MD

Objective—To assess the rate and predictors of receiving steps essential to good medical care for chronic migraine, including (1) medical consultation, (2) accurate diagnosis, and (3) minimal pharmacologic treatment. Candidate predictors included sociodemographic, demographic, and headache-specific variables.

Background—Previous research has established that barriers to effective management for episodic migraine include the lack of knowledge about the disease, the lack of access to care, and the lack of access to an acute treatment, and not being offered a regimen with acute and preventive treatments.

Methods/Design—The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study is a prospective observational study designed to describe a cross-sectional sample of patients with barriers to medical care. Participants eligible for this analysis met inclusion criteria for chronic migraine, had evidence of headache-related disability, and provided data on health insurance status. The main outcomes in the current analysis included the proportion of respondents who sought consultation for headache with a designated healthcare professional self-reported receiving a diagnosis of chronic migraine and treatment for headache.

Results—In the CaMEO study, 60,533 respondents provided study data. 36,790 (24%) of respondents met criteria for migraine (17,790 met those with migraine) and chronic migraine criteria. In total, 1,254 participants (8.5% of those with chronic migraine) met inclusion criteria for this analysis. Of those, 512 respondents (40.8%) reported currently consulting with a healthcare provider for headache, 306 of whom were in need of care, including 160 (53%) with headache severity (OR 1.62; 95% CI 1.10-2.14), 100 (33%) with migraine-related disability (OR 1.50; 95% CI 1.00-2.00), and presence of health insurance (OR 4.61; 95% CI 3.05-6.96). Among those consulting a healthcare professional, 126 (24.4%) received an accurate diagnosis and 56 of those with a correct diagnosis received treatment. Predictors of receiving an accurate diagnosis included being female (OR 1.53; 95% CI 1.03-2.03), older age (OR 1.02; 95% CI 0.97-1.07), and greater headache severity (OR 1.25; 95% CI 1.14-1.37); and those currently consulting a specialist (OR 2.38; 95% CI 1.54-3.69). No predictors of receiving appropriate treatment were identified.

From the Department of Neurology, Mayo Clinic, Phoenix, AZ, USA (D.W. Dodick); Division of Headache and Pain, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA (E.W. Loder); Global Medical Affairs, Allergan plc, Irvine, CA, USA (A. Manack Adams); Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA (D.C. Base, R.B. Lipton); Montefiore Medical Center, Bronx, NY, USA (D.C. Base, R.B. Lipton); Vedanta Research, Chapel Hill, NC, USA (K.M. Fanning); and M.L. Reed, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.

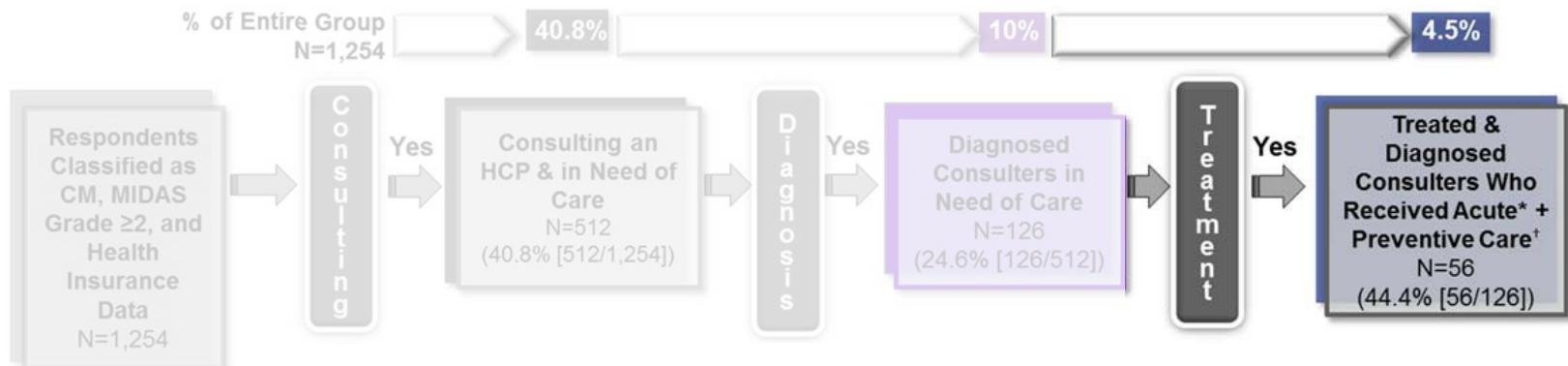
Address all correspondence to D.W. Dodick, Mayo Clinic, Department of Neurology, 5777 E. Mayo Blvd., Phoenix, AZ 85054, USA; email: Dodick.David@mayo.edu

Accepted for publication January 9, 2016.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

821

4.5% receberam tratamento



RESEARCH SUBMISSIONS

Burden of migraine in Brazil: A cross-sectional real-world study

Marcio Nattan Portes Souza MD¹ | Joshua M. Cohen MD, MPH, FAHS² |
Tony Piha PhD³ | Rinat Ribalov MA⁴ | Tamar Lengil PhD⁴ | Andressa van der Laan MA³ |
Marcelo Calderaro MD⁵ | Lulu K. Lee PhD⁶

¹ Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

² Department of Neurology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

³ Department of Neurology, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

⁴ Department of Neurology, Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel

⁵ Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

⁶ Department of Neurology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Correspondence

Dr Marcio Nattan Portes Souza
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 256
Cidade Universitária
São Paulo, SP 05205-900, Brazil

Abstract

Objective: To evaluate the burden of migraine in Brazil, based on a large-scale, cross-sectional, real-world study.

Background: Migraine is a common disorder worldwide, with significant burden on patients' quality of life.

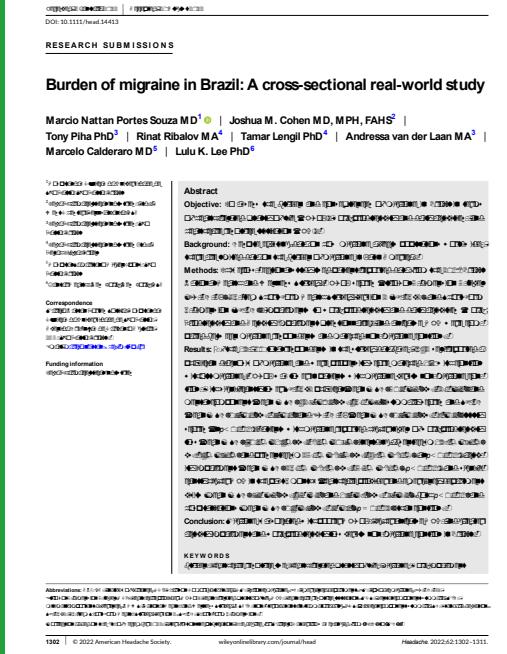
Methods: This study used a cross-sectional design, involving 1000 migraine patients from Brazil. The patients were recruited through a convenience sampling method, and the data were collected using a questionnaire. The questionnaire included questions about the frequency and intensity of migraines, as well as their impact on daily activities. The results were compared with those from previous studies conducted in other countries.



TABLE 2 Heath-related quality of life for patients with migraine versus matched controls.

Score, mean (\pm SD) [95% CI]	Self-reported diagnosed migraine (n = 1643)	Matched non-migraine control (n = 1643)	p value
SF-36v2 MCS measure	42.9 (10.2) [42.4, 43.4]	46.0 (9.9) [45.5, 46.5]	< 0.001
SF-36v2 PCS measure	50.3 (7.5) [49.9, 50.7]	52.0 (7.6) [51.6, 52.4]	< 0.001

	Self-reported diagnosed migraine (n = 1643)			Matched non-migraine control (n = 1643)	
	Valid no.	Mean (\pm SD) [95% CI]	Valid no.	Mean (\pm SD) [95% CI]	p value
Absenteeism (work time missed), % ^a	1196	12.8 (19.1) [11.9, 13.7]	1119	8.4 (17.1) [7.6, 9.2]	< 0.001
Presenteeism (impairment while working), % ^a	1223	35.0 (28.7) [33.6, 36.4]	1143	24.8 (28.0) [23.4, 26.2]	< 0.001
Total work productivity impairment (overall productivity loss), % ^a	1196	40.6 (31.4) [39.1, 42.1]	1119	28.6 (30.9) [27.1, 30.1]	< 0.001
Activity impairment (impairment), %	1643	36.0 (28.8) [34.6, 37.4]	1643	25.5 (28.1) [24.1, 26.9]	< 0.001



teva

	Self-reported diagnosed migraine (n = 1643)	Matched non-migraine control (n = 1643)
Patients with ED visits or hospitalizations, n (%) [95% CI]		
ED visit	892 (54.3) [51.9, 56.7]	599 (36.5) [34.1, 38.8]
Hospitalization	291 (17.7) [15.9, 20.0]	164 (10.0) [8.5, 11.4]

Socioeconomic burden of main diseases in eight Latin American countries

The case of Brazil

Prepared to FIFARMA

Prof. Dr. Dennis Ostwald | Dr. Malina Müller |

Dr. Karla Hernandez-Villafuerte

WifOR Institute, Germany

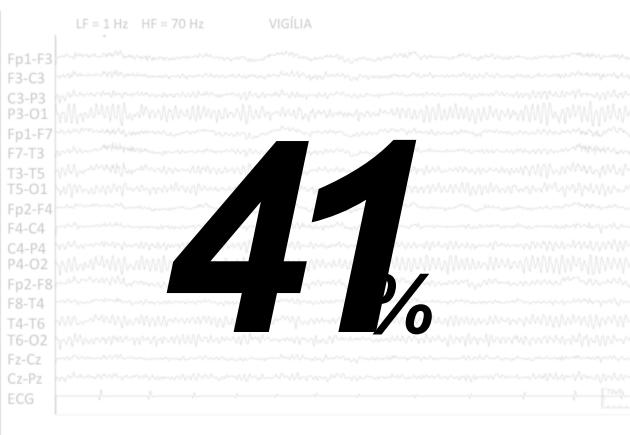
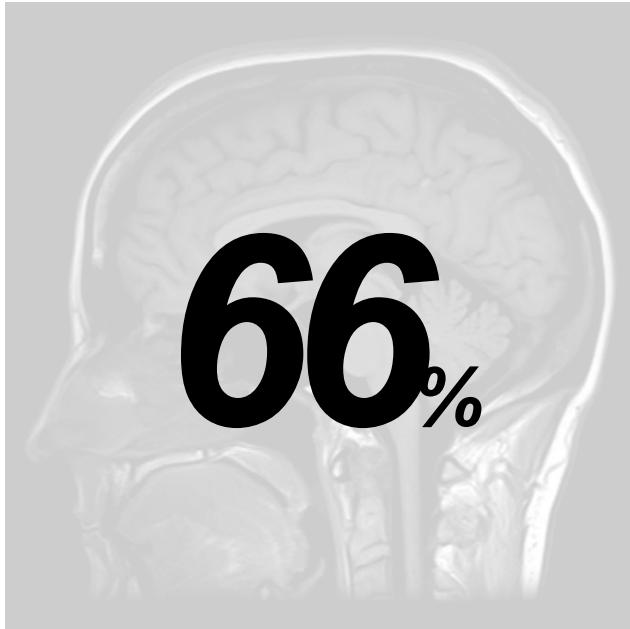
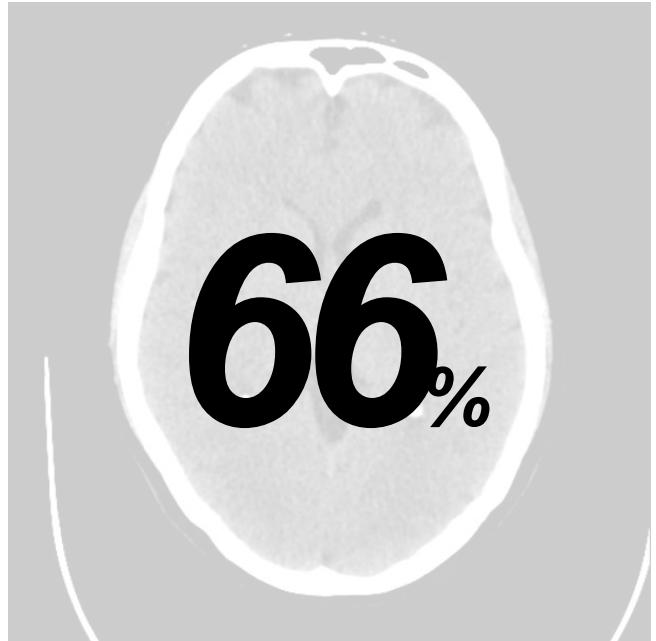
May 2024

Snapshot of findings

- The SoC burden of the seven diseases is highly relevant to the Brazilian economy.
 - During the period 2018-2022, the economy lost **350.5 Billion US Dollars**.
- The rise in the SoC burden of **type 2 diabetes** is concerning. Diabetes poses a threat to economic sustainability and healthcare sector resilience.

Brazil faces a significant SoC burden related to the debilitating effects of migraine.

- The highest among all the countries evaluated.
 - countries (as % of GDP).
 - Additionally, it exacerbates the burden of other diseases, for instance, cardiovascular conditions.
- Brazil faces a significant SoC burden related to the debilitating effects of **migraine**.
 - The highest among all the countries evaluated.





Análise de 814 exames de tomografia de crânio consecutivas de pacientes com enxaqueca atendidos em pronto socorro de hospital terciário

Marcio Souza, Marcelo Calderon, Gabriel Kubota, Ana Oliveira, Ana Fontenla, Ruan Carvalho, Rita Pincerato
Hospital Samaritano

Introdução

Enxaqueca é uma das principais causas de atendimento de urgência. O uso de recursos que não se traduzem em benefício clínico para o paciente, como exames de neuroimagem em hipótese de crise de enxaqueca, gera grande impacto financeiro no sistema de saúde.

Objetivo

Avaliar a taxa de exames de tomografia de crânio com achados positivos significativos em pacientes com enxaqueca em Pronto Atendimento (PA) de hospital terciário.

Material e Métodos

Estudo retrospectivo descritivo com avaliação de 814 tomografias computadorizadas de crânio consecutivas de pacientes admitidos no PA do Hospital Samaritano Higienópolis entre 2018 e 2019 com o diagnóstico final de enxaqueca (ICD 443). As imagens foram avaliadas de forma independente pela equipe de neuroradiologia e classificadas em três grupos: A- dentro da normalidade; B- alterado com achados não relevantes; e C- alterado com achados relevantes.

Resultados

Das 814 tomografias avaliadas, 510 (62,6%) eram totalmente normais, 269 (33%) apresentavam achados que não justificavam a clínica de céfalo e 35 (4,2%) apresentavam achados potencialmente relevantes. O principal achado relevante foi sinusopatia aguda em 33 pacientes (94% daqueles com achados relevantes), sugerida pela presença de nível líquido no interior de seios da face. Um paciente apresentou aneurisma sacular no segmento comunicante da carótida interna e outro apresentou lesão expansiva paraseptal sugestiva de meningioma. Os demais achados, classificados como não relevantes, incluíram a presença de microangiopatia/glosse, redução volumétrica encefálica, espessamentos mucosos nos seios maxilares sem sinais de agudização, cistos aracnoides, dentre outros.

Conclusão

Os resultados apontam para uma baixa porcentagem de alterações de neuroimagem em pacientes com hipótese de enxaqueca avaliados por médico emergencista, com mais de 95% dos exames apresentando-se normais ou com achados não relevantes. Apesar de 0,2% dos exames apresentarem achados considerados relevantes e não estarem associados a sinusopatia, condição infecto-aguda de diagnóstico clínico. Os achados indicam uso potencialmente inadequado de recursos e exposição de pacientes a radiação desnecessária. Estudos prospectivos podem avaliar as utilidades de educação contínua e podem aumentar a consciente do diagnóstico clínico e consequentemente reduzir desperdício e melhorar o desfecho de paciente com enxaqueca na emergência.

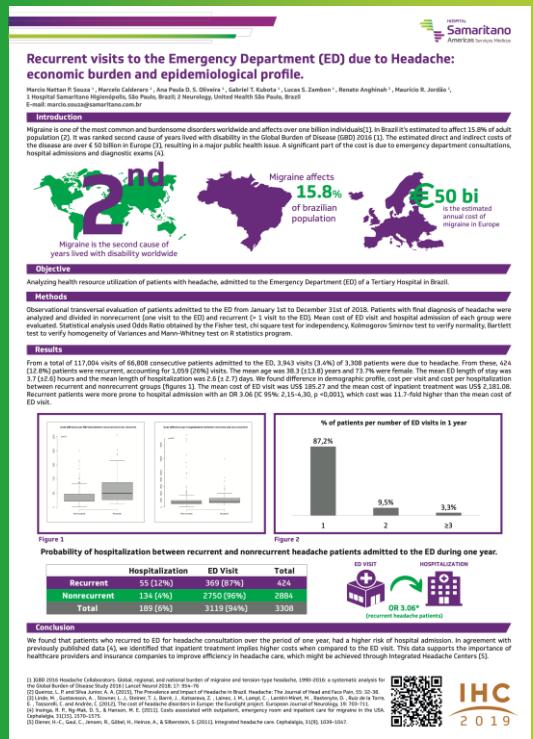
Palavras-chave: Céfalo, Enxaqueca, Tomografia computadorizada

814 tomografias de crânio Pronto Atendimento (G43 – Enxaqueca)

95% normais ou achados irrelevantes

4.8% achados não críticos

0.2% achados potencialmente críticos



ED VISIT



HOSPITALIZATION



OR 3.06*
(recurrent headache patients)

R\$>11x

teva

CUSTO ANUAL POR PACIENTE

sem migrânea com migrânea

teva

ESTIMATE OF THE IMPACT AND COSTS OF MIGRAINE FROM A HEALTH PLAN IN BRAZIL: REAL WORLD SCENARIO STUDY

Reis Neto, JP¹ and Busch, JM²

¹CEO / Director - CAPESESP - Caixa de Previdência e Assistência dos Servidores da Fundação Nacional de Saúde, Brazil

2019

INTRODUCTION

Migraine is a chronic and sometimes progressive disorder characterized by recurrent episodes of headache and associated symptoms, affecting one in ten people worldwide, with high socio-economic and personal impacts [1]. In the Global Burden of Disease 2015 [2], it was ranked the third-highest cause of disability worldwide in both adults and children [3]. About 30 million Americans have migraine or tension-type headache [4]. In Brazil, there are approximately 15 million cases [5]. It is twice as common in females [6]. The burden of migraine is higher in women because available acute and preventive therapies are either ineffective or poorly tolerated. New therapies promise as both acute and preventive therapies, although further studies are needed to determine appropriate candidates for these therapies and optimum protocols for their use [6].

1 in 10 people worldwide have migraine

3rd cause of disability worldwide in both adults and children (<50 years)

3 billion have a migraine or tension-type headache

15.8% affects around adults

2X more common in females

OBJECTIVE

This study analyzes economic impact of migraine in a health plan.

METHODS

Observational case-control study involving 71,094 individuals admitted to hospitalizations and 1,000 individuals with a history of 12 months of migraine and 369 controls [1,3]. We analyzed the frequency of use of health services during 12 months following the index date (migraine diagnosis or hospitalization). The annual costs of health care were compared with the costs of medications and medical devices used to treat migraine. Statistical analysis used OpenEpi software, by calculating the relative and absolute frequencies, means and standard deviation. For comparisons between groups, we used t-test (Student's t-test and Fisher's Exact), when $p < 0.05$.

CONCLUSIONS

As observed, the utilization of outpatient medical services from individuals with migraine was greater than those who doesn't, which increases the direct costs around 25.5%. Indirect costs, measured by the number of days lost from work, were also increased and reduction of productivity while at work was not analyzed. There is a lack of information about the burden of migraine, may have already presented disorders. Future researches should focus on identifying patients who are at higher risk for progression of the disease and the need for early intervention in disease progression.

The results support a more effective approach that can contribute to disease control and consequently the costs involved. The results of the private health plan in Brazil could support the new therapies costs,

RESULTS

Of the selected sample diagnosed with migraine, 78.0% were female, with a mean age of 40.2 years. The mean age of patients without migraine was 39.5 years. The mean age of patients with migraine was significantly higher than those without migraine ($p < 0.001$; t -test (0.001); OR 4.60, t -test ($p < 0.14$), and no significant difference in gender ($p = 0.10$; t -test ($p = 0.10$)). The mean cost per year was US\$ 1,230.38 for patients who have migraine (25.5% more). Considering the estimated cost of the incremental cost, the annual impact of disease for the health plan was US\$ 479,043.20.

ANNUAL UTILIZATION RATES IN PATIENTS WITH MIGRAINE AND WITHOUT MIGRAINE

Events	Migraine	without Migraine	Difference (%)	p-value	OR	95% CI
Emergency	0.87	0.56	57.7%	<0.001	2.12	(1.39 - 3.21)
Visits	43.88	27.96	53.8%	<0.001	6.00	(4.15 - 10.81)
Therapies	0.72	0.39	84.6%	0.005	1.94	(1.22 - 3.12)
Hospitalizations	0.16	0.17	-5.9%	0.904	0.73	(0.43 - 1.04)

ANNUAL COSTS OF MIGRAINE (PER CAPITA)

86% need to take a medicine [3]

67% need to take severe pain [3]

32% up to 30 days work days lost due to migraine [3]

US\$ 1,220.38 (without)

US\$ 1,531.91 (with)

US\$ 679,804.92 Incremental Cost

REFERENCES

- International H. & C. (2017). Global burden of disease, injury and risk factors for health metrics, 1990–2016: a systematic review for the global burden of disease study 2016. *Journal of the American Medical Association*, 317(22), 2412-2430.
- Quinton, L. & Lin, B. (2013). The Prevalence and Impact of Headache in the United States. *Journal of Headache and Pain*, 14(1), 103-111.
- Quinton, L., Lin, B., & Lipton, R. (2013). The Prevalence and Impact of Headache in the United States: A National Population-Based Study of Adults in Brazil. *Cephalgias*, 33(8), 605-610.
- Quinton, L., Lin, B., & Lipton, R. (2013). The Prevalence and Impact of Headache in the United States: A National Population-Based Study of Adults in Brazil. *Cephalgias*, 33(8), 605-610.
- Lipson, J. (2018) Headache: Epidemiology, Pathophysiology, and Risk Factors for Progression. *The Journal of Headache and Pain*, 19, 60-62.
- Felce, J. (2018) The burden of headache in Brazil: a systematic review. *Journal of Headache and Pain*, 19, 63-68.

CAPESESP
www.capecesp.com.br
@capecesp



Table 3. Summary of HCRU per Person by Study Group

	Migraine (N=22,685)	Control (N=22,685)	Migraine – Control Mean difference (95% CI)	p-value*
Elective consultations				
Mean (SD)	12.73 (10.85)	8.42 (8.81)	4.31 (4.13, 4.49)	0.0204
Median (Q1, Q3)	10 (6, 18)	7 (3, 13)		
Elective exams				
Mean (SD)	30.61 (29.65)	25.54 (23.89)	5.07 (4.57, 5.57)	<0.001
Median (Q1, Q3)	24 (11, 45)	20 (9, 40)		
Complementary therapies†				
Mean (SD)	6.59 (12.26)	4.85 (11.17)	1.74 (1.52, 1.96)	<0.001
Median (Q1, Q3)	4 (1, 14)	4 (1, 12)		
Elective hospitalizations				
Mean (SD)	0.33 (1.43)	0.30 (1.45)	0.03 (0.003, 0.05)	0.160
Median (Q1, Q3)	1 (1, 2)	1 (1, 2)		
ER visits				
Mean (SD)	3.98 (4.84)	2.20 (3.61)	1.78 (1.70, 1.86)	<0.001
Median (Q1, Q3)	3 (2, 6)	2 (1, 4)		
Emergency hospitalizations				
Mean (SD)	0.14 (1.24)	0.10 (0.86)	0.04 (0.02, 0.05)	<0.001
Median (Q1, Q3)	1 (1, 1)	1 (1, 1)		

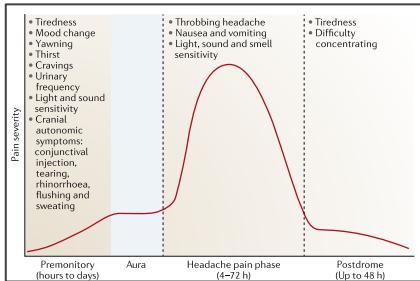
*p-values are from a non-parametric (Kruskal-Wallis) test based on distribution, not based on mean difference; †Physical therapy and psychotherapy. CI, confidence interval; ER, emergency room; HCRU, healthcare resource utilization; Q(1/3), (1st/3rd) quartile; SD, standard deviation.

Como mudar
essa realidade?

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

Incapacidade

Exames



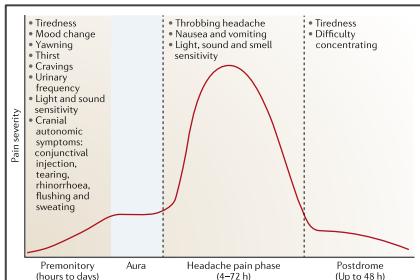
Hospitalização

Consultas

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

Incapacidade

Exames



Diagnóstico
Migrânea
ICHD-3

Hospitalização

Consultas

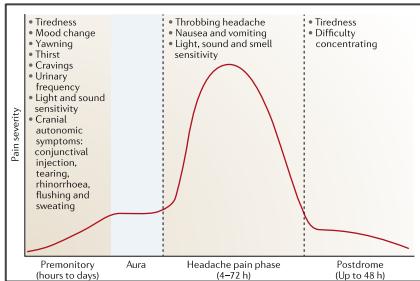
FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

Incapacidade

Exames

Migrânea
Baixa
frequência
Baixo impacto

Tratamento
de crise
Otimizado
MEV



Diagnóstico
Migrânea
ICHD-3

Hospitalização

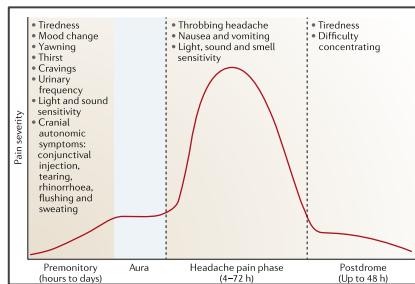
Consultas

*MEV: medidas de estilo de vida

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

Incapacidade

Exames



Hospitalização

Consultas

Migrânea
Baixa
frequência
Baixo impacto

Tratamento
de crise
Otimizado
MEV

Diagnóstico
Migrânea
ICHD-3

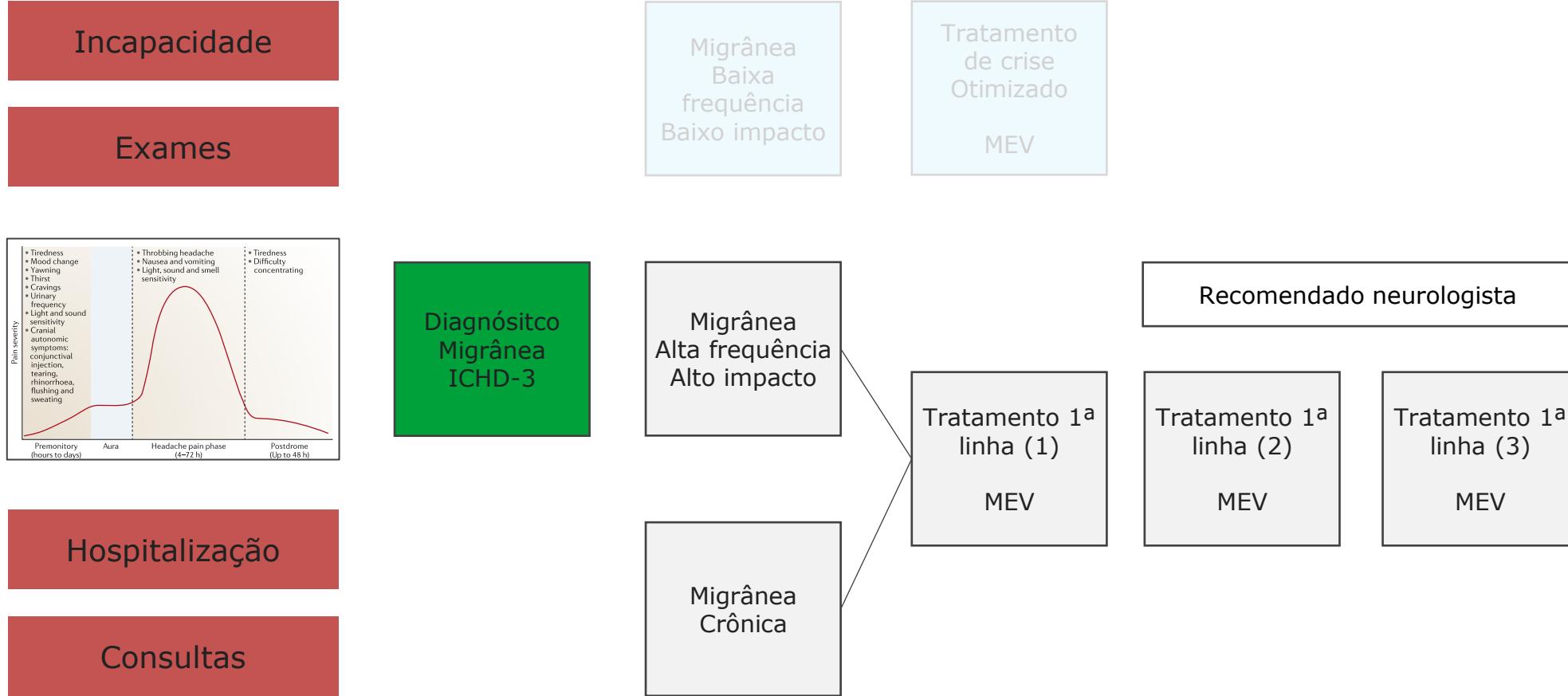
Migrânea
Alta frequência
Alto impacto

Tratamento 1^a
linha (1)
MEV

Migrânea
Crônica

*MEV: medidas de estilo de vida

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

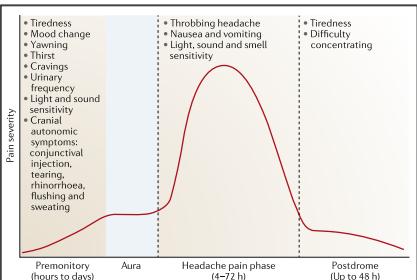


*MEV: medidas de estilo de vida

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

Incapacidade

Exames



Hospitalização

Consultas

Migrânea
Baixa
frequência
Baixo impacto

Tratamento
de crise
Otimizado

MEV

Diagnóstico
Migrânea
ICHD-3

Migrânea
Alta frequência
Alto impacto

Recomendado neurologista

Neurologista

Tratamento 1^a
linha (1)
MEV

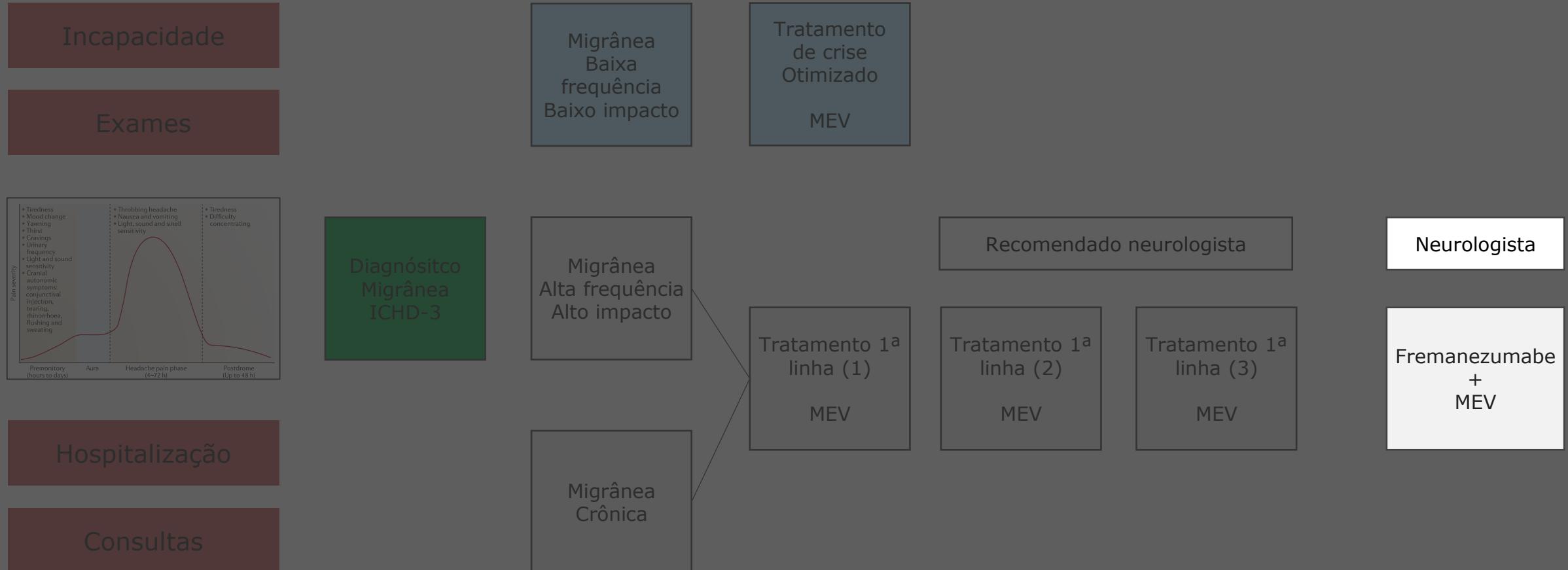
Tratamento 1^a
linha (2)
MEV

Tratamento 1^a
linha (3)
MEV

Migrânea
Crônica

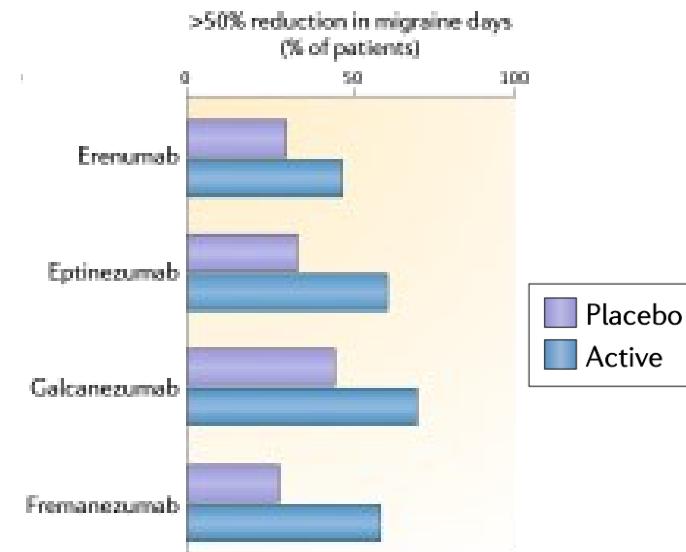
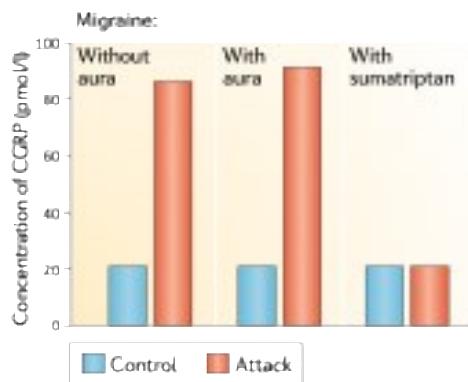
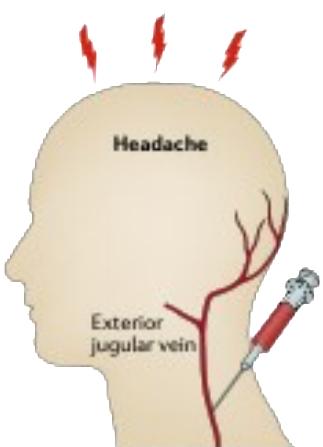
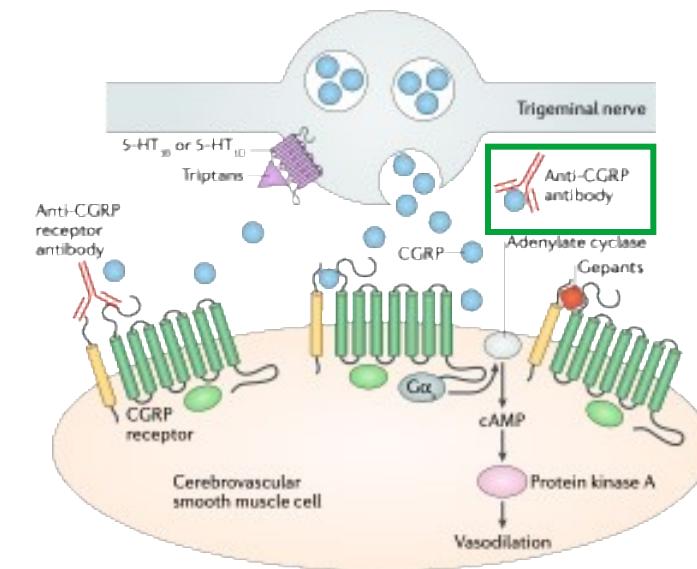
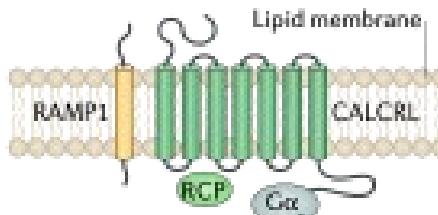
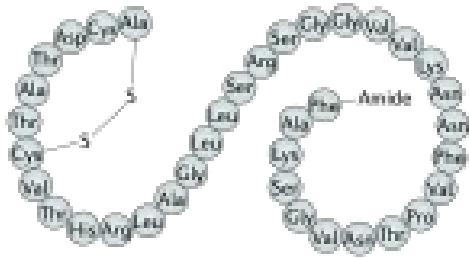
*MEV: medidas de estilo de vida

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

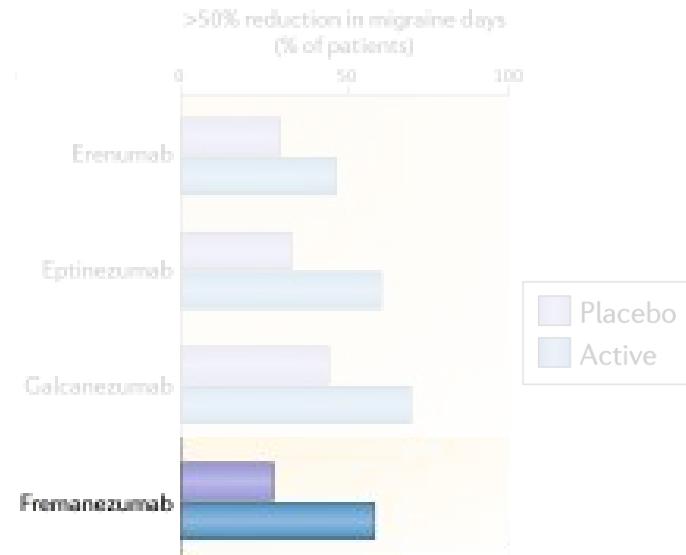


*MEV: medidas de estilo de vida

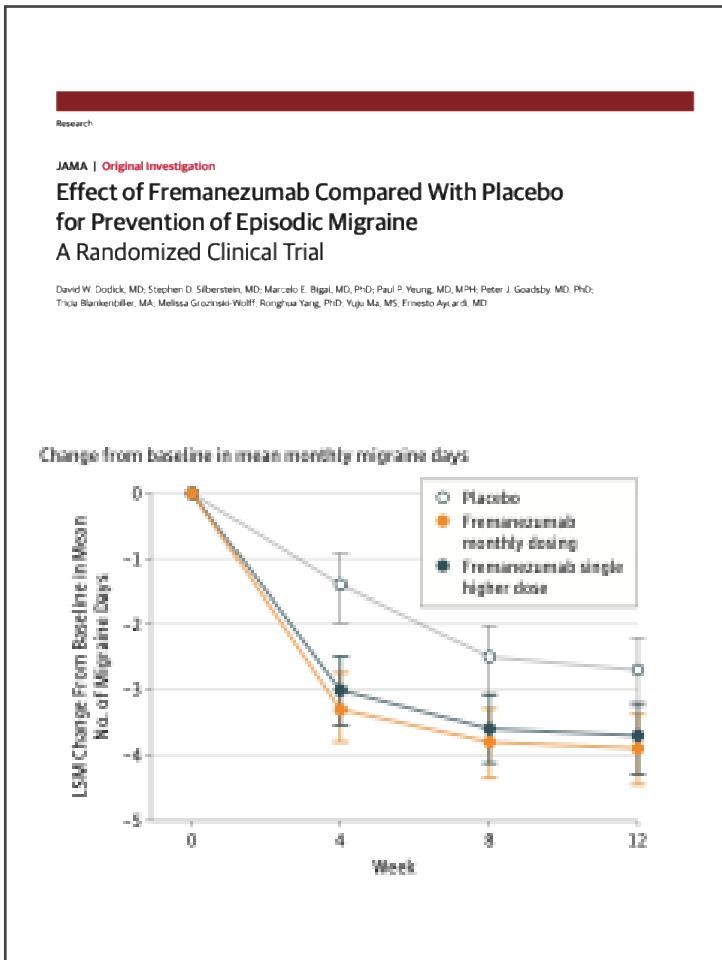
CGRP



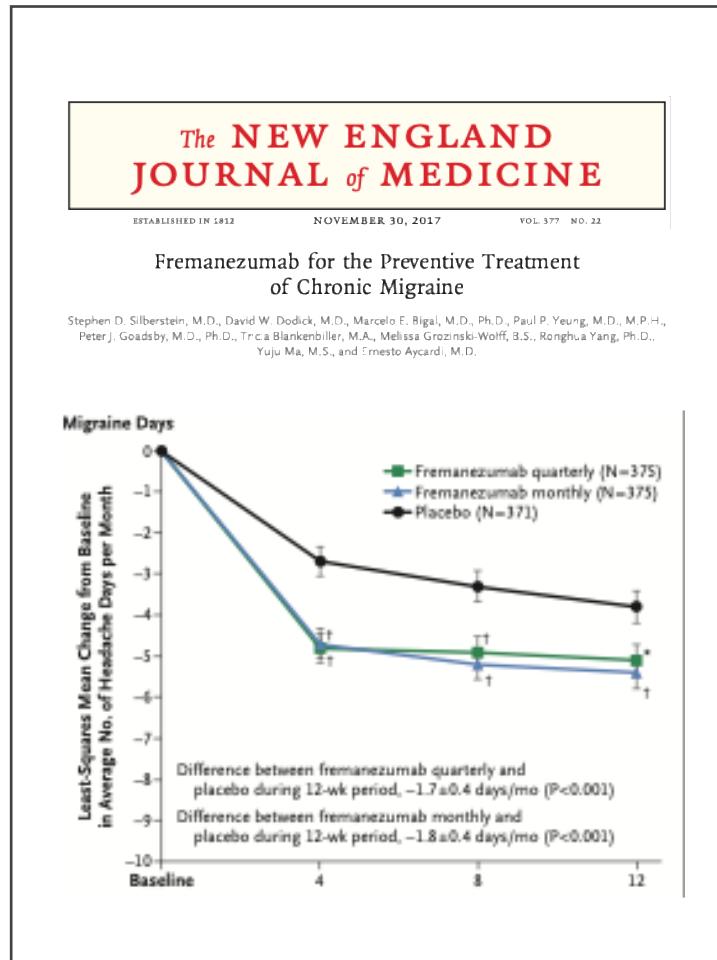
CGRP



Migrânea Episódica (ME)

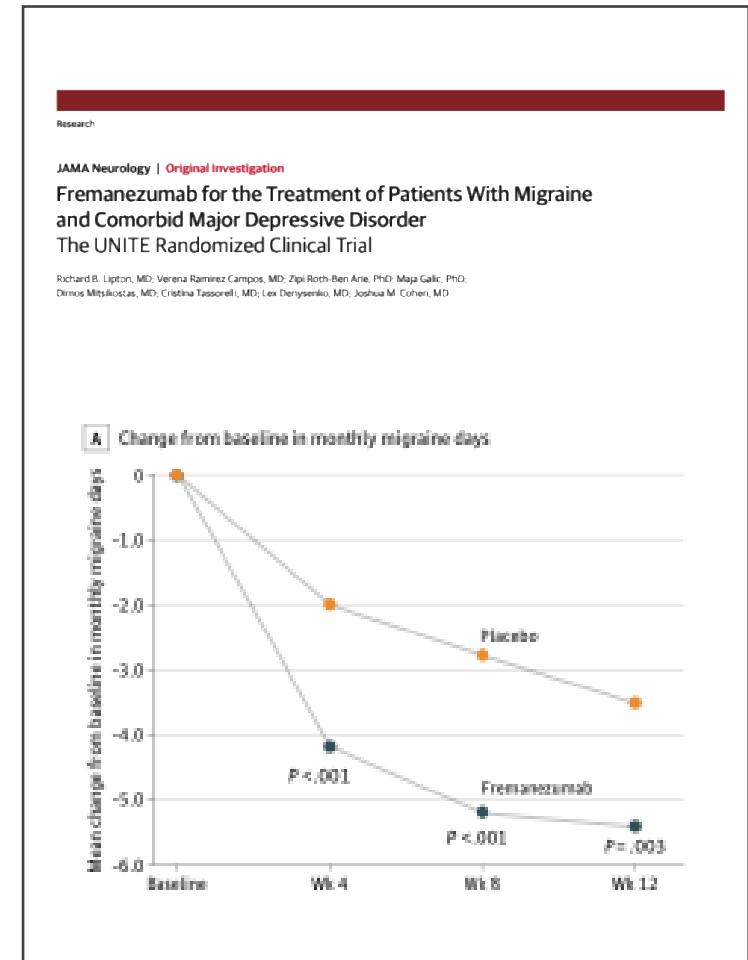


Migrânea Crônica (MC)



JAMA. 2018 May 15;319(19):1999-2008

ME ou MC + Depressão



JAMA Neurol. 2025 Jun 1;82(6):560-569



Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial

Michel D Ferrari, Hans Christoph Diener, Xiaoping Ning, Maja Galic, Joshua M Cohen, Ronghua Yang, Matthias Mueller, Andrew H Ahn, Yael Carmeli Schwartz, Melissa Grozinski-Wolff, Lindsay Janka, Messoud Ashina

Summary

Background Antibodies targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor have shown efficacy in the prevention of migraine attacks. We investigated the efficacy and tolerability of fremezanemab, a fully humanised CGRP antibody, in patients with migraine who had previously not responded to two to four classes of migraine preventive medications.

Methods The randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3b FOCUS trial was done at 104 sites (including hospitals, medical centres, research institutes, and group practice clinics) across Belgium, the Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Italy, the Netherlands, Poland, Spain, Sweden, Switzerland, the UK, and the USA. We enrolled participants aged 18–70 years with episodic or chronic migraine who had documented failure to two to four classes of migraine preventive medications in the past 10 years. Failure was defined as no clinically meaningful improvement after at least 3 months of therapy at a stable dose, as per the treating physician's judgment; discontinuation because of adverse events that made treatment intolerable; or treatment contraindicated or unsuitable for the preventive treatment of migraine for the patient. Participants were randomly assigned (1:1:1) by electronic interactive response technology to subcutaneously administered quarterly fremezanemab (month 1, 675 mg; months 2 and 3: placebo), monthly fremezanemab (month 1: 225 mg in episodic migraine and 675 mg in chronic migraine; months 2 and 3: 225 mg in both migraine subgroups), or matched monthly placebo for 12 weeks. The primary outcome was mean change from baseline in the monthly average number of migraine days during the 12-week treatment period. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT03308968, and is now completed.

Findings Between Nov 10, 2017, and July 6, 2018, 838 participants with episodic (329 [39%]) or chronic (509 [61%]) migraine were randomly assigned to placebo (n=279), quarterly fremezanemab (n=276), or monthly fremezanemab (n=283). Reductions from baseline in monthly average migraine days over 12 weeks were greater versus placebo (least-squares mean [LSM] change -0.6 [SE 0.3] with quarterly fremezanemab [LSM change -3.7 [0.3];

Published Online
August 16, 2019
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4)

See Online/Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31947-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31947-6)

Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands (Prof M D Ferrari MD); Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany (Prof H C Diener MD); Teva Pharmaceuticals Industries, Frazer, PA, USA (X Ning MD, J M Cohen MD, R Yang PhD, A H Ahn MD, M Grozinski-Wolff BS, L Janka MS); Teva Pharmaceuticals, Amsterdam, Netherlands (M Galic PhD, M Mueller MD); Teva Pharmaceutical Industries, Petah Tikva, Israel (Y C Schwartz BSc); and Danish Headache Centre, Department of Neurology, Rigshospitalet Glostrup, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Denmark



Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial

Michel D Ferrari, Hans Christoph Diener, Xiaoping Ning, Maja Galic, Joshua M Cohen, Ronghua Yang, Matthias Mueller, Andrew H Ahn, Yael Carmeli Schwartz, Melissa Grozinski-Wolff, Lindsay Janka, Messoud Ashina

Summary

Background Antibodies targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor have shown efficacy in the prevention of migraine attacks. We investigated the efficacy and tolerability of fremezanemab, a fully humanised CGRP antibody, in patients with migraine who had previously not responded to two to four classes of migraine preventive medications.

Methods The randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3b FOCUS trial was done at 104 sites (including hospitals, medical centres, research institutes, and group practice clinics) across Belgium, the Czech Republic, France, Germany, Italy, the Netherlands, Poland, Portugal, Sweden, Switzerland, the UK, and the USA. We enrolled participants aged ≥18 years with episodic or chronic migraine who had documented failure to two or four classes of migraine preventive medications in the past 10 years. Failure was defined as no clinically meaningful improvement after at least 3 months of therapy at a stable dose, as per the treating physician's judgment; discontinuation because of adverse events that made treatment intolerable; or treatment contraindicated or unsuitable for the preventive treatment of migraine for the patient. Participants were randomly assigned (1:1) by electronic interactive response technology to subcutaneously administered quarterly fremezanemab (month 1: 675 mg; months 2 and 3: placebo), monthly fremezanemab (month 1: 225 mg in episodic migraine and 675 mg in chronic migraine; months 2 and 3: 225 mg in both migraine subgroups), or matched monthly placebo for 12 weeks. The primary outcome was mean change from baseline in the monthly average number of migraine days during the 12-week treatment period. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT03308968, and is now completed.

Findings Between Nov 10, 2017, and July 6, 2018, 838 participants with episodic (329 [39%]) or chronic (509 [61%]) migraine were randomly assigned to placebo (n=279), quarterly fremezanemab (n=276), or monthly fremezanemab (n=283). Reductions from baseline in monthly average migraine days over 12 weeks were greater versus placebo (least-squares mean [LSM] change -0.6 [SE 0.3] with quarterly fremezanemab [LSM change -3.7 [0.3]; LSM difference vs placebo -3.1 [95% CI -3.8 to -2.4 ; p<0.0001] and with monthly fremezanemab [LSM change -4.1 [0.34]; LSM difference vs placebo -3.5 [-4.2 to -2.8 ; p<0.0001]). Adverse events were similar for placebo and fremezanemab. Serious adverse events were reported in four (1%) of 277 participants with placebo, two (<1%) of 276 with quarterly fremezanemab, and four (1%) of 285 with monthly fremezanemab.

Interpretation Fremezanemab was effective and well tolerated in patients with difficult-to-treat migraine who had previously not responded to up to four classes of migraine preventive medications.

Funding Teva Pharmaceuticals.

Copyright © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Migraine is a disease characterised by headache, with specific features and associated symptoms¹ and, in a third of patients, aura.² Migraine ranks as the leading cause of years lived with disability among individuals younger than 50 years.³ Although most patients have the episodic form of migraine, approximately 8% have chronic migraine, with headaches on at least 15 days per month.^{4,5}

Published online August 16, 2019 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4

© 2019 The Lancet Ltd. All rights reserved.

1

Randomizado, placebo-controlado, duplo-cego
104 centros
Inclusão:
Migrânea (episódica ou crônica)
+ 18-70 anos
+ Falha a 2-4 drogas de 1ª linha
(3 meses com dose otimizada ou por intolerância)

Articles

Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial

Michel D Ferrari, Hans Christoph Diener, Xieping Ning, Maja Galic, Joshua M Cohen, Ronghua Yang, Matthias Mueller, Andrew H Ahn, Yael Carmeli Schwartz, Melissa Grzesinski-Wolff, Lindsay Janika, Messoud Ashina

Summary

Background Antibodies targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor have shown efficacy in the prevention of migraine attacks. We investigated the efficacy and tolerability of fremeanezumab, a fully humanised CGRP antibody, in patients with migraine who had previously responded to up to four classes of migraine preventive medications.

Methods The randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3b FOCUS trial was done at 104 sites (including hospitals, medical centres, research institutes, and group practice clinics) across Belgium; the



Checklist

Published online August 16, 2019
Accepted August 16, 2019
DOI: 10.1016/j.laneuro.2019.103046
S0140-6736(19)31946-4
See Online/Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4)
Leiden University Medical

Migraine classification

Episodic

112 (40%)

107 (39%)

110 (39%)

Chronic

167 (60%)

169 (61%)

173 (61%)

fremeanezumab. Serious adverse events were reported in four (1%) of 277 participants with placebo, two (<1%) of 276 with quarterly fremeanezumab, and four (1%) of 285 with monthly fremeanezumab.

Interpretation Fremeanezumab was effective and well tolerated in patients with difficult-to-treat migraine who had previously responded to up to four classes of migraine preventive medications.

Funding Teva Pharmaceuticals.

Copyright © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Migraine is a disease characterised by headache, with specific features and associated symptoms¹ and, in a third of patients, aura.² Migraine ranks as the leading cause of years lived with disability among individuals younger than 50 years.³ Although most patients have the episodic form of migraine, approximately 8% have chronic migraine, with headaches on at least 15 days per month.^{4,5}

www.thelancet.com Published online August 16, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4)

1

	Placebo (n=279)	Quarterly fremeanezumab (n=276)	Monthly fremeanezumab (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)

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 (%).

Table 1: Demographics and baseline characteristics of participants

Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial

Michel D Ferrari, Hans Christoph Diener, Xieping Ning, Maja Galic, Joshua M Cohen, Ronghua Yang, Matthias Mueller, Andrew H Ahn, Yair Carmeli Schwartz, Melissa Grzesinski-Wolff, Lindsay Janika, Messoud Ashina

Summary
Background Antibodies targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor have shown efficacy in the



Checklist

Published Online

	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%)

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%)

Data are mean (SD) or n (%).

Table 1: Demographics and baseline characteristics of participants

Articles

Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial

Michel D Ferrari, Hans Christoph Diener, Xiaoping Ning, Maja Galic, Joshua M Cohen, Ronghua Yang, Matthias Mueller, Andrew H Ahn, Yael Carmeli Schwartz, Melissa Grzesinski-Wolff, Lindsay Janika, Messoud Ashina

Summary

Background Antibodies targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor have shown efficacy in the prevention of migraine attacks. We investigated the efficacy and tolerability of fremeanezumab, a fully humanised CGRP antibody, in patients with migraine who had previously not responded to two to four classes of migraine preventive medications.

Methods The randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3b FOCUS trial was done at 109 sites (including hospitals, medical centres, research institutes, and group practice clinics) across Belgium, the Czech Republic, Germany, France, Italy, the Netherlands, Poland, Portugal, Spain, Sweden, Switzerland, the UK, and the USA. We enrolled participants aged ≥18 years with episodic or chronic migraine who had documented failure to two to four classes of migraine preventive medications in the past 10 years. Failure was defined as no clinically meaningful improvement after at least 3 months of therapy at a stable dose, as per the treating physician's judgment; discontinuation because of adverse events that made treatment intolerable; or treatment contraindicated or unsuitable for the preventive treatment of migraine for the patient. Participants were randomly assigned (1:1) by electronic interactive response technology to subcutaneously administered quarterly fremeanezumab (month 1: 675 mg; months 2 and 3: placebo), monthly fremeanezumab (month 1: 225 mg in episodic migraine and 675 mg in chronic migraine; months 2 and 3: 225 mg in both migraine subgroups), or matched monthly placebo for 12 weeks. The primary outcome was mean change from baseline in the monthly average number of migraine days during the 12-week treatment period. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT03308968, and is now completed.



Checklist

Published Online
August 16, 2019
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4)
See Online Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31947-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31947-6)

Leden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
(Prof M D Ferrari MD)

Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany
(Dr G H Grossman MD)

Teva Pharmaceuticals Industries, Teva, PA, USA (X Ning MD)

(J M Cohen MD, R Yang PhD)

(A H Ahn MD)

(Y Carmeli-Schwartz BS, M Grzesinski-Wolff BS,

L Janika MS² Teva

Pharmaceuticals, Haarlem, The Netherlands

(M Galic PhD, M Mueller MD)

Teva Pharmaceutical Industries, Waltham, MA, USA (M Ashina MD)

Yael Carmeli-Schwartz BS

Lancet. 2019 Sep 21;394(10203):1030-1040.

	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			

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 (%).

Table 1: Demographics and baseline characteristics of participants

Articles

Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial

Michel D Ferrari, Hans Christoph Diener, Xueping Ning, Maja Galic, Joshua M Cohen, Ronghua Yang, Matthias Mueller, Andrew H Ahn, Yael Carmeli Schwartz, Melissa Grzesinski-Wolff, Lindsay Janika, Messoud Ashina

Summary

Background Antibodies targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor have shown efficacy in the prevention of migraine attacks. We investigated the efficacy and tolerability of fremeanezumab, a fully humanised CGRP antibody, in patients with migraine who had previously not responded to two to four classes of migraine preventive medications.

Methods The randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3b FOCUS trial was done at 109 sites (including hospitals, medical centres, research institutes, and group practice clinics) across Belgium, the Czech Republic, Germany, France, Italy, the Netherlands, Poland, Spain, Sweden, Switzerland, the UK, and the USA. We enrolled participants aged ≥18 years with episodic or chronic, migraine who had documented failure to two to four classes of migraine preventive medications in the past 10 years. Failure was defined as no clinically meaningful improvement after at least 3 months of therapy at a stable dose, as per the treating physician's judgment; discontinuation because of adverse events that made treatment intolerable; or treatment contraindicated or unsuitable for the preventive treatment of migraine for the patient. Participants were randomly assigned (1:1) by electronic interactive response technology to subcutaneously administered quarterly fremeanezumab (month 1: 225 mg; months 2 and 3: placebo; month 1: 225 mg in episodic migraine and 675 mg in chronic migraine; months 2 and 3: 225 mg in both migraine subgroups), or matched monthly placebo for 12 weeks. The primary outcome was mean change from baseline in the monthly average number of migraine days during the 12-week treatment period. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT03308968, and is now completed.

Findings Between Nov 10, 2017, and July 6, 2018, 838 participants with episodic (329 [39%]) or chronic (509 [61%]) migraine were randomly assigned to placebo (n=279), quarterly fremeanezumab (n=276), or monthly fremeanezumab (n=283). Reductions from baseline in monthly average migraine days over 12 weeks were greater versus placebo (least-squares mean [LSM] change -0.6 [SE 0.3]; with quarterly fremeanezumab [LSM change -3.7 [0.3]; LSM difference vs placebo -3.1 [95% CI -3.8 to -2.4]; p<0.0001] and with monthly fremeanezumab [LSM change -4.1 [0.34]; LSM difference vs placebo -3.5 [-4.2 to -2.8]; p<0.0001]. Adverse events were similar for placebo and fremeanezumab. Serious adverse events were reported in four (1%) of 277 participants with placebo, two (<1%) of 276 with quarterly fremeanezumab, and four (1%) of 285 with monthly fremeanezumab.

Interpretation Fremeanezumab was effective and well tolerated in patients with difficult-to-treat migraine who had previously not responded to up to four classes of migraine preventive medications.

Funding Teva Pharmaceuticals.

Copyright © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Migraine is a disease characterised by headache, with specific features and associated symptoms¹ and, in a third of patients, aura.² Migraine ranks as the leading cause of years lived with disability among individuals



Checklist

Published Online
August 16, 2019
DOI: 10.1016/j.laneuro.2019.08.016
S0016-6736(19)31949-4
See Online Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S0016-6736\(19\)31947-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-6736(19)31947-6)

Leden University Medical Center, Leiden, Netherlands
(Prof M D Ferrari MD)
Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany
(Dr H C Diener MD)
Teva Pharmaceuticals Industries, Nazareth, Israel
(Dr M Cohen MD, Dr Y Yang PhD,
Dr G Galic PhD, Dr L Janika MS)
L J Janika MS¹ Teva
Pharmaceuticals Industries, Leiden, Netherlands
(M Galic PhD, M Mueller MD);
Teva Pharmaceutical Industries, Petah Tikva, Israel
(Y Yang PhD); Leiden University Medical Center, Department of Neurology, Rigshospitalet, Glostrup, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
(Prof M Ashina MD)

Correspondence to:

Prof Michel D Ferrari,

Leiden Centre of Translational

Neuroscience, Leiden University

Medical Centre, 2300 RC Leiden,

Netherlands

m.d.ferrari@lumc.nl

Monthly number of migraine days at baseline

	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%)

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 (%).

Table 1: Demographics and baseline characteristics of participants

14.3 (6.1)

14.1 (5.6)

14.1 (5.6)

Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial

Michel D Ferrari, Hans Christoph Diener, Xueping Ning, Maja Galic, Joshua M Cohen, Ronghua Yang, Matthias Mueller, Andrew H Ahn, Yael Carmeli Schwartz, Melissa Grzesinski-Wolff, Lindsay Janika, Messoud Ashina

Summary

Background Antibodies targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor have shown efficacy in the prevention of migraine attacks. We investigated the efficacy and tolerability of fremeanezumab, a fully humanised CGRP antibody, in patients with migraine who had previously not responded to two to four classes of migraine preventive medications.

Methods The randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3b FOCUS trial was done at 109 sites (including hospitals, medical centres, research institutes, and group practice clinics) across Belgium, the Czech Republic, France, Germany, Italy, the Netherlands, Poland, Spain, Sweden, Switzerland, the UK, and the USA. We enrolled participants aged 18–70 years with episodic or chronic migraine who had documented failure to two to four classes of migraine preventive medications in the past 10 years. Failure was defined as no clinically meaningful improvement after at least 3 months of therapy at a stable dose, as per the treating physician's judgment; discontinuation because of adverse events that made treatment intolerable; or treatment contraindicated or unsuitable for the preventive treatment of migraine for the patient. Participants were randomly assigned (1:1:1) by electronic interactive response technology to subcutaneously administered quarterly fremeanezumab (month 1: 225 mg in episodic migraine and 675 mg in chronic migraine; months 2 and 3: 225 mg in both migraine subgroups), or matched monthly placebo for 12 weeks. The primary outcome was mean change from baseline in the monthly average number of migraine days during the 12-week treatment period. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT03308968, and is now completed.

Findings Between Nov 10, 2017, and July 6, 2018, 838 participants with episodic (329 [39%]) or chronic (509 [61%]) migraine were randomly assigned to placebo (n=279), quarterly fremeanezumab (n=276), or monthly fremeanezumab (n=283). Reductions from baseline in monthly average migraine days over 12 weeks were greater versus placebo (least-squares mean [LSM] change -0.6 [SE 0.3]; with quarterly fremeanezumab [LSM change -3.7 [0.3]; LSM difference vs placebo -3.1 [95% CI -3.8 to -2.4 ; p< 0.0001] and with monthly fremeanezumab [LSM change -4.1 [0.34]; LSM difference vs placebo -3.5 [-4.2 to -2.8 ; p< 0.0001]. Adverse events were similar for placebo and fremeanezumab. Serious adverse events were reported in four (1%) of 277 participants with placebo, two ($<1\%$) of 276 with quarterly fremeanezumab, and four (1%) of 285 with monthly fremeanezumab.

Interpretation Fremeanezumab was effective and well tolerated in patients with difficult-to-treat migraine who had previously not responded to up to four classes of migraine preventive medications.

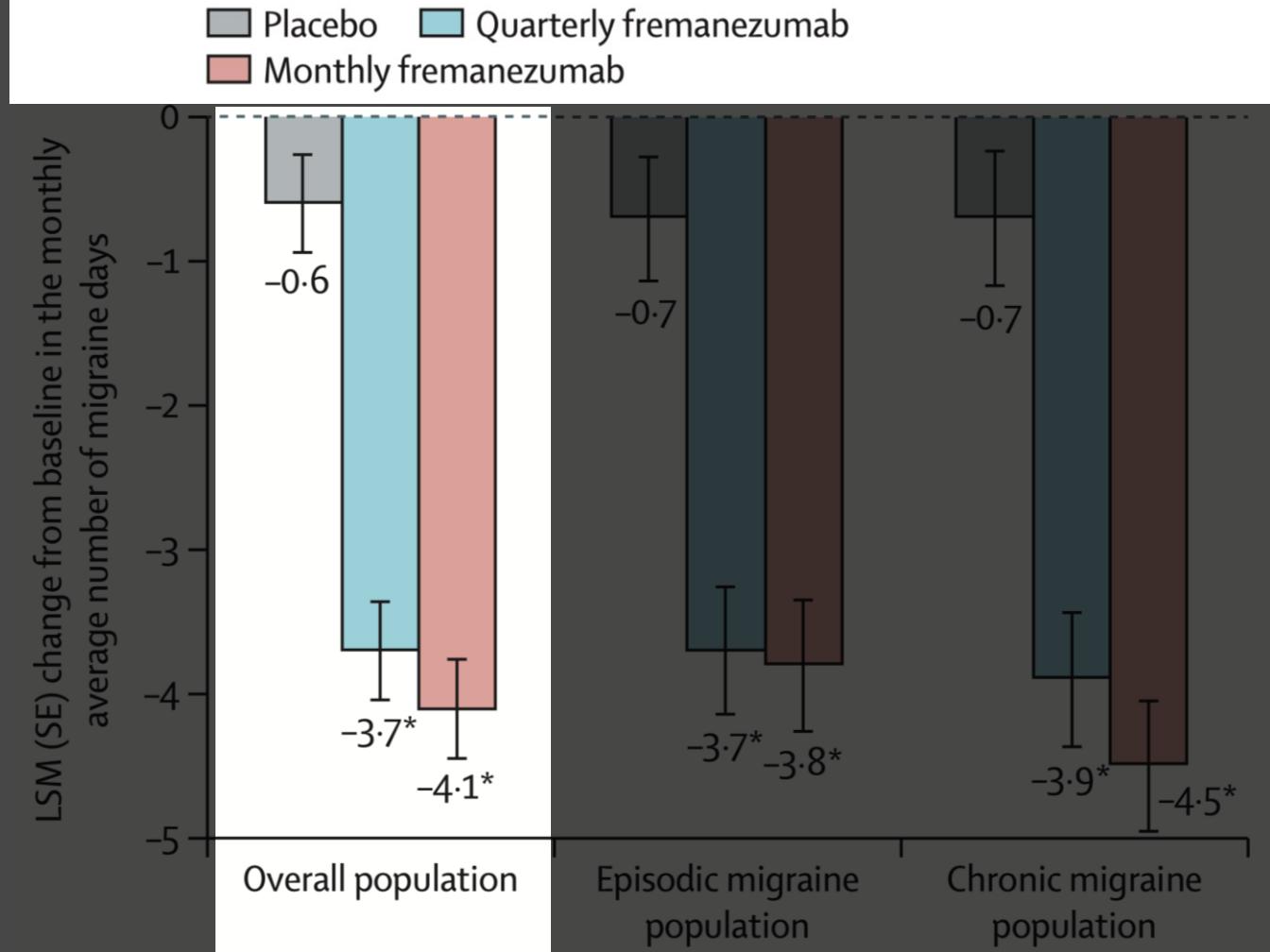
Funding Teva Pharmaceuticals.

Copyright © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Migraine is a disease characterised by headache, with specific features and associated symptoms¹ and, in a third of patients, aura.² Migraine ranks as the leading cause of years lived with disability among individuals younger than 50 years.³ Although most patients have the episodic form of migraine, approximately 8% have chronic migraine, with headaches on at least 15 days using migraine preventive medications within 6 months^{4,5}

www.thelancet.com Published online August 16, 2019 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4



Redução > 50% (dias com migrânea): OR 5.8 Fremenezumabe x Placebo

Fremanezumabe 225 mg mensal [95% CI 3·6 to 9·6]; p<0·0001)

Fremanezumabe 675 mg trimestral [95% CI 3·6 to 9·5]; p<0·0001;

Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial

Michel D Ferrari, Hans Christoph Diener, Xiaoping Ning, Maja Galic, Joshua M Cohen, Ronghua Yang, Matthias Mueller, Andrew H Ahn, Yael Carmeli Schwartz, Melissa Grozinski-Wolff, Lindsay Janka, Messoud Ashina

Summary

Background Antibodies targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor have shown efficacy in the prevention of migraine attacks. We investigated the efficacy and tolerability of fremezanemab, a fully humanised CGRP antibody, in patients with migraine who had previously not responded to two to four classes of migraine preventive medications.

Methods The randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3b FOCUS trial was done at 10 sites (including hospitals, medical centres, research institutes, and group practice clinics) across Belgium, the Czech Republic, France, Finland, Germany, Italy, the Netherlands, Poland, Sweden, Switzerland, the UK, and the USA. We enrolled participants aged ≥18 years with episodic or chronic migraine who had documented failure to two to four classes of migraine preventive medications in the past 10 years. Failure was defined as no clinically meaningful improvement after at least 3 months of therapy at a stable dose, as per the treating physician's judgment; discontinuation because of adverse events that made treatment intolerable; or treatment contraindicated or unsuitable for the preventive treatment of migraine for the patient. Participants were randomly assigned (1:1) by electronic interactive response technology to subcutaneously administered quarterly fremezanemab (month 1: 225 mg in episodic migraine and 675 mg in chronic migraine; months 2 and 3: 225 mg in both migraine subgroups), or matched monthly placebo for 12 weeks. The primary outcome was mean change from baseline in the monthly average number of migraine days during the 12-week treatment period. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT03308968, and is now completed.

Findings Between Nov 10, 2017, and July 6, 2018, 838 participants with episodic (329 [39%]) or chronic (509 [61%]) migraine were randomly assigned to placebo (n=279), quarterly fremezanemab (n=276), or monthly fremezanemab (n=283). Reductions from baseline in monthly average migraine days over 12 weeks were greater versus placebo (least-squares mean [LSM] change -0.6 [SE 0.3] with quarterly fremezanemab [LSM change -3.7 [0.3]; LSM difference vs placebo -3.1 [95% CI -3.8 to -2.4 ; p<0.0001] and with monthly fremezanemab [LSM change -4.1 [0.34]; LSM difference vs placebo -3.5 [4.2 to -2.2 ; p<0.0001]. Adverse events were similar for placebo and fremezanemab. Serious adverse events were reported in four (1%) of 277 participants with placebo, two (<1%) of 276 with quarterly fremezanemab, and four (1%) of 285 with monthly fremezanemab.

Interpretation Fremezanemab was effective and well tolerated in patients with difficult-to-treat migraine who had previously not responded to up to four classes of migraine preventive medications.

Funding Teva Pharmaceuticals.

Copyright © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Migraine is a disease characterised by headache, with specific features and associated symptoms¹ and, in a third of patients, aura.² Migraine ranks as the leading cause of years lived with disability among individuals younger than 50 years.³ Although most patients have the episodic form of migraine, approximately 8% have chronic migraine, with headaches on at least 15 days per month.^{4,5}

www.thelancet.com Published online August 16, 2019 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4



Published Online
August 16, 2019
http://dx.doi.org/10.1016/
S0140-6736(19)31946-4
See Article/Comment
http://dx.doi.org/10.1016/
S0140-6736(19)31947-6

Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands
(Prof M D Ferrari MD)
Universitätsklinikum Essen,
Essen, Germany
(Dr M Diener MD); Teva
Pharmaceuticals Industries,
Nazareth, PA, USA (X Ning MD,
J M Cohen MD, R Yang PhD,
M Grozinski-Wolff BS,
L Janka MS); Teva
Pharmaceuticals, Haarlem, Netherlands
(M Galic PhD, M Mueller MD);
Teva Pharmaceutical
Industries, Petah Tiqwa, Israel
(Y Carmeli MD); Headache
Centre, Department
of Neurology, Rigshospitalet
Glostrup, Faculty of Health and
Medical Sciences, University of
Copenhagen, Denmark
(Prof M Ahn MD)

Correspondence to:

Prof Michel D Ferrari

Chair

Leiden Centre for Translational

Neuroscience, Leiden University

Medical Centre, 2300 RC Leiden,

Netherlands

m.d.ferrari@lumc.nl

Eventos Adversos

	Placebo (n=277)	Quarterly fremezanemab (n=276)	Monthly fremezanemab (n=285)
≥1 adverse event	134 (48%)	151 (55%)	129 (45%)
≥1 serious adverse event	4 (<1%)	2 (<1%)	4 (1%)
≥1 treatment-related adverse event	55 (20%)	57 (21%)	55 (19%)
Adverse events leading to discontinuation	3 (1%)	1 (<1%)	4 (1%)
Adverse events			
Injection-site erythema	15 (5%)	19 (7%)	16 (6%)
Injection-site induration	12 (4%)	12 (4%)	13 (5%)
Injection-site pain	8 (3%)	11 (4%)	9 (3%)
Nasopharyngitis	11 (4%)	13 (5%)	7 (2%)
Fatigue	3 (1%)	9 (3%)	9 (3%)
Insomnia	2 (<1%)	6 (2%)	7 (2%)
Upper respiratory tract infection	3 (1%)	4 (1%)	9 (3%)
Diarrhoea	3 (1%)	7 (3%)	2 (<1%)
Dizziness	3 (1%)	5 (2%)	4 (1%)
Constipation	2 (<1%)	7 (3%)	1 (<1%)
Influenza	2 (<1%)	2 (<1%)	6 (2%)
Injection-site pruritus	3 (1%)	3 (1%)	5 (2%)
Back pain	5 (2%)	5 (2%)	2 (<1%)
Injection-site bruising	2 (<1%)	5 (2%)	4 (1%)
Injection-site paraesthesia	2 (<1%)	4 (1%)	4 (1%)
Increased weight	4 (1%)	4 (1%)	2 (<1%)
Upper abdominal pain	0	4 (1%)	2 (<1%)
Gastroenteritis	7 (3%)	3 (1%)	3 (1%)
Injection-site rash	2 (<1%)	3 (1%)	3 (1%)
Nausea	6 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
Urinary tract infection	5 (2%)	3 (1%)	3 (1%)
Anxiety	0	3 (1%)	2 (<1%)
INR increased	2 (<1%)	3 (1%)	2 (<1%)
Migraine	9 (3%)	2 (<1%)	3 (1%)
Neck pain	0	2 (<1%)	3 (1%)
Pain in extremity	3 (1%)	2 (<1%)	3 (1%)
Alopecia	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
Arthralgia	3 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
Asthenia	3 (1%)	1 (<1%)	3 (1%)
Hypertension	2 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)
Injection-site warmth	0	1 (<1%)	3 (1%)
Rash	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)

Data are n (%). All adverse events occurring in ≥1% of participants in any treatment group are reported. INR=international normalised ratio.

Table 2: Participants with adverse events during 12-week double-blind treatment period

	Placebo (n=277)	Quarterly fremanezumab (n=276)	Monthly fremanezumab (n=285)
≥1 adverse event	134 (48%)	151 (55%)	129 (45%)
≥1 serious adverse event	4 (<1%)	2 (<1%)	4 (1%)
≥1 treatment-related adverse event	55 (20%)	57 (21%)	55 (19%)
Adverse events leading to discontinuation	3 (1%)	1 (<1%)	4 (1%)

Adverse events

Injection-site erythema	15 (5%)	19 (7%)	16 (6%)
Injection-site induration	12 (4%)	12 (4%)	13 (5%)
Injection-site pain	8 (3%)	11 (4%)	9 (3%)
Nasopharyngitis	11 (4%)	13 (5%)	7 (2%)
Fatigue	3 (1%)	9 (3%)	9 (3%)
Insomnia	2 (<1%)	6 (2%)	7 (2%)
Upper respiratory tract infection	3 (1%)	4 (1%)	9 (3%)
Diarrhoea	3 (1%)	7 (3%)	2 (<1%)
Dizziness	3 (1%)	5 (2%)	4 (1%)
Constipation	2 (<1%)	7 (3%)	1 (<1%)

Hypertension	2 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)
Injection-site warmth	0	1 (<1%)	3 (1%)
Rash	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)

Data are n (%). All adverse events occurring in ≥1% of participants in any treatment group are reported. INR=international normalised ratio.

Table 2: Participants with adverse events during 12-week double-blind treatment period

	Placebo (n=277)	Quarterly fremanezumab (n=276)	Monthly fremanezumab (n=285)
≥1 adverse event	134 (48%)	151 (55%)	129 (45%)
≥1 serious adverse event	4 (1%)	2 (<1%)	4 (1%)
≥1 treatment-related adverse event	55 (20%)	57 (21%)	55 (19%)
Adverse events leading to discontinuation	3 (1%)	1 (<1%)	4 (1%)

prevention of migraine attacks. We investigated the efficacy and tolerability of fremanezumab, a fully humanised CGRP antibody, in patients with migraine who had previously not responded to two to four classes of migraine preventive medications.

Methods The randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3b FOCUS trial was done at 104 sites (including hospitals, medical centres, research institutes, and general practice clinics) across Belgium, the Czech Republic, France, Germany, Italy, the Netherlands, Norway, Poland, Sweden, Switzerland, the UK, and the USA. We enrolled participants aged 18–70 years with episodic or chronic migraine who had documented failure to two or four classes of migraine preventive medications in the past 10 years. Failure was defined as no clinically meaningful improvement after at least 3 months of therapy at a stable dose, as per the treating physician's judgment; discontinuation because of adverse events that made treatment intolerable; or treatment contraindicated or unsuitable for the preventive treatment of migraine for the patient. Participants were randomly assigned (1:1) by electronic interactive response technology to subcutaneously administered quarterly fremanezumab (month 1: 675 mg; months 2 and 3: placebo), monthly fremanezumab (month 1: 225 mg in episodic migraine and 675 mg in chronic migraine; months 2 and 3: 225 mg in both migraine subgroups), or matched monthly placebo for 12 weeks. The primary outcome was mean change from baseline in the monthly average number of migraine days during the 12-week treatment period. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT03308968, and is now completed.

Findings Between Nov 10, 2017, and July 6, 2018, 838 participants with episodic (329 [39%]) or chronic (509 [61%]) migraine were randomly assigned to placebo (n=279), quarterly fremanezumab (n=276), or monthly fremanezumab (n=283). Reductions from baseline in monthly average migraine days over 12 weeks were greater versus placebo (least-squares mean [LSM] change -0.6 [SE 0.3]; with quarterly fremanezumab [LSM change -3.7 [0.3]; LSM difference vs placebo -3.1 [95% CI -3.8 to -2.4 ; p< 0.0001] and with monthly fremanezumab [LSM change -4.1 [0.34]; LSM difference vs placebo -3.5 [-4.2 to -2.8 ; p< 0.0001]). Adverse events were similar for placebo and fremanezumab. Serious adverse events were reported in four (1%) of 277 participants with placebo, two (<1%) of 276 with quarterly fremanezumab, and four (1%) of 285 with monthly fremanezumab.

Interpretation Fremanezumab was effective and well tolerated in patients with difficult-to-treat migraine who had previously not responded to up to four classes of migraine preventive medications.

Funding Teva Pharmaceuticals.

Copyright © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Migraine is a disease characterised by headache, with specific features and associated symptoms¹ and, in a third of patients, aura.² Migraine ranks as the leading cause of years lived with disability among individuals younger than 50 years.³ Although most patients have the episodic form of migraine, approximately 8% have chronic migraine, with headaches on at least 15 days per month.^{4,5}

www.thelancet.com Published online August 16, 2019 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4

August 16, 2019 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4 See Online-Comment http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31947-6	Constipation	2 (<1%)	7 (3%)	1 (<1%)
	Influenza	2 (<1%)	2 (<1%)	6 (2%)
	Injection-site pruritus	3 (1%)	3 (1%)	5 (2%)
	Back pain	5 (2%)	5 (2%)	2 (<1%)
	Injection-site bruising	2 (<1%)	2 (<1%)	5 (2%)
	Injection-site paraesthesia	3 (1%)	4 (1%)	3 (1%)
	Increased weight	1 (<1%)	4 (1%)	3 (1%)
	Upper abdominal pain	0	4 (1%)	2 (<1%)
	Gastroenteritis	7 (3%)	3 (1%)	3 (1%)
	Injection-site rash	2 (<1%)	3 (1%)	3 (1%)
	Nausea	6 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
	Urinary tract infection	5 (2%)	3 (1%)	3 (1%)
	Anxiety	0	3 (1%)	2 (<1%)
	INR increased	2 (<1%)	3 (1%)	2 (<1%)
	Migraine	9 (3%)	2 (<1%)	3 (1%)
	Neck pain	0	2 (<1%)	3 (1%)
	Pain in extremity	3 (1%)	2 (<1%)	3 (1%)
	Alopecia	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
	Arthralgia	3 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
	Asthenia	3 (1%)	1 (<1%)	3 (1%)
	Hypertension	2 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)
	Injection-site warmth	0	1 (<1%)	3 (1%)
	Rash	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)

Data are n (%). All adverse events occurring in ≥1% of participants in any treatment group are reported. INR=international normalised ratio.

Table 2: Participants with adverse events during 12-week double-blind treatment period

Real World Data: Eureka Study Group

Migraine

Original research

Redefining migraine prevention: early treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies enhances response in the real world

Edoardo Caronna  ^{1,2}, Victor José Gallardo, ² Gabriella Egeo, ³
Manuel Millán Vázquez, ⁴ Candela Nieves Castellanos, ⁵ Javier A Membrilla, ^{6,7}
Gloria Vaghi, ^{8,9} Joana Rodríguez-Montolio, ^{10,11} Neus Fabregat Fabra, ¹²
Francisco Sánchez-Caballero, ¹³ Alex Jaimes Sánchez, ¹⁴ Albert Muñoz-Vendrell, ¹⁵
Renato Oliveira, ¹⁶ Gabriel Gárate, ¹⁷ Yésica González-Osorio, ¹⁸
Daniel Guisado-Alonso, ¹⁹ Raffaele Ornello, ²⁰ Cem Thunstedt, ²¹ Iris Fernández-Lázaro, ²²
Marta Torres-Ferrús, ^{1,2} Alicia Alpuente, ^{1,2} Paola Torelli, ²³ Cinzia Aurilia, ³
Raquel Lamas Pére, ⁴ María José Ruiz Castrillo, ⁶ Roberto De Icco, ^{8,9} Grazia Sances, ⁹
Sarah Broadhurst, ²⁴ Hui Ching Ong, ²⁴ Andrea Gómez García, ¹⁴ Sergio Campoy, ^{15,25}
Jordi Sanahuja, ²⁶ Gonçalo Cabral, ²⁷ Isabel Beltrán Blasco, ²⁸
Marta Waliszewska-Prosól, ²⁹ Liliana Pereira, ³⁰ Almudena Layos-Romero, ³¹
Isabel Luzeiro, ^{32,33} Laura Dorado, ³⁴ María Rocío Álvarez Escudero, ³⁵ Arne May, ³⁶
Alba López-Bravo, ^{11,37} Isabel Pavão Martins, ³⁸ Christina Sundal, ^{39,40,41,42} Pablo Irimia, ⁴³
Alberto Lozano Ros, ⁴⁴ Ana Beatriz Gago-Veiga, ²² Fernando Velasco Juanes, ⁴⁵
Ruth Ruscheweyh, ²¹ Simona Sacco, ²⁰ Elisa Cuadrado-Godia, ^{19,46}

Table 1 Baseline characteristics of the study cohort

Variable	Total (n=5818)
Migraine characteristics	
Diagnosis	
Episodic migraine	1620 (27.8%)
Chronic migraine	4198 (72.2%)
Duration of migraine disease, year	29.0 (18.0, 38.0)
Medication overuse	3642 (62.6%)
Medication history	
Total preventive medication failures	4.0 (3.0, 5.0)
Preventive medication failures	
≤4 failures	4012 (69.0%)
>4 failures	1806 (31.0%)

Migraine

Original research

Redefining migraine prevention: early treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies enhances response in the real world

Edurne Caronna ^{1,2}, Víctor José Gallardo, ² Gabriella Egeo, ³
 Manuel Millán Vázquez, ⁴ Candelas Nieves Castellanos, ⁵ Javier A Membrilla, ^{6,7}
 Gloria Vagh, ^{8,9} Iñaki Rodríguez-Montolio, ^{10,11} Neus Fabregat Fabra, ¹²
 Francisco Sánchez-Caballero, ¹³ Alex Jaimes Sánchez, ¹⁴ Albert Muñoz-Vendrell, ¹⁵
 Renato Olaveira, ¹⁶ Gabriel Gárate, ¹⁷ Yésica González-Osorio, ¹⁸
 Daniel Gussado-Alonso, ¹⁹ Rafaella Ornelas, ²⁰ Cem Thunstedt, ²¹ Iris Fernández-Lázaro, ²²
 Marta Torres-Ferrus, ²³ Alicia Alpuente, ²⁴ Paola Torelli, ²⁵ Cinzia Auriña, ²⁶
 Raquel Lamas Pere, ²⁷ María José Ruiz Castillo, ²⁸ Robert De Icco, ²⁹ Grazia Sances, ³⁰
 Saúl Brotons, ³¹ Ana Huerta, ³² Ángel Gómez García, ³³ Sergio Campoy, ^{34,35}
 Jordi Salmerón, ³⁶ Gonzalo Calvo, ³⁷ David Paredes, ³⁸ Marta Valenzuela-Prieto, ³⁹
 Ullana Perera, ³⁰ Almudena Layos-Romero, ³¹
 Isabel López, ^{22,33} Laura Dorado, ³⁴ María Rocío Álvarez Escudero, ³⁵ Anne May, ³⁶
 Alba López-Bravo, ^{11,37} Isabel Fausto Martínez, ³⁸ Cristina Sundal, ^{39,40,41,42} Pablo Irime, ⁴³
 Alberto Lozano Ros, ⁴⁴ Ana Beatriz Gómez Vélez, ²² Fernando Velasco Juárez, ⁴⁵
 Ruth Ruscheweyh, ²¹ Simona Sacco, ²⁹ Elsa Cudrado-Gómez, ^{19,46}
 David García-Azorín, ¹⁸ Julio Pascual, ¹⁷ Raquel Gil-Gouveia, ⁴⁷
 Mariano Huerta-Villanueva, ^{15,23} Jaime Rodríguez-Vico, ¹⁴ Javier Viguera Romero, ¹³
 Victor Obach, ¹² Sonia Santos-Lasosa, ^{10,11} Mónica Gómez-Sanjuán, ²⁴ Cristina Tassoudji, ^{1,3,9}
 Javier Díaz-de-Terán, ^{6,7} Samuel Díaz Insa, ⁵ Carmen González Oña, ¹ Piero Barbanti, ⁴⁸
 Patricia Pozo-Rosich ^{1,2} For the EUREKA study group

► Additional supplemental material is published online only in the journal. To view this material please visit the journal online at <https://doi.org/10.1136/jnnp-2024-333295>.

ABSTRACT
Background: Anti-CGRP monoclonal antibodies (anti-CGRP Mabs) are effective treatments for migraine prevention. Patients do not request alternative treatments due to reimbursement policies, which hinder treatments to those who might respond. This study aimed to investigate the effectiveness and safety of anti-CGRP Mabs in a real-world setting.

Methods: European multicentre, prospective, real-world study, including high-frequency episodic or chronic migraine patients. We defined good and excellent responses as ≥50% and ≥75% reduction in monthly headache days (MHD) at 6 months, respectively. Good and excellent responses were independently associated with treatment response.

Results: Of the 5818 included patients, 82.3% were female, the mean age was 46.0 years (SD 10.0), and the mean baseline number of MHD was 20.0 (IQR 14.0–28.0) days/month, and 72.2% had a diagnosis of CM at 6 months (n=4163). 56.5% (2804/4981) were good responders and 25.7% (1281/4981) were excellent responders. There were no significant predictors of good response (AUC of 0.69, p=0.001) or excellent response (AUC of 0.69, p<0.001). The presence of unilateral pain (1.39 [95% CI 1.21 to 1.60], 95% CI 0.651 to 0.731), sex was not significant in the GMM model.

► Check for updates

© Author(s) 2024. BMJ Publishing Group Ltd. All rights reserved. Commercial reuse: See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Caronna E, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2024;0:1–11. doi:10.1136/jnnp-2024-333295

Received 27 November 2023
 Accepted 13 March 2024

WHY IS THIS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC?

- Anti-CGRP monoclonal antibodies (Mabs) have demonstrated their efficacy and tolerability in migraine prevention in clinical trials and real-world settings, and they are currently available in many countries worldwide.
- Evidence on how sex, age, migraine frequency and other clinical variables influence anti-CGRP Mabs response is limited, yet relevant in clinical practice for an optimised patient management and to inform decisions on drug placement by healthcare providers.

► These treatments is currently limited by strict reimbursement criteria in many countries.

BMJ Check for updates

Caronna E, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2024;0:1–11. doi:10.1136/jnnp-2024-333295

69,7% respondentes

<30%
redução MHD*

30.3%

30-49%
redução MHD*

13.2%

≥50%
redução MHD*

56.5%

69,7% respondentes

<30%
redução MHD*

30.3%

30-49%
redução MHD*

13.2%

≥50%
redução MHD*

56.5%

69,7% respondedores

≥75%
redução MHD*

SUPER RESPONDEDORES

26.7%

Tolerabilidade e Segurança

Efeito Adverso

M3: 22.7%

M6: 18.5%

Descontinuação por Efeito Adverso

M6: 1.6%

A migrânea é a **2^a causa de years lived with disability** (GBD).

Gera importante impacto pessoal ao paciente, e **uso inefetivo de recursos do sistema de saúde.**

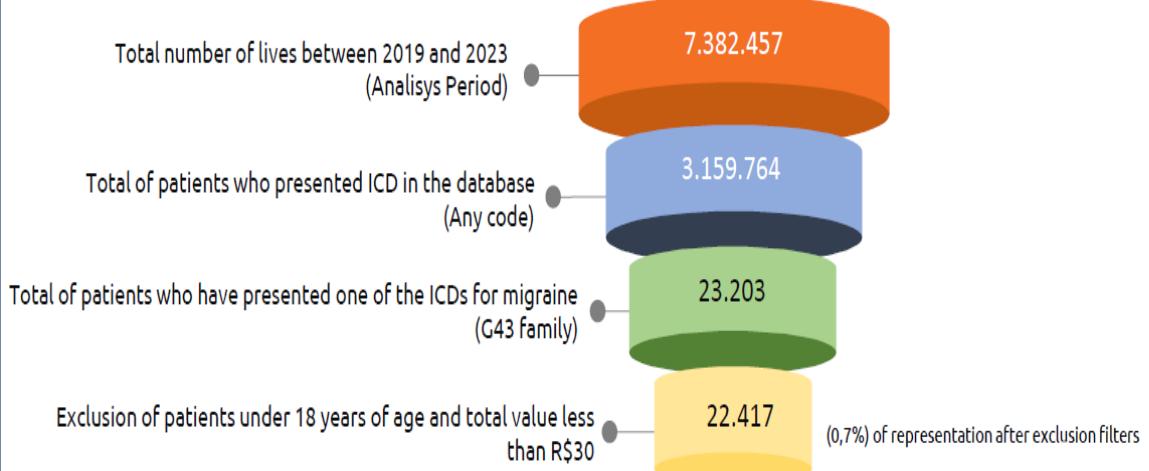
O **tratamento efetivo transforma** essa realidade.

O **fremanezumabe tem eficácia e segurança comprovadas** para pacientes com migrânea que falharam a tratamentos prévios de 1^a linha.

Definição da população alvo para a tecnologia em saúde em proposição

Data Journey - Private Healthcare

funcional
health tech



Value description	Total Value	% Value	Min.	AVG	Max	AVG Frequency
Medical appointment	R\$ 2.297.665,43	36%	R\$ 35,61	R\$ 157,27	R\$ 1.515,00	2
Medical exams	R\$ 336.080,87	5%	R\$ 6,00	R\$ 93,90	R\$ 3.556,03	1
Hospitalization	R\$ 1.478.440,77	23%	R\$ 51,05	R\$ 3.579,76	R\$ 35.140,00	1
Mat & Med	R\$ 200.932,82	3%	R\$ 0,39	R\$ 282,61	R\$ 24.715,70	13
Emergency Room	R\$ 1.828.797,25	28%	R\$ 9,04	R\$ 317,33	R\$ 6.479,47	1
Therapy	R\$ 290.163,66	5%	R\$ 4,20	R\$ 471,04	R\$ 6.530,68	8
Total Value	R\$ 6.432.080,80					

- Pacientes com crises que permanecem por mais de 4 dias no mês e refratários a pelo menos 3 tratamentos.
- Estudo retrospectivo com dados anonimizados de sinistros médicos da base Funcional Card.
- Base de dados de planos de saúde privados tipificada como dados do mundo real (RWD).
- Objetivo: mensurar o impacto da enxaqueca no sistema de saúde suplementar.
- Comparação entre pacientes com CID-10 G43.X e um grupo controle com perfil similar.
- Período de análise: janeiro de 2019 a junho de 2024.
- Prevalência identificada: 0,7% da amostra com diagnóstico de enxaqueca.

Síntese das evidências científicas, com apresentação da pergunta de pesquisa (PICOT: população, intervenção, comparador, desfechos, tipo de estudos)

- P: Pacientes com enxaqueca crônica ou com enxaqueca episódica
- I: Fremanezumabe
- C: aberto
- O : Desfecho primário: dias livres de dor de cabeça e enxaqueca.
Desfecho secundário: eventos adversos

Autor, ano	Estudo
Silberstein (2017) ⁴⁶	HALO CM
Dodick (2018) ⁵²	HALO EM
Goadsby (2020) ⁵⁴	HALO LTS
Ferrari (2019) ⁵⁵	FOCUS
Ashina (2021) ⁵⁶	FOCUS -LTE
Deng (2020) ⁵⁷	-
Sevivas (2022) ⁵⁸	-
Haghdoost (2023) ⁵⁹	-

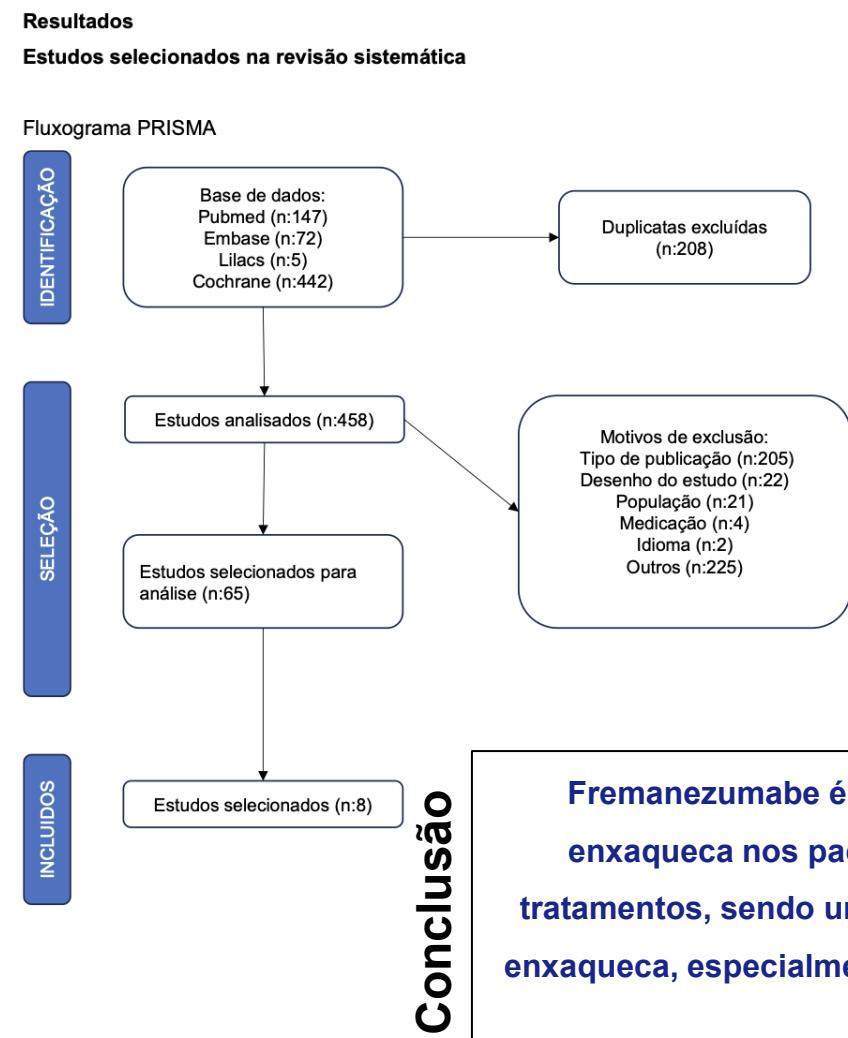


Tabela 5 Avaliação dos estudos sobre cada item de "Risco de viés"

	Geração de sequência aleatória	Desvios das intervenções pretendidas	Dados de resultados incompletos	Medição do resultado	Seleção do resultado relatado	Geral
1.Ashina 2021	+	+	+	+	!	!
3.Dodick 2018	+	+	!	+	!	!
4.Ferrari 2019	+	+	+	+	!	+
6.Goadsby 2020	+	+	+	!	+	+
7.Silberstein 2017	+	+	+	+	!	+

● Bixo risco

! Algumas considerações

● Alto risco

Legenda:

Ferramenta ROB2

Síntese do estudo de avaliação econômica em saúde

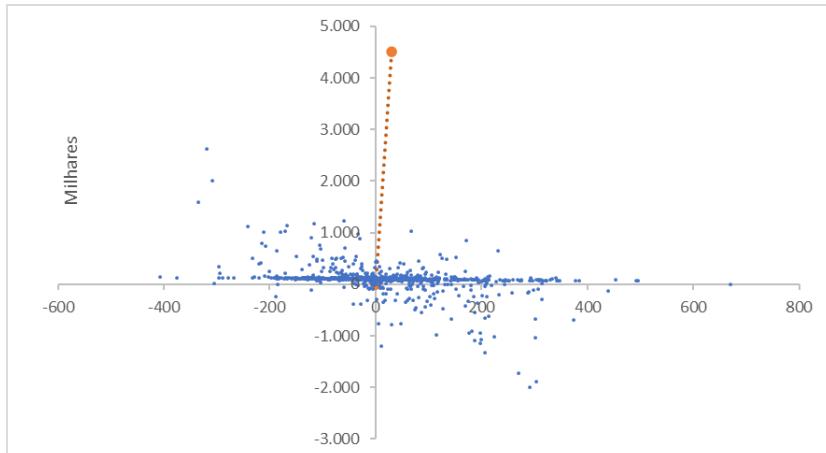
Horizonte Temporal – 5anos / Ciclos mensais / Desconto de 5%

Estudo RWE - McAllister et al. 2021

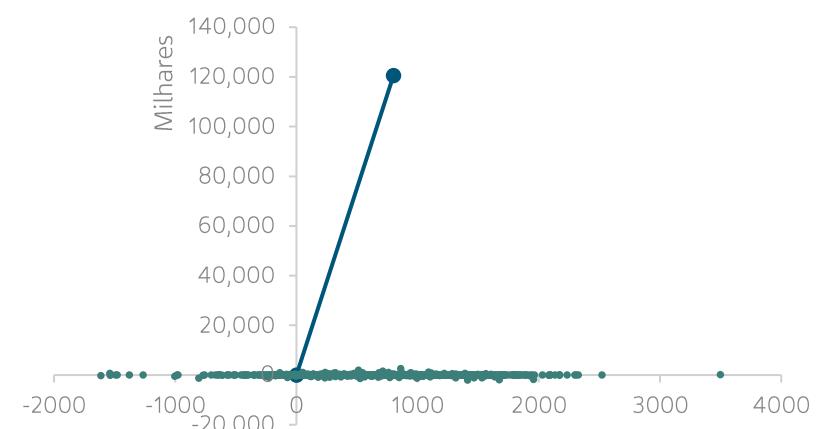
RESULTADO DETERMINÍSTICO					
	Hospitalizações	PS	Ambulatório	Total Procedimentos	Número de crises de enxaquecas
Sem fremanezumabe	11	38	55	105	1.326
Com fremanezumabe	9	29	43	80	629
Procedimentos/Custos evitados	2,7	9,6	12,2	24	697
Custo efetividade				R\$ 3.421,77	R\$ 119,96

Custo Fremanezumabe – R\$ 1940,79
Demais Custos – Base D-TISS

Custo-efetividade por total de procedimentos



Custo-efetividade por número de crises evitadas



Síntese do estudo de avaliação econômica em saúde

Conclusão

•Impacto na saúde e no uso de recursos de saúde

- **Redução de procedimentos** – o tratamento resultou em menor número de procedimentos por paciente ao longo de 5 anos.
 - ✓ Hospitalizações (24%)
 - ✓ Atendimento em pronto-socorro (25%)
 - ✓ Consultas (22%)
- **Menos crises de enxaqueca** –
 - ✓ menor número de crises no horizonte temporal de 5 anos

Síntese da análise de impacto orçamentário na perspectiva da Saúde Suplementar

Custos importados do Modelo Econômico

Coorte de pacientes simulada								
								Referência
População brasileira coberta por planos de saúde	2025	2026	2027	2028	2029			SIB/ANS/MS - 01/2024
População adulta, economicamente ativa (19 a 65 anos) - %	51.081.018	51.591.828	52.107.746	52.628.823	53.155.111			SIB/ANS/MS - 01/2024
População brasileira economicamente ativa e coberta por planos de saúde	65	65	65	65	65			IBGE
Restritores	%	Referência						
Pacientes com diagnóstico de enxaqueca (%)	0,70%	Pacientes com CID 10 de enxaqueca - Estudo Funcional Card Demanda aferida						
Proporção de pacientes com ≥4 dias de enxaqueca por mês e com diagnóstico (%)	28,91%	Souza MNP, Cohen JM, Piha T, Ribalov R, Lengil T, van der Laan A, Calderaro M, Lee LK. Burden of migraine in Brazil: A cross-sectional real-world study. Headache. 2022 Nov;62(10):1302-1311.						
Proporção de pacientes com ≥3 falhas a tratamentos profiláticos (%)	31,90%	Oliveira AB e tal. Migraine Preventive Treatment Failure: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Center in Brazil. 2023						
	2025	2026	2027	2028	2029			
População nova a cada ano	21.434	21.649	21.865	22.084	22.305			

Market share	2025	2026	2027	2028	2029
Fremanezumabe	20%	30%	40%	50%	60%

Síntese da análise de impacto orçamentário na perspectiva da Saúde Suplementar

	2025	2026	2027	2028	2029	Em 5 anos
Cenário atual - Sem Fremenezumabe	R\$ 1.735.549.771,06	R\$ 1.752.905.262,66	R\$ 1.770.434.305,77	R\$ 1.788.138.633,20	R\$ 1.806.020.011,71	R\$ 8.853.047.984,40
Cenário proposto- Com Fremenezumabe	R\$ 1.742.473.913,87	R\$ 1.763.395.338,98	R\$ 1.784.560.941,81	R\$ 1.805.973.511,04	R\$ 1.827.635.883,57	R\$ 8.924.039.589,28
Impacto orçamentário	R\$ 6.924.142,81	R\$ 10.490.076,32	R\$ 14.126.636,04	R\$ 17.834.877,85	R\$ 21.615.871,86	R\$ 70.991.604,88



Obrigada





FenaSaúde

Federação Nacional
de Saúde Suplementar

Considerações das agências de ATS quanto à avaliação do Fremanezumabe para tratamento preventivo de enxaqueca em adultos e outras considerações

COSAÚDE – 25 de junho de 2025

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Natália Dias Brandão
Analista Técnica

Declaro que meu vínculo empregatício pode ser considerado um potencial conflito de interesses na discussão da incorporação da tecnologia em saúde.

- A RS do CADTH incluiu 3 ECR (**HALO EM, HALO CM e FOCUS**), duplo-cegos, multinacionais, de fase III, com pacientes com enxaqueca crônica e episódica. **Não foram identificados ensaios com comparadores ativos** para a revisão.
- Todos os 3 estudos excluíram pacientes que haviam recebido toxina botulínica tipo A (OnA) para enxaqueca ou outra indicação nos 3 ou 4 meses anteriores, ou que tivessem exposição prévia a um anticorpo monoclonal com inibição do CGRP.
- Pacientes com **doenças cardiovasculares graves e outras comorbidades graves**, incluindo transtornos psiquiátricos que são comumente observados em pacientes com enxaqueca, ou exames laboratoriais desfavoráveis da função hepática, por exemplo, foram **excluídos dos estudos**.
- Os ensaios incluídos **não puderam avaliar os efeitos comparativos a longo prazo** do fremanezumabe além de 12 semanas.

- Avaliação de custo-utilidade do **fremanezumabe** *versus* a toxina botulínica tipo A(OnaA) e o **erenumabe**, apenas na população de pacientes com **enxaqueca crônica**.
- Portanto: Se o OnaA ou o erenumabe forem reembolsados para a prevenção da enxaqueca crônica, o custo do fremanezumabe não deverá exceder o custo do menos oneroso desses medicamentos.
- **Horizonte temporal:** 10 anos **No Brasil: 5 anos**
- **Modelo de Markov** - três estados de saúde: em tratamento, fora do tratamento ou morte.
- A **eficácia** do tratamento foi definida como uma **redução do N° médio de dias com enxaqueca por mês (NMDE)** em relação ao **placebo**, com efeitos relativos do tratamento obtidos a partir das meta-análises em rede fornecidas pelo patrocinador.



Canadá: Modelo econômico do proponente

- **RCUI: US\$ 138.122 a US\$ 348.676/QALY**, dependendo do subgrupo (enxaqueca episódica; enxaqueca crônica; ou < 2, ≥2 terapias preventivas anteriores para enxaqueca).
- O fremanezumabe foi amplamente dominado pelo OnaA e pelo galcanezumabe entre pacientes com enxaqueca crônica e maior ou igual a 2 terapias preventivas anteriores para enxaqueca.

LIMITAÇÕES

**Modelo submetido no Brasil:
limitações semelhantes**

- A eficácia do tratamento foi baseada na redução do **NMDE**; No entanto, as decisões de tratamento na prática consideram a **gravidade e/ou frequência da enxaqueca**, que não foram refletidas na análise econômica do patrocinador.
- O tratamento preventivo subsequente da enxaqueca após a interrupção do fremanezumabe **não** foi considerado.
- Presumiu-se que os efeitos clínicos do fremanezumabe observados em ensaios de 12 semanas fossem mantidos por 10 anos.

Canadá: Modelo econômico – reanálise da agência

- Comparação do fremanezumabe com o **melhores cuidados de suporte**;
- Horizonte temporal:** 5 anos
- Principal alteração: remoção dos custos relacionados à hospitalização.
- O fremanezumabe **não foi custo-efetivo** em comparação com o melhores cuidados de suporte com um limiar de WTP de US\$ 50.000/QALY em nenhum subgrupo.

Critérios	2 ou mais terapias preventivas anteriores	
	Enxaqueca episódica	Enxaqueca crônica
RCUI	\$164.243/QALY	\$128.950/QALY
Redução de preço para atingir o limiar de \$50.000/QALY WTP	71%	61%

Canadá: Modelo econômico – reanálise da agência e redução de preço

- Seringas pré-preenchidas de fremanezumabe (150 mg/mL)

Perspectiva: redução da análise do Canadá	Preço Brasil (PF 18%)	Considerando que deveria reduzir no mínimo 61%	Considerando que deveria reduzir no mínimo 71%
Preço unitário	R\$ 2.432,03	R\$ 948,49	R\$ 705,29

- A submissão da empresa focou em pessoas com enxaqueca para as quais **pelo menos 3 tratamentos preventivos anteriores falharam.**
- A revisão sistemática da literatura da empresa identificou 3 ECR duplo-cegos avaliando o fremanezumabe:
 - ✓ **FOCUS:** em pessoas cuja **enxaqueca** respondeu inadequadamente a **2 a 4 classes anteriores** de tratamento preventivo
 - ✓ **HALO EM:** em pessoas com **enxaqueca episódica** quando menos de 2 classes de tratamento preventivo falharam
 - ✓ **HALO CM:** em pessoas com **enxaqueca crônica** quando menos de 2 classes de tratamento preventivo falharam.

- Concluiu que o **subgrupo de pessoas do FOCUS**, que falharam a 3 tratamentos preventivos, forneceu os dados mais relevantes para a população de interesse. Mesmos assim, essa análise de subgrupo **pode não refletir totalmente a população de interesse**.
- Também observou que os resultados foram obtidos de uma análise de **subgrupo post-hoc**, que concordou que **reduziu a robustez dos achados**.
- **Falta de evidência da eficácia de longo prazo**
 - ✓ A empresa forneceu dados de suporte para a **eficácia a longo prazo** do fremanezumabe do **estudo de extensão HALO aberto não controlado** (população menos relevante).
 - ✓ O comitê reconheceu que a **eficácia comparativa não pode ser estimada** porque o estudo de extensão **não incluiu um grupo placebo**.
 - ✓ O comitê concluiu que os benefícios a longo prazo do fremanezumabe em comparação com os melhores cuidados de suporte **permaneceram incertos**.

- Anticorpo monoclonal humano direcionado ao receptor peptídico relacionado ao gene da calcitonina (CGRP).
- O CGRP é uma substância vasodilatadora potente e desempenha um papel importante na fisiopatologia da enxaqueca.
- Exemplos de anticorpos monoclonais **anti-CGRP** incluem:
 - ✓ Erenumabe: Bloqueia o receptor de CGRP.
 - ✓ **Fremanezumabe:** Bloqueia o CGRP.
 - ✓ Galcanezumabe: Bloqueia o CGRP.
 - ✓ Eptinezumabe: Bloqueia o CGRP.
- Os eventos adversos relatados no estudo de mundo real (STRIVE) de **erenumabe** foram substancialmente maiores do que os observados em ECRs de erenumabe. Além disso, dados pós-comercialização identificaram uma associação entre erenumabe e **pressão arterial elevada**, levando à adição de hipertensão à seção de Advertências e Precauções das informações de prescrição.

Segurança – anticorpos monoclonais anti-CGRP

CONSENSUS ARTICLE

Open Access



European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update

Simona Sacco^{1*}, Faisal Mohammad Amin^{2,3}, Messoud Ashina², Lars Bendtsen², Christina I. Deligianni², Raquel Gil-Gouveia^{4,5}, Zaza Katsarava^{6,7}, Antoinette MaassenVanDenBrink⁸, Paolo Martelletti⁹, Dimos-Dimitrios Mitsikostas¹⁰, Raffaele Ornello¹, Uwe Reuter^{11,12}, Margarita Sanchez-del-Rio¹³, Alexandra J. Sinclair^{14,15}, Gisela Terwindt¹⁶, Derya Uluduz¹⁷, Jan Versijpt¹⁸ and Christian Lampi¹⁹

- **Preocupações quanto à segurança cardiovascular** desses medicamentos foram levantadas considerando que os anti-CGRP estão entre os vasodilatadores mais potentes e que a vasodilatação mediada por CGRP é um mecanismo de resgate na isquemia cerebral e cardíaca;
- Há evidências experimentais de que o bloqueio da via do CGRP pode piorar um acidente vascular cerebral isquêmico;
- Análise retrospectiva de **relatos de casos pós-comercialização** indicou uma **associação entre o uso de erenumab e hipertensão**, o que levou à mudança na bula deste medicamento.

Segurança – anticorpos monoclonais anti-CGRP

CONSENSUS ARTICLE

Open Access



European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update

Simona Sacco^{1*}, Faisal Mohammad Amin^{2,3}, Messoud Ashina², Lars Bendtsen², Christina I. Deligianni², Raquel Gil-Gouveia^{4,5}, Zaza Katsarava^{6,7}, Antoinette MaassenVanDenBrink⁸, Paolo Martelletti⁹, Dimos-Dimitrios Mitsikostas¹⁰, Raffaele Ornello¹, Uwe Reuter^{11,12}, Margarita Sanchez-del-Rio¹³, Alexandra J. Sinclair^{14,15}, Gisela Terwindt¹⁶, Derya Uluduz¹⁷, Jan Versijpt¹⁸ and Christian Lampi¹⁹

- Dadas essas premissas, uma **avaliação caso a caso** é necessária ao considerar o uso dessa classe em indivíduos com enxaqueca considerados de alto risco cardiovascular ou com histórico evidente de eventos vasculares. O **painel de especialistas também decidiu sugerir cautela** no uso em indivíduos com enxaqueca e histórico de fenômeno de Raynaud, pois alguns relatos relacionaram o uso de anti-CGRP a esse fenômeno.

Review

Wiping Out CGRP: Potential Cardiovascular Risks

Antoinette MaassenVanDenBrink,^{1,*} Joris Meijer,²
Carlos M. Villalón,³ and Michel D. Ferrari²

- O CGRP pode atuar como uma salvaguarda vasodilatadora durante a isquemia cerebral e cardíaca. E o **bloqueio do CGRP pode transformar eventos isquêmicos leves transitórios em infartos completos.**
- Até o momento, os resultados dos ensaios clínicos de Fase II, que avaliaram a eficácia e a tolerabilidade de anticorpos direcionados anti-CGRP, são promissores. No entanto, **devemos aguardar os resultados dos ensaios clínicos de Fase III mais amplos** e, provavelmente ainda mais importante, de **estudos que testam especificamente a segurança cardiovascular** desses anticorpos, especialmente durante eventos isquêmicos e, em particular, em mulheres.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Hypersensitivity Reactions [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Constipation with Serious Complications [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- **Hypertension** [*see Warnings and Precautions (5.3)*]

- **Item 5.3 – Precauções e advertências**

- ✓ O **desenvolvimento de hipertensão** e a **piora da hipertensão preexistente** foram relatados no contexto pós-comercialização.
- ✓ Houve casos que necessitaram de tratamento farmacológico e, em alguns casos, hospitalização.
- ✓ A hipertensão pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, mas foi mais frequentemente relatada dentro de sete dias após a administração da dose.
- ✓ O **erenumabe foi descontinuado em muitos dos casos relatados**.

Segurança – descontinuação do erenumabe no Brasil

Notificações de Descontinuação e Reativação de Fabricação e Importação de Medicamentos.

Data da Petição	Princípio Ativo	Classe terapêutica	Tipo de Descontinuação	Motivo	Reativado
De: 2/5/2018	<input type="text"/> Pesquisar	<input type="text"/> Pesquisar	(Todos)	(Todos)	(Todos)
Para: 23/6/2025	Assunto <input type="text"/> Pesquisar	Empresa <input type="text"/> Pesquisar		Produto <input type="text"/> Pasurta <input type="button" value="X"/>	<input type="text"/> Pesquisar

DESCONTINUAÇÃO DE MEDICAMENTOS **QUANTIDADE DE PETIÇÕES POR TIPO DE DESCONTINUAÇÃO**

DESCONTINUAÇÃO 

Assunto	Tipo de Descontinuação	Data da Petição	Reativação (Data de entrada)	Motivo	Empresa	Produto	Princípio Ativo	Classe Terapêutica	Registro	Apresentação
PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de descontinuação definitiva de fabricação ou importação	DEFINITIVA	13/12/2021		MOTIVAÇÃO COMERCIAL	NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A	Pasurta	ERENUMABE	-	1006811600054	140 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML
								N2C9-TODOS AS OUTRAS PREPARAÇÕES ANTIENXAQUECOSAS	1006811600038	70 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML

Registro: 25/03/2019
Petição descontinuação definitiva: 13/12/2021

- As reações adversas mais comuns foram locais à injeção, incluindo dor, endurecimento, eritema, prurido e erupção cutânea, geralmente leves e transitórias.
- **Hepatotoxicidade** foi monitorada, e eventos relacionados a elevações de enzimas hepáticas ocorreram de forma rara e semelhante ao placebo, sem necessidade de intervenção ou descontinuação do medicamento.
- **Reações alérgicas do tipo I foram pouco frequentes**, sem casos de anafilaxia, e os eventos de hipersensibilidade foram leves, tratados com esteroides ou anti-histamínicos.
- A formação de anticorpos anti-droga (ADA) foi baixa, sem impacto clínico relevante ou associação com reações de **hipersensibilidade**.
- **Eventos oftálmicos moderados ou graves**, investigados como eventos adversos de interesse especial, não mostraram associação com o fremanezumabe, e o risco com exposição prolongada não foi aumentado.



Segurança Fremanezumabe – Bula ANVISA

4. CONTRAINDICAÇÕES

AJOVY® (fremanezumabe) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a fremanezumabe ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doenças cardiovasculares graves

Pacientes com certas doenças cardiovasculares graves foram excluídos dos estudos clínicos (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Não há dados de segurança disponíveis nesses pacientes.

Estudo observacional – PEARL study

The first interim analysis of Italian patients enrolled in the real-world, Pan-European, prospective, observational, phase 4 PEARL study of fremanezumab effectiveness

Cristina Tassorelli^{1,2}  · Piero Barbanti^{3,4} · Cinzia Finocchi⁵ · Pierangelo Geppetti⁶ · Pinar Kokturk⁷ · Antonio Russo⁸ · Simona Sacco⁹ · Mario Cepparulo¹⁰ · on behalf of the PEARL study group

Received: 26 October 2023 / Accepted: 23 January 2024 / Published online: 1 March 2024
© The Author(s) 2024

- PEARL é um estudo de Fase IV, prospectivo, observacional, multicêntrico, pan-europeu, em andamento, com duração de 24 meses, conduzido em pacientes com enxaqueca crônica ou enxaqueca episódica.
- Dos 354 pacientes no conjunto de análise de segurança, 45 (12,7%) relataram ≥ 1 EAs;
- No total, 110 EAs foram relatados **nos primeiros 6 meses de tratamento**:
 - ✓ 47 EAs foram relatados em 18 pacientes com enxaqueca episódica (14,4% dos pacientes);
 - ✓ 63 EAs foram relatados em 27 pacientes com enxaqueca crônica (11,8% dos pacientes);
 - ✓ EAs que levaram à descontinuação do fremanezumabe foram relatados em 17 pacientes (4,8%), com **oito pacientes encerrando o estudo prematuramente e nove pacientes continuando a observação do estudo**.

Novos dados de prevenção de enxaqueca AJOVY® (fremanezumab) desafiam pausas no tratamento

28 de junho de 2024 11h30

4ª análise provisória do estudo de prevenção de enxaqueca do mundo real PEARL apresentado

- no 10º congresso da Associação Europeia de Neurologia (EAN) em Helsinque

Nova subanálise dos dados do PEARL destaca o potencial impacto negativo das pausas no

- tratamento nos resultados dos pacientes¹

A subanálise que explora o impacto da interrupção e reinício do tratamento na prevenção da enxaqueca sugere aumento potencial nos ataques de enxaqueca e diminuição da eficácia do

- tratamento após o reinício¹

Estudo observacional - PEARL

A subanálise dos dados do mundo real PEARL explorou o impacto da interrupção e reinício do tratamento com fremanezumabe nos dias mensais de enxaqueca (MMD) em pacientes adultos com enxaqueca episódica ou crônica. Os dados¹ mostram que a pausa do tratamento com fremanezumabe, um mAb da via CGRP, pode resultar em um aumento potencial nos dias mensais de enxaqueca (MMD) após a interrupção do tratamento e redução da eficácia após o reinício em comparação com o primeiro ciclo de tratamento, aumentando a carga do indivíduo que vive com enxaqueca:

- Mais de 40% dos pacientes experimentaram um rápido agravamento da enxaqueca (aumento de $\geq 50\%$ na DMM) nos meses 1 e 2 após a cessação.
- A proporção de pacientes que atingiram $\geq 50\%$ de redução na DMM no Mês 1 e no Mês 3, respectivamente, foi de 49,0% e 58,9% no primeiro período de tratamento (antes da cessação) versus uma menor eficácia de 35,7% e 45,5% no segundo período de tratamento (após o reinício do tratamento).

Embora as principais sociedades de cefaleia forneçam diretrizes e consenso para iniciar e aumentar as terapias profiláticas da enxaqueca, atualmente faltam evidências robustas para orientar a descontinuação da terapia. As diretrizes da Federação Europeia de Cefaleias (EHF) sugerem considerar uma pausa após 12-18 meses de tratamento contínuo, mas, se necessário, o tratamento deve ser continuado pelo tempo que for necessário.² Uma revisão da literatura sugere a interrupção da profilaxia com mAbs da via CGRP quando parece haver uma falta de necessidade remanescente de prevenção da enxaqueca, que seria inferior a quatro MMDs.³ Diferentes condições de reembolso em toda a Europa também contribuem para essas inconsistências, com alguns países exigindo pausas de tratamento de um ano, apesar dos dados de apoio limitados.³



www.fenasaude.org.br



[/fenasaude/](https://www.instagram.com/fenasaude/)



[/fenasaudeoficial](https://www.facebook.com/fenasaudeoficial)



[/fenasaude/](https://www.linkedin.com/company/fenasaude/)



[/FenaSaúdeCanal](https://www.youtube.com/FenaSaudeCanal)



[/fenasaudeoficial](https://www.twitter.com/fenasaudeoficial)



Eficácia e segurança do fremanezumabe no tratamento preventivo de enxaqueca em adultos com pelo menos quatro dias de enxaqueca por mês, refratários a três tratamentos prévios





Os autores declaram ser colaboradores e consultores da Unimed do Brasil

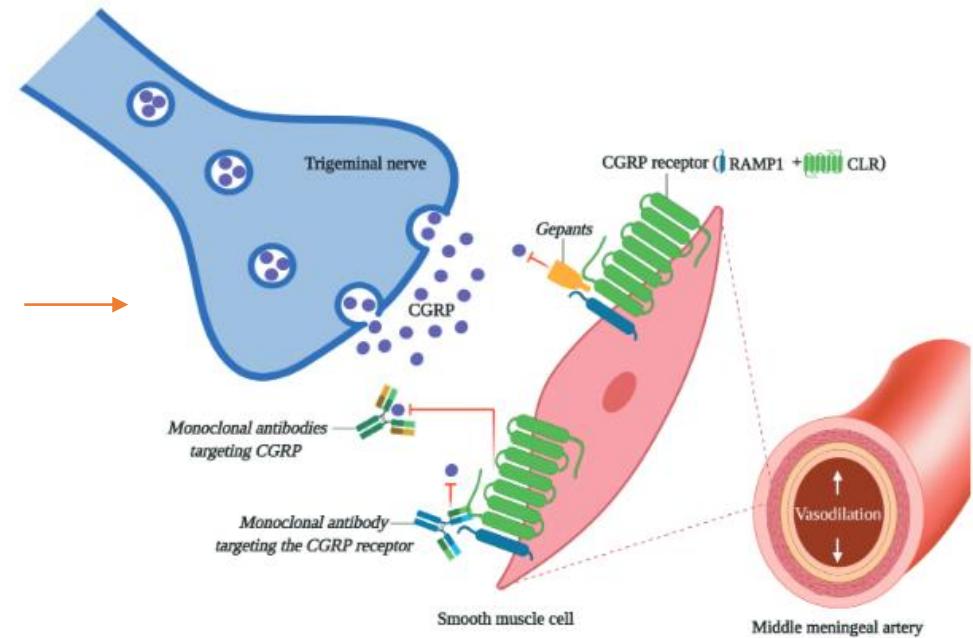


1. Objetivos

- Discutir a **incorporação** do fremanezumabe como **tratamento profilático** de enxaqueca episódica ou crônica para pacientes com refratariedade a **3 ou mais tratamentos**
- Identificar se o fremanezumabe é **eficaz** e **seguro** para o paciente?
- É custo-efetivo?

Fremanezumabe

- **Anticorpo monoclonal** humanizado delta a/kappa de imunoglobulina
- Liga seletivamente ao **peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)**
- **Bloqueia** sua interação com os receptores periféricos e centrais
- Impede vasodilatação, inflamação neurogênica, sensibilização periférica e central



Adaptado de Rivera-Mancilla et al., 2020



Fremanezumabe

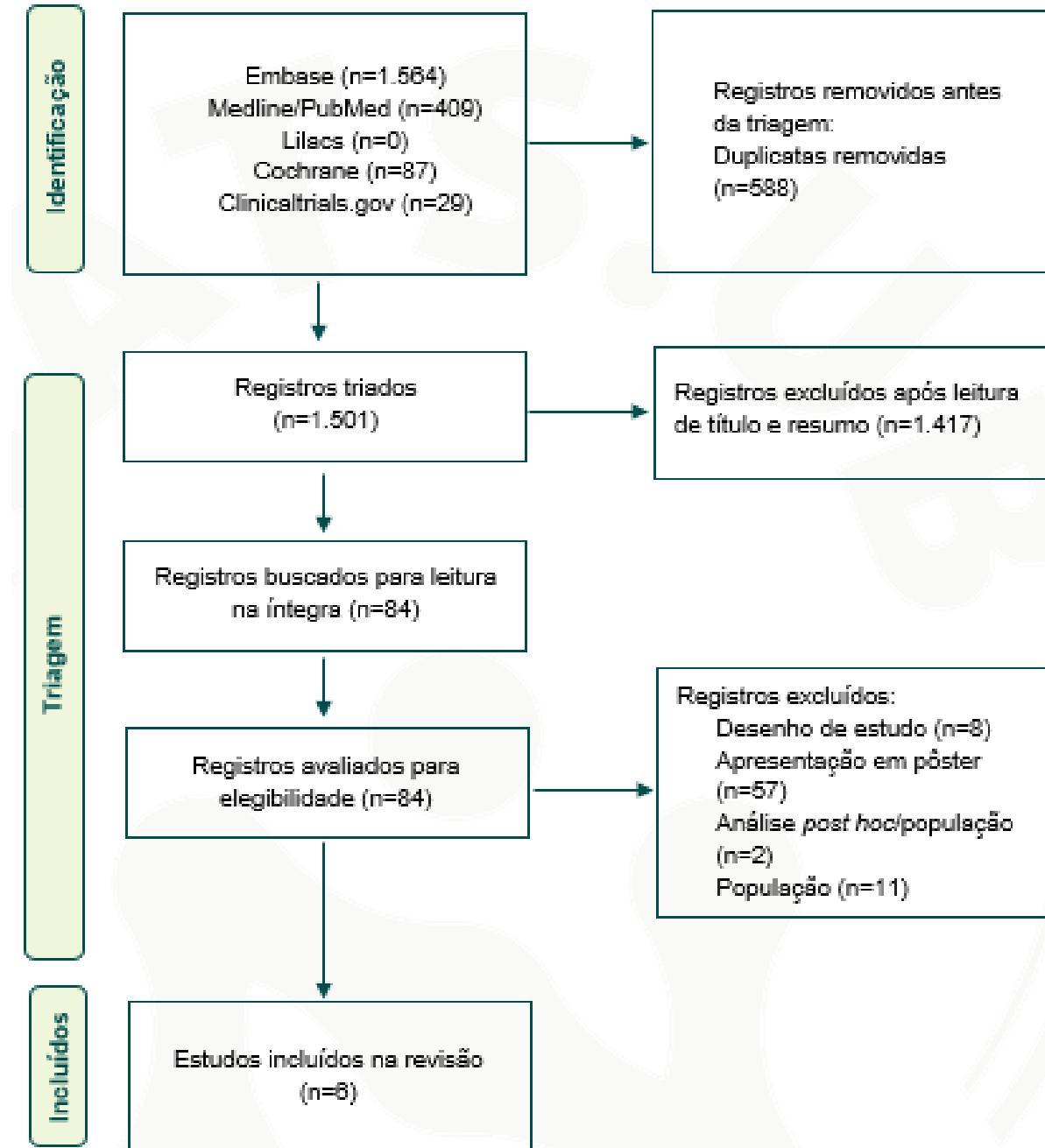
- Redução média do número de dias de enxaqueca no mês
- Proporção de pacientes que alcançaram redução de 50% nos dias de enxaqueca
- Redução do número de medicamentos de resgate para cefaleia aguda
- Número de dias com náuseas ou vômitos, fotofobia ou fonofobia
- Eventos adversos



2. Revisão da Literatura

METODOLOGIA

- Abril de 2025
- Não se fez restrição quanto a data da publicação ou idioma
- Ensaios clínicos randomizados fase III
- RoB 2.0
- Qualidade da evidência



DUPLO CEGO

Semanas

1 - 12

675mg – trimestral

225mg – mensal

Placebo

ABERTO

Semanas

13 - 24

Todos os grupos

225 mg
mensal

SEGUIMENTO

Semanas

25 - 46

Todos os grupos

225 mg
mensal

DUPLO CEGO

Semanas

1 - 12

675mg – trimestral

225mg – mensal

Placebo

ABERTO

Semanas

13 - 24

Todos os grupos

225 mg
mensal

SEGUIMENTO

Semanas

25 - 46

Todos os grupos

225 mg
mensal

11,5
meses



Inclusão

- **18 – 70 anos**
- Diagnóstico antes dos 50 anos e pelo menos
- Diagnóstico mínimo de
- Gozar de **boa saúde**
- Enxaqueca **crônica ou episódica**
- (Critérios ICHD-3)
- **Falha documentada** nos últimos 10 anos a 2 ou 4 classes farmacológicas indicadas para tratar Enxaqueca



Exclusão

- Pessoas com **doenças clinicamente significantes**
- Indivíduos com **doença cardiovascular ou isquêmica** prévia
- Eventos tromboembólicos (TEV, TV ou AVC)
- Pessoas com **condições psiquiátricas** que poderiam comprometer a segurança do paciente no estudo
- Indivíduos com **exposição prévia** a outros anticorpos monoclonais da **mesma classe**



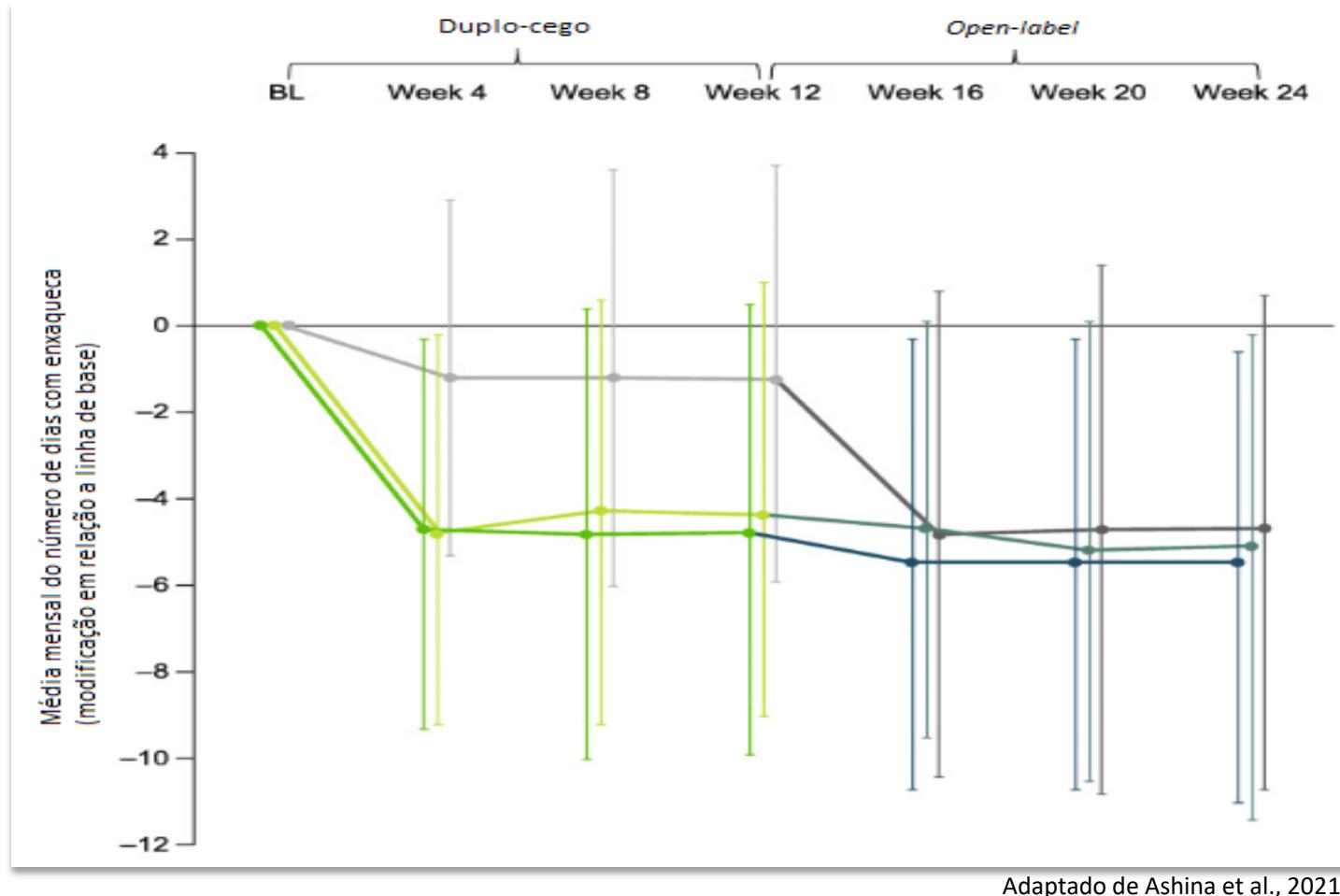


2. Revisão da Literatura: Resultados

- ECR, multicêntrico
- Pacientes com média etária de $46,2 \pm 11$ anos e enxaqueca episódica ou crônica
- Placebo (n=279), fremanezumabe (trimestral n=276 e mensal n=283)

Ferrari et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet. 2019;394(10203):1030-1040

Resultados: Redução do número de dias com enxaqueca



Adaptado de Ashina et al., 2021

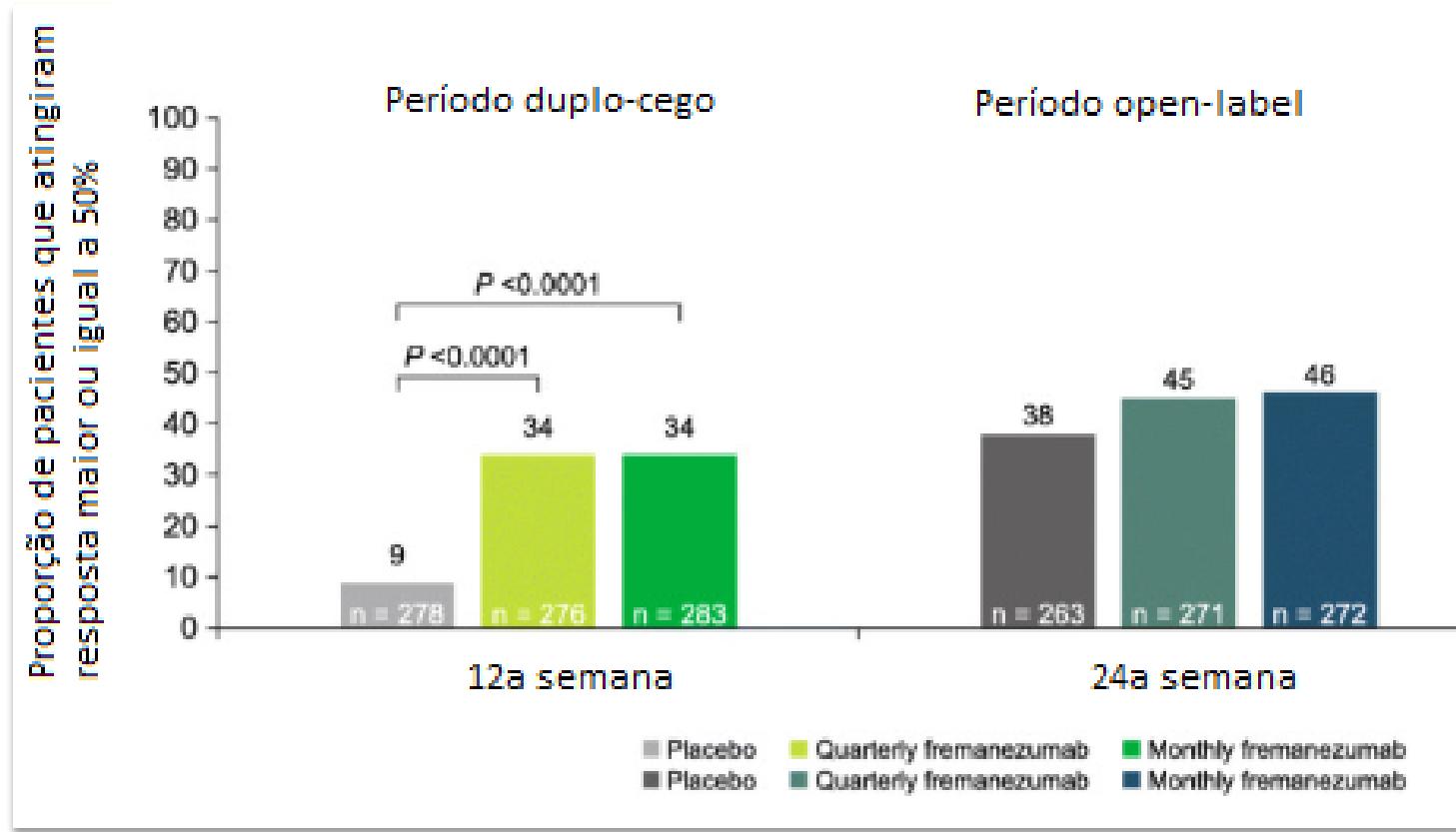
Ashina et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. J Headache Pain. 2021;22(1):68



Resultados: % de pacientes com redução ≥50% no número de dias de cefaleia por mês

12 semanas: ≠ de 8,7% de pacientes entre intervenção e placebo

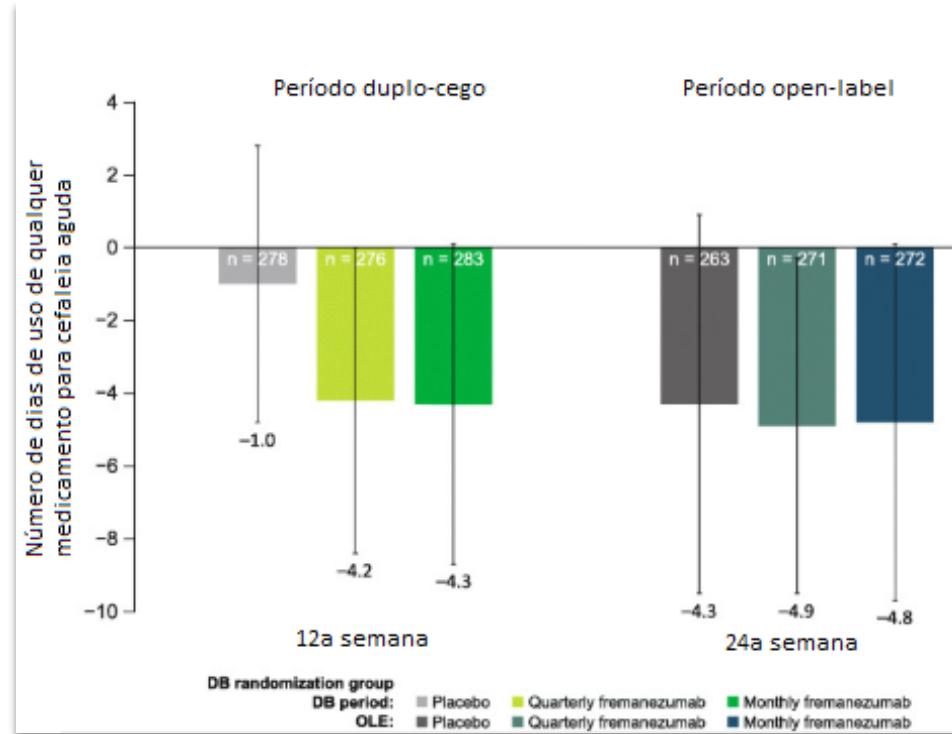
24 semanas: não é possível identificar devido modificação da intervenção



Ashina et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. J Headache Pain. 2021;22(1):68



Resultados: Uso de medicamento para cefaleia aguda

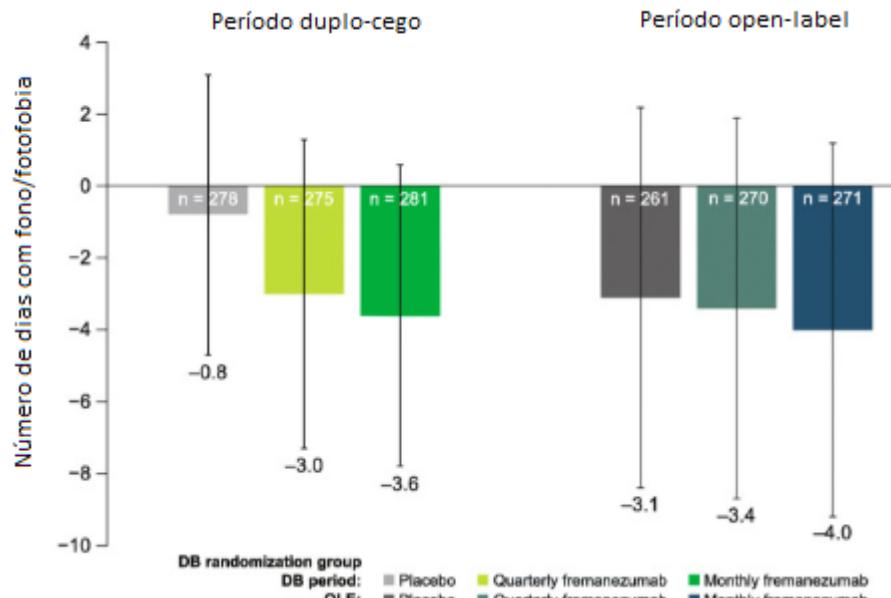


Adaptado de Ashina et al., 2021

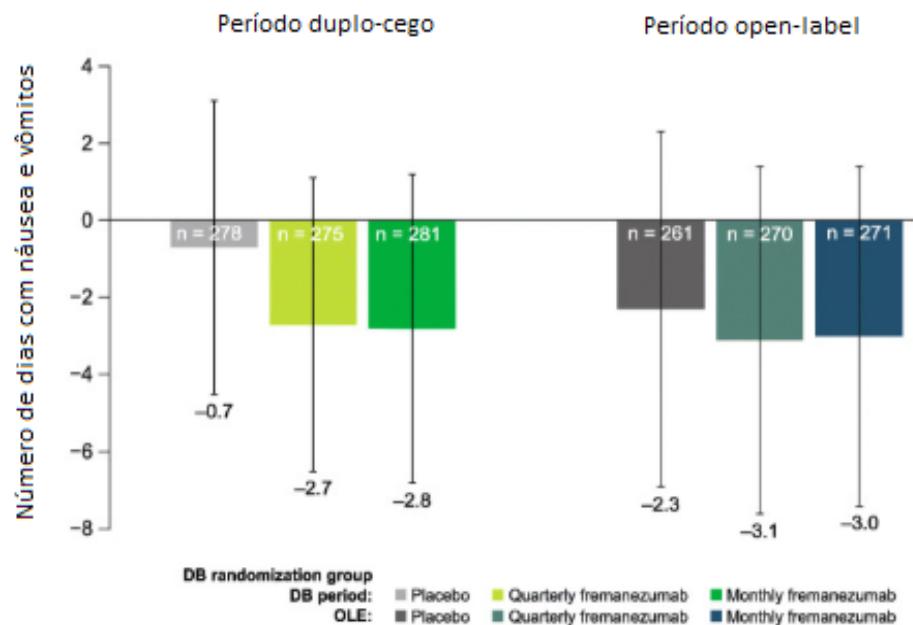
Ashina et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. J Headache Pain. 2021;22(1):68



Resultados: Fono/fotofobia, náusea e vômito



Adaptado de Ashina et al., 2021



Adaptado de Ashina et al., 2021



Resultados: Avaliação do risco de viés

	Ashina et al., 2021	Brandes et al., 2020	Ferrari et al., 2019	MaassenVanDenBrink et al., 2021	Pazdera et al., 2021	Spierings et al., 2021
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	+
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	+
Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	+	+	+	+	+	+
Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	+	+	+	+	+	+
Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	?	?	?	+	?	?
Selective reporting (reporting bias)	?	?	?	?	?	?
Other bias	?	?	?	+	?	?

Fonte: elaboração NATS UB

Resultados: GRADE

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risco com placebo	Risco com fremanezumabe (mensal)			
Dias de migrainea por mês Escala de: 0 para 28 seguimento: 12 semanas	A média dias de migrainea por mês foi 0 dias	3.5 dias menos (4.19 menos para 2.78 menos)	-	562 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Redução ≥50% no número de dias de cefaleia por mês seguimento: 12 semanas	86 por 1.000	353 por 1.000 (253 para 472)	OR 5.8 (3.6 para 9.5)	562 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Número de dias de uso de qualquer medicamento para cefaleia aguda seguimento: 12 semanas	A média número de dias de uso de qualquer medicamento para cefaleia aguda foi 0 dias	MD 3.4 dias menos (4 menos para 2.7 menos)	-	562 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Dias de migrainea por mês seguimento: 24 semanas	A média Dias de migrainea por mês foi 0 dias	MD 4.7 dias menos (5.35 menos para 4.04 menos)	-	264 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

Fonte: elaboração NATS UB

Resultados: GRADE

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risco com placebo	Risco com fremanezumabe (trimestralmente)			
Dias de migrânea por mês Escala de: 0 para 28 seguimento: 12 semanas	A média dias de migrânea por mês foi 0 dias	3.1 dias menos (3.84 menos para 2.42 menos)	-	554 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Redução ≥50% no número de dias de cefaleia por mês seguimento: 12 semanas	9 por 100	35 por 100 (25 para 48)	OR 5.8 (3.6 para 9.6)	554 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Número de dias de uso de qualquer medicamento para cefaleia aguda Escala de: 0 para 28 seguimento: 12 semanas	A média número de dias de uso de qualquer medicamento para cefaleia aguda foi 0 dias	MD 3.1 dias menos (3.8 menos para 2.4 menos)	-	554 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

Fonte: elaboração NATS UB

Resultados: Resumo

Resultados dos desfechos analisados durante os períodos duplo-cego e de extensão do estudo FOCUS

Desfecho	12 semanas (período duplo-cego)		12 semanas (extensão open-label no qual todos os pacientes passaram a receber três doses mensais de fremanezumabe)	
	Placebo <i>versus</i> fremanezumabe trimestral [IC95%]	Placebo <i>versus</i> fremanezumabe mensal [IC95%]	Pacientes que haviam recebido placebo <i>versus</i> fremanezumabe trimestral [IC95%]	Pacientes que haviam recebido placebo <i>versus</i> fremanezumabe mensal [IC95%]
Número de dias com enxaqueca por mês	DM= -3,1 [-3,1 a -3,0]	DM= -3,5 [-3,5 a -3,4]	DM= -0,4 [-1,2 a 0,46]	DM= -0,8 [-1,69 a 0,08]
Redução ≥50% no número de dias de cefaleia por mês	RRA= 0,28 [0,21 a 0,33]	RRA= 0,25 [0,18 a 0,31]	RRA= 0,07 [-0,01 a 0,15]	RRA= 0,08 [-0,008 a 0,16]
Número de dias de uso de qualquer medicamento para cefaleia aguda	DM= -3,2 [-3,8 a -2,5]	DM= -3,3 [-3,9 a -2,6]	DM= -0,6 [-1,4 a 0,2]	DM= -0,5 [-1,3 a 0,3]
Número de dias com náuseas ou vômitos	DM= -2,0 [-2,6 a -1,3]	DM= -2,1 [-2,7 a -1,4]	DM= -0,8 [-1,5 a -0,03]	DM= -0,7 [-1,4 a -0,07]
Número de dias com fono/fotofobia	DM= -2,2 [-2,8 a -1,5]	DM= -2,2 [-3,4 a -2,1]	DM= -0,3 [-1,2 a 0,6]	DM= -0,9 [-1,7 a -0,01]
Eventos adversos	DR= -0,06 [-0,15 a 0,02]	DR= -0,03 [-0,05 a 0,11]	DR= -0,03 [-0,1 a 0,06]	DR= 0,04 [-0,1 a 0,04]

Legenda: RRA: Redução do risco absoluto; DR: Diferença de risco; DM: Diferença média; IC: Intervalo de confiança

Fonte: elaboração NATS UB

Discussão

- Período de acompanhamento de 3 meses (embora haja extensões, o controle com placebo não foi mantido)
- A exclusão de população com comorbidades não permite avaliar a segurança do medicamento em pacientes com comorbidades
- A amostra continha 51% dos participantes inclusos eram refratários a 2 medicamentos, 29% a 3 medicamentos e apenas 19% a 4 medicamentos (sabe-se que quanto maior a refratariedade mais difícil o tratamento)
- Número reduzido de estudos recuperados
- Número limitado de participantes
- Exclusão de pacientes com dor ininterrupta severa
- Definição de “falha” em tratamentos prévios incluía intolerância ou contraindicação, não apenas falta de eficácia clínica

Discussão: Oportunidades de aprofundamento

- O tratamento com fremanezumabe deve ser contínuo para a manutenção do efeito a longo prazo?
- FAERS do FDA publicou em seu boletim de segurança de 03/2024 sobre a associação dos inibidores do CGRP com o desenvolvimento de hipertensão
- A inibição do efeito vasodilatador do CGRP poderá impactar em sua utilização em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares (VIDE <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/03331024241297673>)



2. Avaliação Econômica: análise crítica





Custo - Efetividade

- Custo por procedimentos (hospitalização, Pronto Socorro e consultas ambulatoriais)
- FOCUS: Redução do n médio de dias de enxaqueca/mês

Fonte

- Medidas de efetividade – McAllister, 2020 (EMRCalims+)
- Pressuposto de similaridade com dados brasileiros

Dados

- Dias de enxaqueca:
- McAllister: Pré: 22,24 dias – Pós: 8,2 dias = 14 dias/mês
- Focus: Redução média de $-3 \cdot 6$ [$-4 \cdot 3$ to $-2 \cdot 8$];

Horizonte Temporal

- Proponente: 240 semanas (60 meses)
- Focus: 46 semanas (11,5 meses)

Material apresentado pelo PROONENTE	Avaliação do NATS UB
<p>Custos: idas ao pronto socorro e consultas ambulatoriais estimados a partir da ferramenta D-TISS, painel disponibilizado pela ANS</p> <p>- Internações hospitalares (R\$ 6575,00) foi estimado a partir de Microcusteio realizado pelo proponente</p>	<p>Os itens que compõe o estudo de macrocusteio não foram reportados, de forma que não é possível julgar a confiabilidade desta estimativa</p> <p>- Internação por todas as causas</p>
<p>Benefícios clínicos do uso profilático do fremanezumabe: estendidos por mais 48,5 meses após o período de 11,5 meses (para o qual há seguimento no estudo clínico Focus)</p>	<p>O pressuposto de manutenção dos benefícios clínicos a logo prazo não é apoiado por observações clínicas, este pressuposto exacerba os benefícios da tecnologia no modelo para além da evidência clínica</p>



Conclusões apresentadas pelo PROPONENTE

“Neste modelo, 90% dos pacientes apresentaram uma diminuição dos sintomas de cefaleia após o início da medicação”

“Além disso, no âmbito do próprio modelo, pudemos mostrar a melhora na qualidade de vida destes pacientes o que, provavelmente, é fruto da redução da incapacidade causada pela enxaqueca”

“A terapia profilática com fremanezumabe resultou em reduções significativas na utilização de recursos da saúde”

Avaliação do NATS UB

Para estimar o **tamanho do efeito** relatado, foi utilizado dados de **no modelo** não reflete os dados de eficácia do estudo FOCUS

O modelo não avalia qualidade de vida

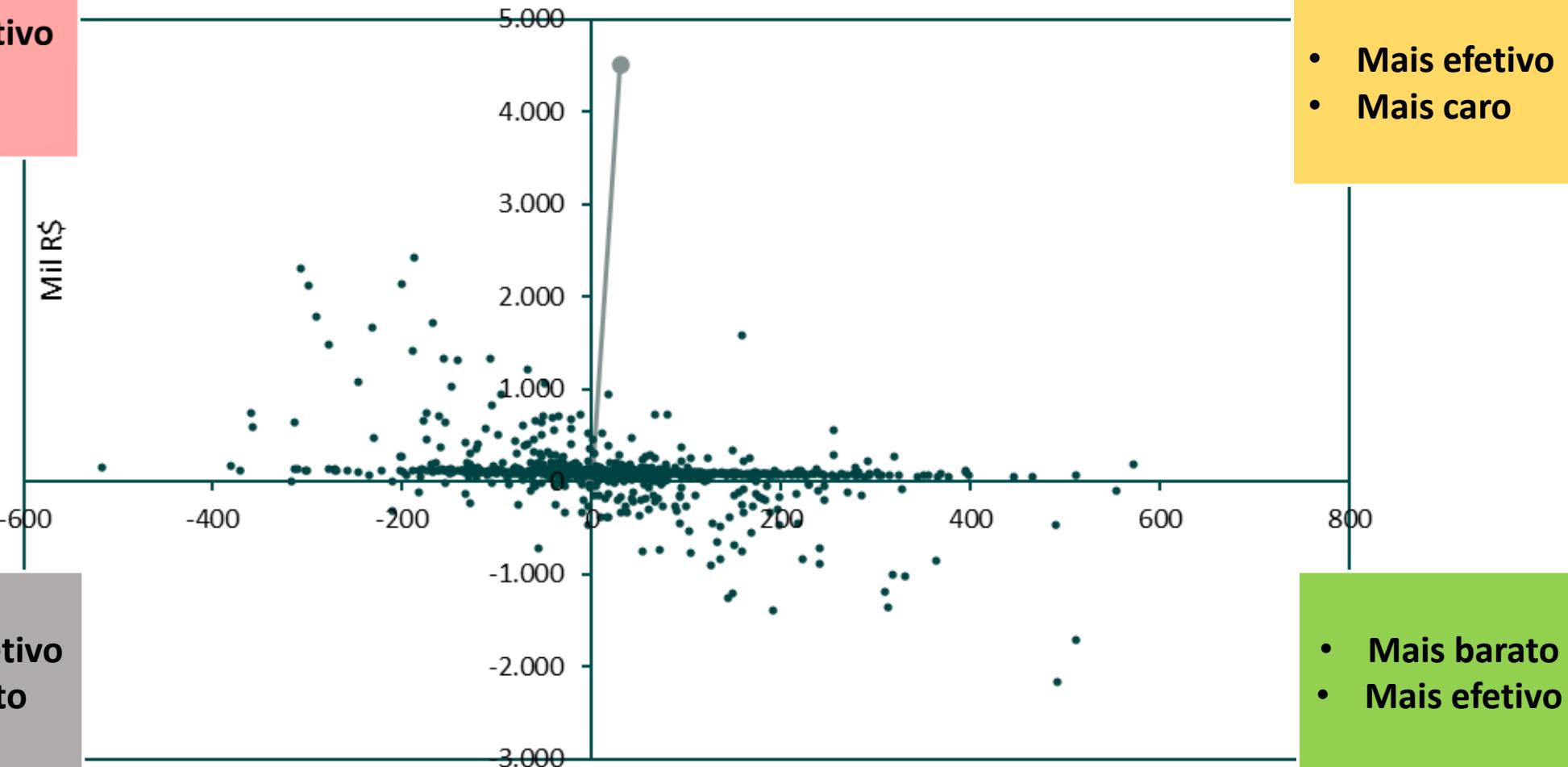
Medidas de utilidade estavam ocultas na planilha Excel e foram omitidas pelo proponente

A análise de sensibilidade probabilística mostra que há grande incerteza nos resultados de redução do uso de recursos associado ao uso do fremanezumabe

Análise de Sensibilidade

- Menos efetivo
- Mais Caro

- Mais efetivo
- Mais caro



- Menos Efetivo
- Mais Barato

- Mais barato
- Mais efetivo

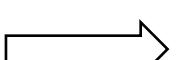
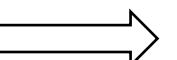
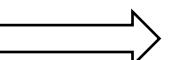
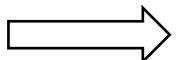
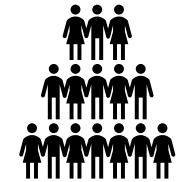
Análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo proponente em termos de procedimentos adicionais (eixo x) e custos incrementais (em Milhares de R\$)
Fonte: material apresentado pelo proponente.



Impacto Orçamentário – Sem Fremenezumabe

	2025	2026	2027	2028	2029
Proporção de pacientes com ≥3 falhas a tratamentos profiláticos	475.438	480.193	484.995	489.845	494.743
Número de Consultas (11 consultas por ano)	5.229.821	5.282.119	5.334.941	5.388.290	5.442.173
R\$	R\$ 571.671.760	R\$ 577.388.475	R\$ 583.162.358	R\$ 588.993.978	R\$ 594.883.923
Fremenezumabe	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Custo total	2025	2026	2027	2028	2029
	R\$ 571.671.760	R\$ 577.388.475	R\$ 583.162.358	R\$ 588.993.978	R\$ 594.883.923

Impacto Orçamentário



**21.434
elegíveis**

População elegível
33 milhões

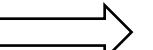
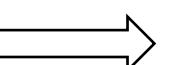
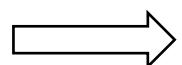
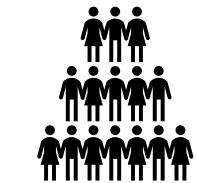
Prevalência pacientes com
enxaqueca
0,7%

Enxaqueca Episódica ou
Crônica
28,91%

Falha a 3-4 tratamentos
previos
31,9%



Impacto Orçamentário



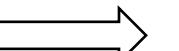
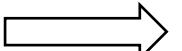
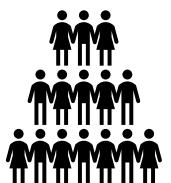
**21.434
elegíveis**

População elegível
33 milhões

Prevalência pacientes com
enxaqueca
0,7%

Enxaqueca Episódica ou
Crônica
28,91%

Falha a 3-4 tratamentos
previos
31,9%



**475.438
elegíveis**

Prevalência pacientes com
enxaqueca
15,2%

Enxaqueca Episódica ou
Crônica
28,91%

Falha a 3-4 tratamentos
previos
31,9%





Cenário proposto- Com Fremenezumabe

Tratamento anual/paciente	R\$ 29.140,20	Consultas	R\$ 109,31	N Consultas por paciente	8,6
Ano	2025	2026	2027	2028	2029
Número de pacientes que NÃO utilizam Fremenezumabe	380.351	336.135	290.997	244.922	197.897
Número de consultas (pacientes que utilizam)	817.754	1.238.897	1.668.381	2.106.332	2.552.874
Número de consultas (pacientes que NÃO utilizam)	4.183.857	3.697.484	3.200.964	2.694.145	2.176.869
Custo anual com Fremenezumabe	R\$ 2.770.873.398	R\$ 4.197.873.180	R\$ 5.653.135.865	R\$ 7.137.083.994	R\$ 8.650.145.870
Custo de consultas de pacientes que usam Frema	R\$ 89.388.675,16	R\$ 135.423.842,27	R\$ 182.370.773,71	R\$ 230.243.100,65	R\$ 279.054.640,23
Custo de consultas de pacientes que NÃO usam Frema	R\$ 457.337.408	R\$ 404.171.932	R\$ 349.897.415	R\$ 294.496.989	R\$ 237.953.569
Total	R\$ 3.317.599.481	R\$ 4.737.468.954	R\$ 6.185.404.053	R\$ 7.661.824.084	R\$ 9.167.154.079



3. Monitoramento do Horizonte Tecnológico

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾ Study Basics ▾ Submit Studies ▾ Data and API ▾ Policy ▾ About ▾

Fremanezumabe

Erenumabe

Galcanezumabe

Eptinezumabe

Segurança

Ampliação da população indicada

Switch entre os mAbs

Dados de mundo real





4. Agências de ATS



CDA

Indicação

- Enxaqueca crônica ou episódica confirmado segundo os critérios do ICHD
- Resposta inadequada, contraindicação ou intolerância a pelo menos 2 medicamentos
- O médico deve relatar o número médio de enxaquecas/mês no início do tratamento
- Autorização máxima por 6 meses
- Redução de 61 - 71% do valor inicial para considerar o tratamento custo - efetivo

\$585/225mg

- Para renovação da condição deve se avaliar se o paciente apresentou redução de 50% da frequência mensal de enxaqueca;
- Deve ser solicitada renovação semestral da autorização de uso;

HAS

Indicação

- Adultos com refratariedade a pelo menos 2 tratamentos prévios Mínimo de 8 dias de enxaqueca por mês
- *Ausência de comorbidades cardiovasculares, incluindo doença clinicamente importante, isquemia ou eventos tromboembólicos) Prescrição por neurologistas ou médicos que trabalham em centros de cuidado a enxaqueca

NICE

Indicação

Enxaqueça > 4 dias por mês
Refratariedade ou intolerância a pelo menos 3 medicamentos ou contraindicação por motivos de segurança
Acordo comercial: (desconto não informado)

€450/225mg

Descontinuar em 12 semanas:
a) Enxaqueca episódica: na ausência de redução de 50% na frequência mensal de enxaqueca
b) Enxaqueca crônica: na ausência de redução de 30% na frequência mensal de enxaqueca



5. Conclusão

Conclusão

- Em 3 meses de ensaio cego, o Fremanezumabe reduziu em 3,1 o número médio de dias com enxaqueca no mês em relação ao placebo
- Experiência clínica reduzida
- Importante destacar a necessidade de estudos adicionais que incluam número maior de participantes, populações especiais e que contemplem períodos de acompanhamento suficientemente longos para confirmar o perfil de segurança



Conclusão

- O modelo de custo-efetividade apresentado não é adequado por não refletir de forma adequada o sistema de saúde suplementar nem as evidências clínicas do fremanezumabe
- Os resultados apresentados não servem como base para a tomada de decisão





6. Recomendação



A Unimed do Brasil posiciona-se contrária a incorporação da tecnologia

nats.ub@unimed.coop.br



NATS
UB
*Núcleo de
Avaliação de
Tecnologia
em Saúde*

Unimed 
Brasil

UAT 158

FREMANEZUMABE PARA TRATAMENTO PREVENTIVO DE ENXAQUECA

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

41ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

25/06/2025

- **Protocolo:** 2025.2.000253
- **Proponente:** TEVA FARMACEUTICA LTDA
- **Nº UAT:** 158
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Fremanezumabe
- **Indicação de uso:** tratamento preventivo de enxaqueca em adultos com pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês, refratários a três tratamentos prévios.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** não há.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O uso do fremanezumabe é eficaz/efetivo e seguro para pacientes com enxaqueca crônica ou episódica com pelo menos quatro dias de enxaqueca por mês e refratários a três tratamentos prévios quando comparado à terapia usual?

P (população)	Pacientes com enxaqueca crônica ou episódica com pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês e refratários a três tratamentos prévios
I (intervenção)	Fremanezumabe em tratamento profilático
C (comparadores)	Tratamento com opção terapêutica recomendada em diretrizes* não utilizado previamente pelo paciente (em monoterapia ou associação); Placebo
O (desfecho)	<p>Primários (CRÍTICOS):</p> <ul style="list-style-type: none">Redução dos Dias de Enxaqueca MensalTaxa de Resposta (Redução de 50% nos Dias de Enxaqueca)Alteração no Escore MIDAS (Migraine Disability Assessment Score)MSQOL (Migraine-Specific Quality of Life)Incidência de Eventos Adversos Graves <p>Secundários (IMPORTANTES):</p> <ul style="list-style-type: none">Melhoria nos Sintomas Associados (náuseas, fotofobia, fonofobia);Intensidade de dor e dos sintomas associados (fadiga, náusea, fotossensibilidade)
T (tipos de estudos)	<p>Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que incluem ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III; Estudos primários: ECRs de fase III.</p> <p>Na ausência de estudos com delineamentos citados acima, poderão ser incluídos estudos observacionais comparados bem delineados e com seguimento mínimo de um ano, bem como revisões sistemáticas que incluem estudos observacionais comparativos que apresentem o comparador e desfechos de interesse</p>

□ Estudo incluído no RAC:

- Ferrari et al. (2019): o estudo FOCUS foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado em 104 locais em vários países (n=838) , que comparou o fremezumabe com o placebo para pacientes com enxaqueca crônica ou episódica refratários de duas a quatro terapias profiláticas anteriores.
- É importante informar que tanto o PROPONENTE quanto os PARECERISTAS não encontraram estudos que respondessem plenamente à pergunta de pesquisa estruturada, considerando os comparadores a serem utilizados na prática clínica.
- No ensaio clínico randomizado (ECR) FOCUS, a população-alvo era de pacientes refratários de 2 a 4 medicamentos para profilaxia, sendo que a indicação proposta é para tratamento preventivo de enxaqueca em adultos refratários a três tratamentos prévios.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e time point de avaliação	Financiamento
Ferrari et al. (2019)	Multicêntrico	ECR	Pacientes com enxaqueca episódica ou crônica que falharam em dois a quatro medicamentos preventivos (n=838)	Fremanezumabe trimestral (675 mg no primeiro mês) ou mensal (225 mg para enxaqueca episódica e 675 mg para crônica)	Placebo	<p>12 semanas</p> <p><u>Desfechos Primários do estudo</u></p> <p>Mudança no Número Médio de Dias com Enxaqueca</p> <p><u>Desfechos Secundários do estudo</u></p> <p>Mudança no Número Médio de Dias com Enxaqueca</p> <p>Mudança no Número Médio de Dias com Dor de Cabeça Moderada ou Grave</p> <p>Mudança no Número de Dias de Uso de Medicamentos para Dor de Cabeça Aguda</p> <p><u>Desfechos Exploratórios no estudo</u></p> <p>Proporção de Respondedores com Reduções de 75% ou 100%</p> <p>Sustentação da Resposta (Redução $\geq 50\%$)</p> <p>Melhoria nos Sintomas Associados (náuseas, fotofobia, fonofobia)</p> <p>Qualidade de Vida (MSQOL, MIDAS, HIT-6, WPAI)</p> <p>Eventos Adversos</p>	Teva Pharmaceuticals

RESULTADOS

Estudo (Autor, ano)	Redução dos Dias de Enxaqueca Mensal	Taxa de Resposta (Redução de 50% nos Dias de Enxaqueca)	Alteração no Escore MIDAS (Migraine Disability Assessment Score)
Ferrari et al. (2019) NCT 03308968	<p><u>Fremanezumabe Mensal:</u> Redução média de 4,9 dias em pacientes com enxaqueca episódica.</p> <p>Redução média de 5,0 dias em pacientes com enxaqueca crônica.</p> <p><u>Fremanezumabe Trimestral:</u> Redução média de 4,6 dias em pacientes com enxaqueca episódica.</p> <p>Redução média de 4,9 dias em pacientes com enxaqueca crônica.</p> <p><u>Placebo:</u> Redução média de 2,5 dias para enxaqueca episódica.</p> <p>Redução média de 2,7 dias para enxaqueca crônica.</p> <p>Fremanezumabe demonstrou superioridade em relação ao placebo na redução de dias com enxaqueca, tanto na dosagem mensal, quanto na trimestral.</p>	<p><u>Fremanezumabe mensal:</u> 34% dos pacientes alcançaram o desfecho</p> <p><u>Fremanezumabe trimensal:</u> 34% dos pacientes alcançaram o desfecho</p> <p><u>Placebo:</u> 9% dos pacientes alcançaram o desfecho</p> <p>Fremanezumabe demonstrou superioridade em relação ao placebo no alcance na taxa de resposta, tanto na dosagem mensal, quanto na trimestral.</p>	<p><i>Mudança média desde o início do tratamento:</i></p> <p><u>Placebo:</u> -7,0 (SE 3,2)</p> <p><u>Fremanezumabe trimestral:</u> -19,7 (SE 3,3)</p> <p><u>Fremanezumabe mensal:</u> -24,7 (SE 3,2)</p> <p><i>Diferença em relação ao placebo:</i></p> <p><u>Fremanezumabe trimestral:</u> -12,7 pontos (IC 95%: -19,5 a -6,0)</p> <p>p=0,0002</p> <p><u>Fremanezumabe mensal:</u> -17,7 pontos (IC 95%: -24,5 a -11,0)</p> <p>p<0,0001</p> <p>Fremanezumabe demonstrou melhorias estatisticamente significativas quando comparado ao placebo.</p> <p>O regime mensal tendeu a apresentar resultados ligeiramente melhores que o trimestral</p>

RESULTADOS

Estudo (Autor, ano)	Incidência de Eventos Adversos	MSQOL (Migraine-Specific Quality of Life)	Melhoria nos Sintomas Associados (náuseas, fotofobia, fonofobia)
Ferrari et al. (2019) NCT 033089 68	<p><u>Fremanezumabe mensal:</u> 45,3% dos pacientes apresentaram quaisquer EA, e 1,4% dos pacientes foram retirados do estudo devido aos eventos adversos.</p> <p><u>Fremanezumabe trimensal:</u> 54,7% dos pacientes apresentaram quaisquer EA, e 0,4% dos pacientes foram retirados do estudo devido aos eventos adversos</p> <p><u>Placebo:</u> 48,4% dos pacientes apresentaram quaisquer EA, e 1,1% dos pacientes foram retirados do estudo devido aos eventos adversos</p> <p><u>Fremanezumabe na dosagem trimestral</u> apresentou uma maior incidência de eventos adversos em comparação ao placebo e à dosagem mensal. No que diz respeito à descontinuação do estudo devido a eventos adversos, foram verificadas baixas taxas de descontinuação (0,4% trimestral, 1,4% mensal, 1,1% placebo)</p>	<p><i>Mudança média desde o início do tratamento:</i></p> <p><u>Placebo:</u> +6,9 (SE 1,5)</p> <p><u>Fremanezumabe trimestral:</u> +15,7 (SE 1,5)</p> <p><u>Fremanezumabe mensal:</u> +17,5 (SE 1,5)</p> <p><i>Diferença em relação ao placebo:</i></p> <p><u>Fremanezumabe trimensal:</u> +8,8 pontos (IC 95%: 5,7 a 11,9) p<0,0001</p> <p><u>Fremanezumabe mensal:</u> +10,6 pontos (IC 95%: 7,5 a 13,7) p<0,0001</p> <p><u>Fremanezumabe demonstrou melhorias estatisticamente significativas quando comparado ao placebo.</u></p> <p>O regime mensal tendeu a apresentar resultados ligeiramente melhores que o trimestral</p>	<p><i>Náusea ou Vômito (Mudança média mensal):</i></p> <p><u>Placebo:</u> -0,5 (SE 0,3)</p> <p><u>Fremanezumabe trimensal:</u> -2,5 (SE 0,3)</p> <p><u>Fremanezumabe mensal:</u> -2,6 (SE 0,3)</p> <p><i>Diferença vs Placebo:</i></p> <p><u>Trimensal:</u> -1,9 (IC 95%: -2,5 a -1,4)</p> <p><u>Mensal:</u> -2,1 (IC 95%: -2,6 a -1,5) . Ambos com p<0,0001</p> <p><i>Fotofobia e Fonofobia (Mudança média mensal):</i></p> <p><u>Placebo:</u> -0,4 (SE 0,3)</p> <p><u>Fremanezumabe trimensal:</u> -2,6 (SE 0,3)</p> <p><u>Fremanezumabe mensal:</u> -3,1 (SE 0,3)</p> <p><i>Diferença vs Placebo:</i></p> <p><u>Trimensal:</u> -2,2 (IC 95%: -2,9 a -1,6)</p> <p><u>Mensal:</u> -2,8 (IC 95%: -3,4 a -2,1) . Ambos com p<0,0001</p> <p>Ambos os regimes mostraram redução significativa nos sintomas associados. O regime mensal apresentou reduções ligeiramente maiores em todos os tipos de sintomas. Todos os resultados foram estatisticamente significativos (p<0,0001).</p>

QUALIDADE METODOLÓGICA

- A avaliação do risco de viés para o ensaio clínico randomizado FOCUS foi conduzida utilizando a ferramenta RoB-2.0.
- Os PARECERISTA consideraram todos os domínios de cada desfecho como apresentando baixo risco de viés. Apesar de o estudo incluir uma fase aberta, os resultados dos desfechos coletados provêm da fase cega, o que não influenciou o relato.

Study	Risk of bias domains						Judgement
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
FOCUS_Redução Enxaqueca Mensal	+	+	+	+	+	+	+
FOCUS_Taxa de Resposta	+	+	+	+	+	+	+
FOCUS_MIDAS	+	+	+	+	+	+	+
FOCUS_MSQOL	+	+	+	+	+	+	+
FOCUS_Incidência de EA	+	+	+	+	+	+	+
FOCUS_Melhoria nos Sintomas Associados	+	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

+

Low

CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Redução dos Dias de Enxaqueca Mensal									
1 •	ensaios clínicos randomizados	não grave •	não grave	grave ^a •	não grave •	nenhum	<u>Fremanezumabe Mensal:</u> Redução média de 4,9 dias em pacientes com enxaqueca episódica. Redução média de 5,0 dias em pacientes com enxaqueca crônica. <u>Fremanezumabe Trimestral:</u> Redução média de 4,6 dias em pacientes com enxaqueca episódica. Redução média de 4,9 dias em pacientes com enxaqueca crônica. <u>Placebo:</u> Redução média de 2,5 dias para enxaqueca episódica. <small>Redução média de 2,7 dias para enxaqueca</small>	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	CRÍTICO
Taxa de Resposta (Redução de 50% nos Dias de Enxaqueca)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	<u>Fremanezumabe mensal:</u> 34% dos pacientes alcançaram o desfecho <u>Fremanezumabe trimensal:</u> 34% dos pacientes alcançaram o desfecho <u>Placebo:</u> 9% dos pacientes alcançaram o desfecho	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	CRÍTICO

Certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Alteração no Escore MIDAS

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	<p>Mudança média desde o início do tratamento:</p> <p><u>Placebo</u>: -7,0 (SE 3,2)</p> <p><u>Fremanezumabe trimestral</u>: -19,7 (SE 3,3)</p> <p><u>Fremanezumabe mensal</u>: -24,7 (SE 3,2)</p> <p><i>Diferença em relação ao placebo:</i></p> <p><u>Fremanezumabe trimestral</u>: -12,7 pontos (IC 95%: -19,5 a -6,0)</p> <p>p=0,0002</p> <p><u>Fremanezumabe mensal</u>: -17,7 pontos (IC 95%: -24,5 a -11,0)</p> <p>p<0,0001</p>	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	--	-------------------------------	---------

MSQOL

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	<p>Mudança média desde o início do tratamento:</p> <p><u>Placebo</u>: +6,9 (SE 1,5)</p> <p><u>Fremanezumabe trimestral</u>: +15,7 (SE 1,5)</p> <p><u>Fremanezumabe mensal</u>: +17,5 (SE 1,5)</p> <p><i>Diferença em relação ao placebo:</i></p> <p><u>Fremanezumabe trimestral</u>: +8,8 pontos (IC 95%: 5,7 a 11,9)</p> <p>p<0,0001</p> <p><u>Fremanezumabe mensal</u>: +10,6 pontos (IC 95%: 7,5 a 13,7)</p> <p>p<0,0001</p>	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	---	-------------------------------	---------

CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Incidência de Eventos Adversos									
1.	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	<u>Fremanezumabe mensal:</u> 45,3% dos pacientes apresentaram quaisquer EA, e 1,4% dos pacientes foram retirados do estudo devido aos eventos adversos <u>Fremanezumabe trimensal:</u> 54,7% dos pacientes apresentaram quaisquer EA, e 0,4% dos pacientes foram retirados do estudo devido aos eventos adversos <u>Placebo:</u> 48,4% dos pacientes apresentaram quaisquer EA, e 1,1% dos pacientes foram retirados do estudo devido aos eventos adversos	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	CRÍTICO
Melhoria nos Sintomas Associados (náuseas, fotofobia, fonofobia)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	<u>Náusea ou Vômito (Mudança média mensal):</u> <u>Placebo:</u> -0,5 (SE 0,3) <u>Fremanezumabe trimestral:</u> -2,5 (SE 0,3) <u>Fremanezumabe mensal:</u> -2,6 (SE 0,3) <u>Diferença vs Placebo:</u> <u>Trimestral:</u> -1,9 (IC 95%: -2,5 a -1,4) <u>Mensal:</u> -2,1 (IC 95%: -2,6 a -1,5) Ambos com p<0,0001 <u>Fotofobia e Fonofobia (Mudança média mensal):</u> <u>Placebo:</u> -0,4 (SE 0,3) <u>Fremanezumabe trimestral:</u> -2,6 (SE 0,3) <u>Fremanezumabe mensal:</u> -3,1 (SE 0,3) <u>Diferença vs Placebo:</u> <u>Trimestral:</u> -2,2 (IC95%: -2,9 a -1,6) <u>Mensal:</u> -2,8 (IC95%: -3,4 a -2,1)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE

- ❑ Na comparação entre **fremanezumabe e placebo** em pacientes refratários, todos os desfechos apresentaram certeza de evidência moderada, usando como referência o sistema grade, com rebaixamento de um nível no domínio de evidência indireta.
-
-
-
-

- ❑ Conitec: tecnologia não avaliada.
- ❑ CDA: recomendou que o fremanezumabe seja reembolsado para prevenção de enxaqueca em adultos que não responderam a pelo menos dois medicamentos orais para enxaqueca. Condições: O preço deve ser reduzido entre 61% e 71% para ser considerado custo-efetivo.
- ❑ NICE: O NICE recomendou o fremanezumabe como uma opção para a prevenção de enxaquecas em adultos que tenham 4 dias ou mais de enxaqueca por mês e que tenham falhado a pelo menos 3 tratamentos preventivos anteriores .
- ❑ PBS: O fremanezumabe foi recomendado para o tratamento de pacientes com enxaqueca episódica de alta frequência (HFEM) e para enxaqueca crônica que apresentaram inadequação, intolerância ou contraindicações a pelo menos três medicamentos profiláticos de enxaqueca.
- ❑ SMC: Fremenezumabe foi recomendado com a seguinte indicação: idem ao NICE.

Resultados do estudo de custo-efetividade apresentado pelo PROPOSTOR:

Comparador	RCEI
Profilaxia para enxaqueca	R\$ 3.421,77 por procedimento evitado R\$ 119,96 por crise de enxaqueca evitada

RESSALVAS:

- O modelo econômico proposto apresenta falhas conceituais, sendo uma análise de custo-efetividade não convencional do tipo custo por consequência, avaliando o custo por procedimento e crise de enxaqueca evitados.
- O custo da administração do medicamento não foi considerado, sendo recomendada a inclusão de uma consulta para treinamento do paciente ou cuidador.
- A discussão e a conclusão do dossiê destacam os principais achados, mas incorporam resultados não analisados, como a redução da intensidade das enxaquecas e a melhoria na qualidade de vida. Além disso, a perspectiva social da incapacidade gerada pela enxaqueca é abordada sem respaldo adequado na análise apresentada.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

Itens	Resultados
Comparador:	Profilaxia para enxaqueca – sem tratamento medicamentoso
População-alvo:	Média anual de 395.978 pacientes
Difusão:	Progressiva de 20% a 60% no 5º ano Média anual de 159.006 pacientes tratados com a tecnologia
Impacto orçamentário incremental:	R\$ 21,7 bilhões em 5 anos R\$ 4,3 bilhões média anual

Comparativo entre a proposta e o parecer

Item	Proposta	RAC (ANS)
Preço da tecnologia	R\$ 1.940,79 (CMED PF 0%)	R\$ 2.432,03 (CMED PF 18%)
População elegível	21.867 pacientes	395.978 pacientes
Difusão	20% a 60%	20% a 60%
População tratada	8.790 pacientes em média/ano	159.006 pacientes em média/ano
Impacto Incremental	R\$ 14,2 milhões (média anual)	R\$ 4,3 bilhões (média anual)

Comparativo entre a proposta e o parecer (comentários)

- A base dos preços foi a CMED, porém o proponente apresentou os valores com alíquota de imposto de 0% e o parecerista utilizou o padrão de 18% de imposto;
- Para calcular a população elegível, proponente partiu da população da saúde suplementar entre **19 e 65** anos (SIB/ANS) e **considerou o parâmetro de 0,7% para pacientes com diagnóstico de enxaqueca nos planos de saúde**, enquanto o parecerista utilizou a população do SIB/ANS entre **18 e 100** anos e utilizou a **prevalência de enxaqueca diagnosticada de 10,5%**.
- A partir daí os parâmetros para pacientes que apresentam ≥ 4 dias de enxaqueca por mês e possuem diagnóstico (28,91%), bem como a proporção de pacientes com ≥ 3 falhas em tratamentos profiláticos (31,9%) foram iguais na proposta e parecer.

Comparativo entre a proposta e o parecer (comentários)

- O proponente utilizou o parâmetro de 0,7% a partir da demanda aferida: quantidade de pacientes com CID 10 de enxaqueca do *Estudo Funcional Card* que não foi referenciado no dossiê, o parâmetro de 10,5% do parecer foi extraído de STOVNER, L. J. et al, 2022;
- Para os custos com consulta e atendimento em pronto-socorro, o proponente usou como base dados do D-TISS e o parecerista utilizou a CBHPM para atender à recomendação da ANS de utilizar parâmetros nacionais em perspectivas mais conservadoras.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do fremanezumabe para o tratamento preventivo de enxaqueca foi baseada em:

- Um ensaio clínico randomizado (FOCUS), duplo-cego, controlado por placebo, que apresentou baixo risco de viés com certeza da evidência moderada para todos os desfechos avaliados.
- Em relação aos desfechos de eficácia, o estudo FOCUS evidenciou superioridade do fremanezumabe em relação ao placebo, reduzindo incapacidade e melhorando qualidade de vida em pacientes refratários, tanto na enxaqueca episódica quanto crônica.
- Quanto aos desfechos de segurança e sintomas associados, o fremanezumabe apresentou adequado perfil de segurança, com baixas taxas de descontinuação. Houve redução significativa nos sintomas associados (náusea, vômito, fotofobia e fonofobia) em comparação ao placebo.
- Contudo, no contexto atual, ainda há uma carência de estudos que realizem comparações entre o fremanezumabe e as terapias usuais para o tratamento profilático da enxaqueca crônica ou episódica.

- ❑ A avaliação econômica, com estudo de custo-efetividade, apresentou RCEI de R\$ 3.421,77 por procedimento evitado e de R\$ 119,96 por crise de enxaqueca evitada.
- ❑ impacto orçamentário incremental calculado foi de R\$ 4,3 bilhões de média anual, para 395.978 pacientes em média, ao ano.



DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](#)



[@ANS_reguladora](#)



[compay/ans_reguladora](#)



[@ans.reguladora](#)



[ansreguladoraofic](#)

41º Reunião Técnica da “Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE” 25/06/2025

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANA LÚCIA SILVA MARÇAL PADUELLO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
3	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
4	ANTONIO PAZIN FILHO	CNI
5	ANTONIO PAZIN FILHO	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA (CNI)
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
7	BRUCE KANO	ELI LILLY
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
10	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
11	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE/SINAMGE
12	CÉLIA MAZZA DE SOUZA	CONSELHO FEDERAL DE PSICOLOGIA (CFP)
13	CÉLIA MAZZA DE SOUZA	CONSELHO FEDERAL DE PSICOLOGIA
14	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CRISTIANE SEDLMAYER DE SANTI	ELI LILLY DO BRASIL
16	CRISTINA NOBUKO ONO	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
17	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - NUCLEO DE DEFESA DO CONSUMIDOR DA DEFENSORIA PUBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
18	DANIELLE OLIVEIRA DA SILVA	GSK
19	EDGARD TORRES DOS REIS NETO	UNIFESP / EPM
20	FABIANO VARELA	MTE

21	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
22	FERNANDO CÉSAR DE PAULA	CMB
23	FERNANDO KOWACS	ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA
24	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
25	FLAVIA TANAKA	ANS
26	FRANCINNE MACHADO RIBEIRO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA; HUPE-UERJ
27	GECIELY MUNARETTO	COFFITO
28	GRACCHO BOGEA DE MELO E ALVIM NETO	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS (FBH)
29	GUSTAVO DE PAIVA COSTA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
30	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
31	IRENE RODRIGUES DA SILVA	CENTRAL ÚNICA DOS TRABALHADORES
32	ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA	UNIDAS
33	JANAINA CARDOSO NUNES MARINHO	UNIMED DO BRASIL
34	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
35	JÚLIA GONÇALVES ARAÚJO ASSIS	BIORED BRASIL
36	LEONARDO SOARES	ANS
37	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
38	LUIZ RICARDO TRINDADE BACELLAR	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
39	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE
40	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
41	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
42	MARCELO FERNANDES DE QUEIROZ	CNC
43	MARCIO NATTAN PORTES SOUZA	HCFMUSP, HIAE
44	MARCO AURÉLIO TAVARES AZEVEDO	GARCE - GRUPO DE APOIO AOS PACIENTES REUMÁTICOS DO CEARÁ
45	MARTA SUNDFELD	ANS

46	MÍRIAN CARVALHO LOPES	ANS
47	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
48	NATHALIE DAVID ALVES	GSK
49	RENATA RUBACK GUEDES PEREIRA DOS SANTOS	PROCONSBRASIL (PROCON CARIOLA)
50	RICARDO DOS SANTOS SIMÕES	UNIMED DO BRASIL
51	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/BH
52	SIMONE ASSUMPÇÃO PEROBA	CNC
53	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
54	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
55	WALACE DIAS FREITAS	MDS