

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Eficácia e Segurança do Fremanezumab na Enxaqueca: Experiência de Vida Real de um Centro Neurológico Privado**Efficacy and Safety of Fremanezumab in Patients with Migraine: Real-World Evidence in a Private Neurological Center**

 Marli Lopo Vitorino ^{1,*},  Isabel Pavão Martins ^{1,2}

1-CNS - Campus Neurológico de Lisboa, Lisboa, Portugal

2-Centro de Estudos Egas Moniz, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/220005/2022>

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 2, abril-junho 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Original Article, published in Sinapse, Volume 22, Number 2, April-June 2022. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Anticorpos Monoclonais; Inquéritos e Questionários; Perfil de Impacto da Doença; Qualidade de Vida; Transtornos de Enxaqueca/tratamento farmacológico.

Keywords:

Antibodies, Monoclonal; Migraine Disorders/drug therapy; Quality of Life; Sickness Impact Profile; Surveys and Questionnaires.

Autor Correspondente /*Corresponding Author:**

Marli Lopo Vitorino
CNS – Campus Neurológico
Bairro de Santo António, N.º 47
2560-280 Torres Vedras,
Portugal
marlivitorino@cns-campus.com

Recebido / Received: 2022-02-14

Aceite / Accepted: 2022-06-05

Publicado / Published: 2022-06-30

Resumo

Introdução: A enxaqueca é a primeira causa de incapacidade abaixo dos 50 anos de idade. Na última década verificaram-se avanços significativos na sua compreensão que levaram ao desenvolvimento de novos fármacos como os dirigidos ao péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) ou ao seu recetor. Neste trabalho apresentamos resultados de vida real obtidos numa série de doentes tratados com fremanezumab.

Material e Métodos: Análise dos dados de doentes consecutivos com enxaqueca tratados com fremanezumab ao longo de 18 meses num Centro em Lisboa. Todos fizeram uma avaliação inicial e avaliações mensais, tendo sido monitorizados o número de dias mensais com cefaleia, uma medida compósita (intensidade x frequência da crise), as reações adversas e o consumo de medicamentos de fase aguda e aplicaram-se escalas de qualidade de vida e de impacto da enxaqueca. Foi considerada eficaz uma redução $\geq 30\%$ ou $\geq 50\%$ do número de dias de cefaleias/mês relativamente à avaliação inicial na enxaqueca crónica e episódica, respetivamente.

Resultados: Incluímos 29 participantes (com 47,8 anos de idade, 25 mulheres), com enxaqueca crónica (n=20) ou episódica frequente (n=9) resistentes/intolerantes a 3,3 preventivos orais/toxina botulínica, 20 com uso excessivo de medicamentos de fase aguda. O fremanezumab foi eficaz em 62% dos doentes no 1º mês, aumentando para 76,9% aos 3 meses. Verificou-se uma redução significativa dos dias com cefaleia, índice, consumo de medicamentos de fase aguda e impacto da cefaleia e uma melhoria da qualidade de vida em todos os meses estudados quando comparados com a avaliação inicial. As reações adversas mais frequentes foram a obstipação (27,6%) e os sintomas associados ao local de injeção (20,7%) levando à interrupção num doente. Após a suspensão do fremanezumab, não se verificaram diferenças significativas no número de dias com dor ou no consumo de medicamentos de fase aguda, num tempo de observação médio de 5 meses.

Conclusão: Este estudo corrobora os resultados dos ensaios clínicos sobre a eficácia e a segurança do fremanezumab, verificando-se melhoria nas diferentes medidas da doença e redução do seu impacto, mesmo em doentes resistentes e com uso excessivo de medicamentos de fase aguda. As reações adversas foram, em regra, bem toleradas.

Abstract

Introduction: Migraine is the first cause of disability under 50 years of age. In the last decade there were significant advances in the comprehension of this disorder

that led to the development of specific treatments, such as those targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor including monoclonal antibodies. Here, we present real life results of a cohort of migraine patients treated with fremanezumab.

Material and Methods: We analysed data, collected prospectively for 18 months, of consecutive patients with migraine treated with fremanezumab in a Lisbon center. Patients had a baseline evaluation and monthly visits. Data included monthly headache days, a composite headache measure (days x pain intensity), acute treatment intake and adverse events. Patients also fulfilled quality of life and migraine impact scales at 1st, 3rd, 6th, 9th and 12th months of treatment and were evaluated after treatment withdrawal. Efficacy was defined as a reduction $\geq 30\%$ or $\geq 50\%$ of the number of monthly headache days (in chronic and episodic migraine, respectively) compared to baseline.

Results: We included 29 patients (47.8 years of age, 25 female) with chronic (n=20) or high frequency episodic (n=9), migraine previously resistant to an average of 3.3 oral preventives/botulinum toxin, 20 with medication overuse. Efficacy increased from 62% in the 1st month to 76.9% on the 3rd and there was a significant reduction of migraine headache days, acute medication intake, index and HIT-6 scores and improved quality of life in all assessment periods compared to baseline. The most common adverse events were constipation (27.6%) and pain on the injection site (20.7%) leading to interruption of treatment in one patient. There was no increase in the number of headache days or acute medication intake five months after treatment interruption.

Conclusion: These results corroborate data from clinical trials about the efficacy and safety of fremanezumab, showing an improvement of different migraine measures and impact, even in patients with resistant migraine and medication overuse. In general, adverse events were well tolerated not leading to treatment withdrawal.

Introdução

A enxaqueca é uma doença neurológica caracterizada por episódios autolimitados de cefaleia, habitualmente unilateral, que podem durar entre 4 e 72 horas, com dor tipo pulsátil, de intensidade moderada ou intensa, acompanhada de náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia.¹

A enxaqueca afeta cerca de 14,7% da população a nível mundial, particularmente as mulheres, é a terceira doença com mais anos vividos com incapacidade, e a primeira causa de incapacidade abaixo dos 50 anos, traduzindo-se num problema de saúde pública, pelos custos significativos que acarreta a nível pessoal, familiar, económico e social.²⁻⁴

O tratamento da enxaqueca pode ser realizado na fase aguda da crise ou de forma preventiva, quando as crises são frequentes ou incapacitantes. Embora existam várias classes de preventivos orais, muitos desses fármacos provocam reações adversas que levam à

interrupção precoce do tratamento.^{4,5} Uma recente alternativa são os fármacos dirigidos ao péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) – que está implicado na fisiopatogenia da enxaqueca. De facto, sabe-se que a concentração plasmática do CGRP aumenta durante as crises de enxaqueca, a sua administração desencadeia crises em pessoas predispostas, os seus níveis estão persistentemente elevados na enxaqueca crónica e os antagonistas do CGRP resultam na melhoria ou na redução da frequência das crises.⁶ Os anticorpos monoclonais contra o CGRP surgiram em 2007. Existem neste momento quatro anticorpos monoclonais antiCGRP, um dirigido ao recetor (erenumb) e três dirigidos ao ligando (eptinezumab, fremanezumab e galcanezumab), todos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA), exceto o eptinezumab que apenas foi aprovado pela FDA. Estes anticorpos são grandes moléculas, com semivida longa e de administração subcutânea ou

endovenosa, como no caso específico do eptinezumab. Os primeiros ensaios clínicos que estudaram a sua eficácia realizaram-se em 2013, estando na base da sua aprovação e comercialização.^{7,8}

Dada a sua descoberta recente, ainda são escassos os estudos sobre a sua eficácia e segurança em contexto de vida real, pelo que os objetivos deste estudo se centraram em avaliar a eficácia do fremanezumab nos doentes com enxaqueca, através da redução do número de dias com dor e consumo de medicamentos de fase aguda; avaliar o impacto da cefaleia e a qualidade de vida, comparando a avaliação inicial com os vários meses de tratamento com fremanezumab; identificar possíveis reações adversas e avaliar o padrão de crises após a suspensão do tratamento.

Material e Métodos

Foram analisados os dados clínicos de doentes consecutivos, com enxaqueca episódica ou crónica, com e sem aura, que preenchessem os critérios de diagnóstico da ICHD-3,¹ e com indicação para terapêutica preventiva com anticorpos monoclonais antiCGRP,⁹ tratados com fremanezumab entre janeiro de 2019 e junho de 2021, num centro clínico em Lisboa, tendo sido incluídos doentes que não toleravam ou não tinham tido benefício com a terapêutica preventiva oral e/ou a toxina botulínica, no caso da enxaqueca crónica.

Todos os doentes fizeram uma avaliação antes do início do tratamento (avaliação inicial) e foram reavaliados mensalmente à data de cada injeção de fremanezumab. De acordo com o protocolo clínico estabelecido foram monitorizadas as reações adversas, através de uma entrevista semiestruturada realizada por uma enfermeira, onde foi preenchido um calendário de cefaleias com a indicação dos dias de cefaleia e a intensidade das crises (com 3 graus de intensidade: muito intensa com incapacidade total ou apenas compatível com atividades pouco exigentes; moderada com a possibilidade de manter as atividades com esforço; ligeira com manutenção das atividades) e o número de dias com consumo de medicamentos de fase aguda por mês. Adicionalmente, foi solicitado aos doentes que na avaliação inicial e aos 3, 6 e 12 meses preenchessem os questionários *Headache Impact Test – 6 Item (HIT-6)*, escala de avaliação do impacto da cefaleia, e o *Migraine-Specific Quality-Of-Life Questionnaire (MSQOL)*, questionário de avaliação da qualidade de vida, e nas avaliações intermédias apenas o HIT-6. Foi

calculada uma medida compósita (designada por Índice), do impacto das crises, que corresponde ao somatório do produto da intensidade da dor pelo número de dias com dor mensal. Ou seja, $\text{Índice} = (3 \times \text{número de dias com dor intensa}) + (2 \times \text{número de dias com dor moderada}) + (1 \times \text{número de dias com dor ligeira})$.

O HIT-6 é um instrumento validado,^{10,11} constituído por seis perguntas, cujo objetivo é medir o impacto da cefaleia na produtividade da pessoa no trabalho, na escola, em casa e nas atividades sociais. A pontuação total é obtida pela soma das seis categorias e varia entre 36 e 78 pontos, sendo que uma pontuação mais alta indica um maior impacto da cefaleia. O impacto da cefaleia classifica-se como: pouco ou nenhum impacto (36-49 pontos), algum impacto (50-55 pontos), impacto significativo (56-59 pontos), impacto severo (60-78 pontos).¹⁰⁻¹³

A MSQOL é uma escala que avalia os efeitos da enxaqueca no bem-estar e qualidade de vida da pessoa. É constituída por 25 questões e a pontuação total varia entre 25 e 100 pontos, sendo que uma pontuação mais alta reflete um maior nível de qualidade de vida.^{14,15}

No âmbito da segurança do doente, a classificação das reações adversas medicamentosas foi estabelecida com base no Resumo das Características do Medicamento, emitido pela European Medicines Agency.¹⁶

A recolha dos dados sobre a eficácia do fremanezumab após a suspensão do tratamento foi realizada através de entrevistas semiestruturadas de seguimento, via telefónica ou por correio eletrónico, com recurso à interpretação do registo mensal de enxaquecas e aplicação do índice e preenchimento do questionário HIT-6 por parte do doente.

Definimos como critérios de inclusão para esta análise, a existência de pelo menos duas avaliações desde o início do tratamento com fremanezumab, incluindo a avaliação inicial.

Designámos como respondedores ao tratamento com fremanezumab, os doentes que completaram o tratamento durante pelo menos 3 meses, com uma redução dos dias de cefaleia $\geq 50\%$ na enxaqueca episódica e $\geq 30\%$ na enxaqueca crónica, comparativamente com a avaliação inicial.

Considerámos falência terapêutica uma ausência de melhoria aos 3 meses de acordo com os valores mencionados acima. A suspensão precoce por motivos de custo do medicamento não foi considerada falência te-

Tabela 1. Resultados na avaliação inicial e após o tratamento com fremanezumab nos diferentes parâmetros estudados.

	Avaliação inicial	1 mês	2 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
N=	29	29	28	26	25	13	10
Respondedores 30% EC e 50% EE		18 (62,1%)	20 (71,4%)	20 (76,9%)	20 (76,9%)	10 (76,9%)	9 (90%)
Respondedores ≥ 50%		16 (55,2%)	15 (53,5%)	19 (73%)	14 (56%)	9 (69,3%)	8 (80%)
Respondedores ≥ 75%		4 (13%)	9 (32,1%)	8 (30,7%)	6 (24%)	6 (46,1%)	4 (40%)
Dias com cefaleia por mês (média e desvio padrão)	16,31 ± 7,28	9,66 ± 7,67	8,5 ± 7,09	5,85 ± 4,33**	7,96 ± 7,59**	8,0 ± 9,35**	7,0 ± 10,27*
Índex (média e desvio padrão)	45,4 ± 23,1	20,5 ± 17,9	17,07 ± 14,36	11,58 ± 9,08**	14,32 ± 13,87**	16,46 ± 18,69**	14,60 ± 22,26**
Dias com consumo de medicamentos de fase aguda (média e desvio padrão)	13,0 ± 7,0	5,3 ± 5,6	3,71 ± 3,27	3,71 ± 3,27 **	4,72 ± 5,97 **	5,38 ± 5,66**	4,80 ± 9,053*
HIT-6 (média e desvio padrão)	64,97 ± 4,247	57,10 ± 9,069		54,62 ± 6,97 **	52,60 ± 9,04**	54,77 ± 6,28**	51,10 ± 10,19*
MSQOL (média e desvio padrão)	61,24 ± 15,08			72,62 ± 13,89*	72,56 ± 12,73 *	72,77 ± 15,28*	74,70 ± 17,87 ns

EC= enxaqueca crônica; EE= enxaqueca episódica; HIT-6= Headache Impact Test – 6 Item e MSQOL= Migraine-Specific Quality-Of-Life Questionnaire; Os valores médios obtidos em cada momento são comparados com o valor médio pré tratamento, sendo o grau de significância indicado * $p < 0,001$, ** $p < 0,000$; ns= não significativo.

rapêutica, desde que se verificassem os pressupostos acima mencionados, mas foi designada como suspensão precoce.

Na análise estatística, foi calculada a percentagem de respondedores, para cada tempo de avaliação, calculando a descida percentual do número de cefaleias por mês relativamente ao valor pré-tratamento. Foi ainda estimada a percentagem de respondedores a 50% e 75% de melhoria, valores que têm sido estimados noutros estudos. Foi feita uma análise descritiva das diferentes variáveis com cálculo da média e desvio padrão de cada uma das medidas contínuas (dias de cefaleia, dias de consumo de medicamentos de fase aguda, índice e qualidade de vida, na avaliação inicial e em cada tempo de avaliação). Foi efetuada uma análise comparativa de medidas repetidas (teste *t* emparelhado) entre os valores médios iniciais e os valores médios obtidos aos 3, 6, 9 e 12 meses para as variáveis contínuas, com um ajuste do valor de *p* para comparações múltiplas, considerando-se significativos valores de $p < 0,01$ s.

Resultados

A amostra do estudo foi constituída por 29 participantes maioritariamente, do sexo feminino (86,2%; $n=25$), com uma média de idade de 47,8 anos (variando entre os 21 e os 74 anos). Cerca de 68,9% da amostra tinha enxaqueca crônica ($n=20$) e 31,1% tinha en-

xaqueca episódica ($n=9$), com uma média de falências terapêuticas prévias de 3,3 preventivos orais e/ou toxina botulínica e 20 preenchiam critérios de uso excessivo de medicamentos de fase aguda de acordo com a ICHD-3.¹

Ao longo do estudo, a amostra foi variando (**Tabela 1**). Dos 29 participantes, 10 cumpriram 12 meses de tratamento, 8 mantinham-se em tratamento mas com menos de 12 meses aquando do término do estudo, 5 suspenderam o tratamento por eficácia terapêutica atingida antes dos 12 meses (pelo 9º e 10º mês), 3 desistiram entre o 9º e o 10º mês por motivos económicos, com dificuldade em suportar os custos da terapêutica embora fossem respondedores, dois suspenderam por ausência de eficácia (ao 3º e ao 6º mês, respetivamente) e um caso suspendeu ao 2º mês por reações adversas não toleráveis.

A taxa de respondedores aumentou nos primeiros 3 meses. No 1º mês, 62,1% ($n=18$) dos doentes preenchiam critérios de eficácia e essa percentagem aumentou para 71,4 e 76,9% aos 2 e 3 meses, respetivamente (**Tabela 1**). A taxa de respondedores a 50% chegou a atingir 70% da amostra ao 3º mês. A partir dos 2 meses de tratamento cerca de um terço dos doentes apresentava uma redução do número de dias de cefaleias por mês igual ou superior a 75%, verificando-se alguns casos de ausência de crises mensais.

Em termos numéricos, verificou-se um decréscimo médio de 6,6 dias de cefaleia por mês, logo no 1º mês

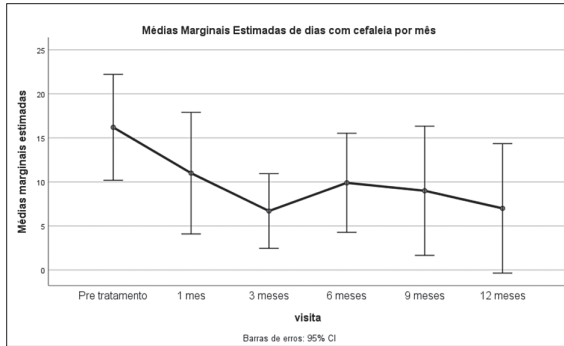


Figura 1. Evolução do número de dias de cefaleia por mês ao longo do estudo.

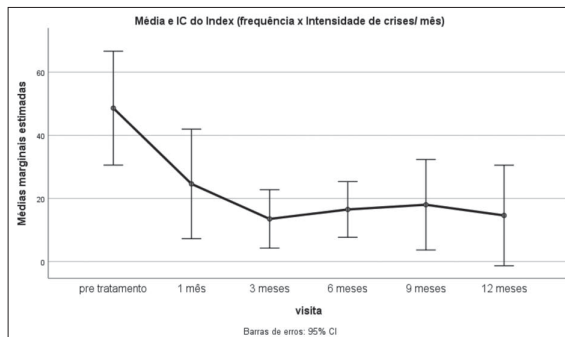


Figura 2. Evolução do Índice (frequência das cefaleias x intensidade, variando entre 0 e 90) ao longo do tempo.

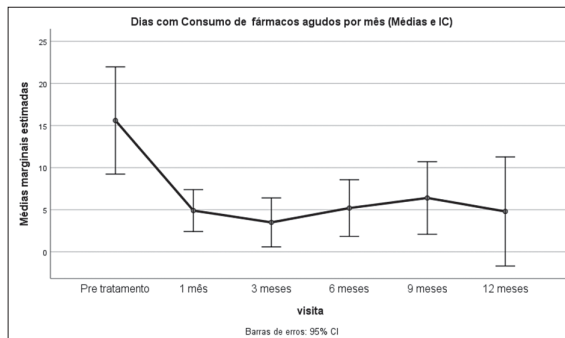


Figura 3. Evolução do número de dias com consumo de medicamentos de fase aguda ao longo do estudo.

de tratamento, que se acentuou até ao 3º mês, tendo sido a redução significativa em todos os momentos considerados (**Tabela 1, Fig. 1**).

No que respeita ao índice, verificou-se uma redução significativa do seu valor em todos os momentos comparados com a avaliação inicial (**Tabela 1, Fig. 2**). Relativamente à média do consumo de medicamentos de fase aguda, constatou-se uma redução significativa em todos os momentos comparados e superior a 55% a partir do 1º mês de tratamento (**Fig. 3**).

No decorrer do tratamento, houve uma redução significativa no impacto da cefaleia, comparando a pontu-

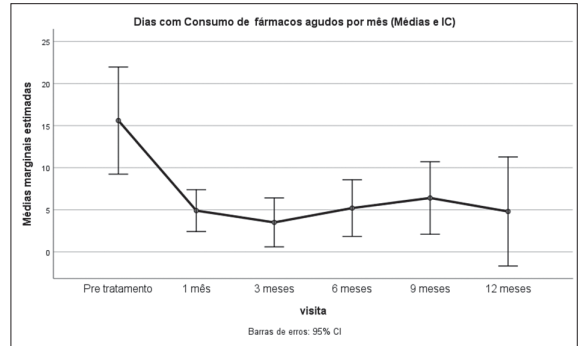


Figura 4. Evolução da pontuação na escala HIT-6 ao longo do estudo.

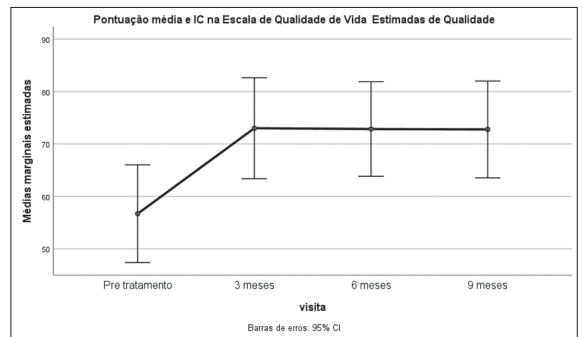


Figura 5. Evolução da pontuação no questionário MSQOL ao longo do estudo.

ção média do HIT-6 da avaliação inicial (64,6: impacto severo) com todos os valores obtidos durante o seguimento até ao 12º mês de tratamento (**Tabela 1, Fig. 4**). A qualidade de vida dos doentes também aumentou comparativamente ao valor inicial em todos os momentos de seguimento, não atingindo significância estatística, apenas no 12º mês de tratamento, possivelmente, pelo reduzido número de casos (**Tabela 1, Fig. 5**, onde se apresentam apenas as diferenças significativas).

No que respeita ao perfil de segurança, as reações adversas mais frequentes, foram a obstipação em 27,6% da amostra (n=8), os sinais e sintomas associados ao local de injeção (dor, eritema, prurido ou parestesias no local de injeção) em 20,7% dos participantes (n=6) e as náuseas em 10,3% dos casos (n=3) (**Tabela 2**).

Contudo, apenas um doente suspendeu o tratamento após a administração da segunda dose de fremanezumab por reações adversas, com dor abdominal intensa, náuseas e vômitos sem hemorragia digestiva no dia imediato ao tratamento. De acordo com a avaliação médica, relacionou-se a sintomatologia com o quadro de obstipação, tendo-se resolvido após suspensão do tratamento.

Nos respondedores que suspenderam o tratamento

Tabela 2. Reações adversas associadas ao tratamento com fremanezumab (numa amostra total de 29 participantes).

		Frequência (%) (n=)
Total de doentes com reações adversas		41,4% (n=12)
Tipo de reações adversas		
Sinais e sintomas relacionados com local de injeção	Dor, eritema, prurido ou parestesias no local de injeção	20,7% (n=6)
Gastrointestinais	Obstipação	27,6% (n=8)
	Dor abdominal	3,4% (n=1)
	Náuseas	10,3% (n=3)

(n=14; 11 mulheres; média de idades $52,1 \pm 8,1$ anos), a média do tempo de observação desde a última administração foi de $5,1 \pm 2,3$ meses, com a seguinte distribuição de meses pós-suspensão: 3 meses (n=1), 4 meses (n=4), 5 meses (n=5), 6, 7, 9 e 11 meses (n=1 em cada).

Neste período, entre a última dose administrada de fremanezumab e a última avaliação após suspensão do tratamento, não se verificaram diferenças significativas no número de dias com cefaleia, no índice, no consumo de medicamentos de fase aguda nem no impacto da cefaleia (**Tabela 3**).

Tabela 3. Seguimento dos doentes em média 5 meses após suspensão da terapêutica com fremanezumab.

	Última administração	Última avaliação
Dias com cefaleia por mês (média e desvio padrão)	6,71 \pm 8,60	6,43 \pm 7,53
Índice (média e desvio padrão)	14,43 \pm 18,89	12,50 \pm 15,0
Dias com consumo de medicamentos de fase aguda (média e desvio padrão)	4,50 \pm 7,62	3,64 \pm 4,18
Pontuação no HIT-6 (média e desvio padrão)	53,36 \pm 9,31 53,29 \pm	53,29 \pm 8,85

Discussão

Os resultados que obtivemos nesta amostra de vida real de doentes tratados com fremanezumab corroboraram a eficácia demonstrada em ensaios clínicos e o seu perfil de segurança.¹⁷⁻¹⁹ É de notar que

estes doentes já tinham sido resistentes a fármacos preventivos orais e/ou à toxina botulínica, assemelhando-se aos doentes resistentes que participaram no estudo FOCUS,¹⁹ e a maioria fazia uso excessivo de medicamentos de fase aguda. Aplicando os critérios que habitualmente são utilizados em contexto de ensaio clínico para definir os respondedores, ou seja, uma redução de crises $\geq 50\%$ na enxaqueca episódica e $\geq 30\%$ na enxaqueca crónica²⁰, verificou-se uma taxa de resposta superior a 60% desde a primeira administração do fremanezumab, com cerca de um terço dos respondedores a terem taxas de redução de crises $\geq 75\%$. Mesmo considerando apenas os participantes que apresentaram uma taxa de resposta $\geq 50\%$, a percentagem de respondedores foi sempre superior a 53%, podendo atingir mais de 70%, o que foi superior aos achados no estudo FOCUS,¹⁹ no qual a taxa de respondedores foi de 34%.

Outros estudos, como o HALO LTS,²¹ realizado com 1890 doentes com enxaqueca crónica ou episódica, num período de 12 meses, comprovaram a eficácia do fremanezumab em tratamentos de longo prazo, pela redução do número de dias de enxaqueca, da intensidade da dor e do número de dias de uso de medicação de fase aguda. O mesmo se verificou neste estudo, embora a amostra que completou os 12 meses seja pequena.

Na revisão de Urits *et al*,²² os autores obtiveram resultados semelhantes, salientando que a diminuição do consumo de medicamentos de fase aguda pode reduzir a probabilidade de enxaquecas relacionadas ao uso excessivo de medicamentos.

Contrariamente ao que acontece em contexto de ensaio, 3 participantes abandonaram o tratamento por questões financeiras relacionadas com os custos da medicação e também os custos/tempo inerentes à deslocação. Atendendo a que uma das mais-valias consideradas para a classe de fármacos em estudo é a adesão, os custos financeiros podem ser considerados uma dificuldade de vida real. Outra desvantagem identificada foi o tempo despendido nas deslocações para a administração do fármaco, mesmo que trimestralmente; situação esta que foi atualmente ultrapassada pela existência de uma formulação subcutânea com auto-injetor, permitindo uma administração autónoma e no domicílio.

Em 2021, o fremanezumab foi avaliado e aceite para efeitos de financiamento público para o trata-

mento preventivo da enxaqueca em adultos, com pelo menos 3 falências terapêuticas prévias e pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês, estando disponível para utilização em contexto hospitalar, de acordo com as condições negociadas pelos hospitais e entidades do Sistema Nacional de Saúde.²³ Esta aprovação pode ultrapassar a limitação financeira observada neste estudo realizado numa instituição privada.

De referir ainda que 2 participantes interromperam o tratamento, aos 3 e 6 meses, por ausência de eficácia, uma vez que na avaliação trimestral e semestral, os dias e a intensidade das enxaquecas foram sobreponíveis à avaliação inicial e o consumo de medicamentos de fase aguda aumentou durante o período de tratamento. O abandono da terapêutica pelos não respondedores em contexto de vida real, pode enviesar os dados no sentido dos respondedores.

Nos estudos observacionais realizados em contexto de vida real, nos Estados Unidos da América, McAllister *et al*²⁴ avaliaram 172 doentes com enxaqueca sob tratamento com fremanezumab, e verificaram uma redução média de 14 dias (-63%) no número de dias de enxaqueca por mês, desde o início do tratamento com fremanezumab. Em Itália, realizaram o estudo FRIEND²⁵ com 67 doentes, dos quais 53 completaram 12 semanas de tratamento com fremanezumab, verificando-se uma redução significativa dos dias de dor e do consumo de medicamentos de fase aguda, desde o 1º mês de tratamento, correspondendo a uma taxa de resposta de 64,2% ao fim das 12 semanas de tratamento. Os resultados do estudo FRIEND²⁵ e de McAllister *et al*²⁴ são mais semelhantes aos obtidos neste estudo.

Relativamente ao impacto da cefaleia e à qualidade de vida, os resultados obtidos neste estudo corroboram com os apresentados no estudo de fase III, FOCUS,¹⁹ reportando a redução do impacto da cefaleia e, consequente, melhoria da qualidade de vida, após a 3ª dose de fremanezumab, em relação à avaliação inicial. No estudo HALO LTS,²¹ os autores verificaram a redução do impacto da enxaqueca, desde da avaliação inicial até ao fim do tratamento (12 meses). Já no estudo FRIEND,²⁵ reportou-se uma redução significativa da pontuação do HIT-6, às 12 semanas de tratamento, nos doentes com enxaqueca episódica, mas sem grande variação nos doentes com enxaqueca crónica.

No que respeita à segurança no presente estudo, a reação adversa mais frequente foi a obstipação, em 27,6% dos participantes (n=8), seguida de sinais e sintomas associados ao local de injeção (dor, eritema, prurido ou parestesias no local de injeção) e náuseas, com 20,7% (n=6) e 10,3% (n=3), respetivamente.

Comparativamente com os estudos de fase III, HALO EM¹⁷ e HALO CM,¹⁸ as reações adversas mais frequentes relacionaram-se com o local de injeção, nomeadamente, dor, endurecimento e eritema. A principal reação adversa reportada, no ponto de vista gastrointestinal, foi a náusea. Do mesmo modo, no estudo HALO LTS²¹ os resultados foram semelhantes, sendo que a obstipação não surgiu listada como reação adversa. Nestes estudos, a obstipação não foi relatada como uma reação adversa comum, apesar do fremanezumab bloquear a forma β do CGRP que se encontra no sistema nervoso gastrointestinal.²⁶ Por sua vez, o bloqueio da forma β do CGRP pode causar implicações gastrointestinais como diarreia e/ou obstipação, uma vez que foram documentadas alterações da motilidade do tubo digestivo em estudos animais.²⁷

No estudo de fase III, FOCUS,¹⁹ relacionou-se a obstipação à concentração do fármaco, ocorrendo em 3% dos participantes que receberam fremanezumab em dose trimestral (675 mg), mas não se verificou nos que recebem em dose mensal (225 mg).

Analisando os resultados dos estudos observacionais publicados, até ao momento, também não relacionam a obstipação com o fremanezumab como uma das reações adversas mais frequentes. Este facto leva-nos a considerar este efeito nos estudos observacionais futuros, à semelhança da comparação dos estudos de mundo real em que a obstipação foi relativamente comum na utilização do erenumab e do galcanezumab e tal não parecia ser evidente nos ensaios clínicos respetivos.²⁸

Finalmente, no que diz respeito à evolução clínica após a suspensão terapêutica, uma questão frequentemente colocada pelos doentes, verificámos que apesar da amostra em estudo ser pequena, o número mensal de dias com dor, a intensidade e o impacto da cefaleia mantiveram-se estáveis por um tempo de observação de, aproximadamente, 5 meses após a suspensão do tratamento, verificando-se, ainda, uma redução do número mensal de doses de medicamentos de fase aguda.

Porém, nos estudos de mundo real que têm vindo a

ser publicados, reportaram uma tendência para o aumento no número de dias de enxaqueca, intensidade e impacto da cefaleia, podendo verificar-se um agravamento para níveis pré-tratamento. No estudo prospetivo de Raffaelli *et al.*,²⁹ investigaram-se 62 doentes que fizeram o tratamento profilático para a enxaqueca com erenumab, galcanezumab ou fremanezumab, por um tempo superior ou igual a 8 meses, antes da interrupção do tratamento, até às 16 semanas após a administração da última dose. Deste estudo, notou-se um aumento do número mensal de dias com dor e do consumo de medicação de fase aguda após 3 meses da suspensão do tratamento.

Os resultados do estudo de mundo real de Gantenbein *et al.*³⁰ também foram semelhantes, numa amostra de 52 doentes com enxaqueca, cujo objetivo centrou-se em analisar o efeito da suspensão de anticorpos monoclonais contra o CGRP, em dias de enxaqueca por mês, após 12 meses de tratamento. Neste estudo, reportaram um aumento progressivo das crises de enxaqueca após a interrupção do tratamento, sendo que 88,9% dos doentes reiniciaram o tratamento.

No estudo prospetivo de Terhart *et al.*,³¹ que incluiu 61 doentes tratados com fremanezumab, erenumab ou galcanezumab, verificou-se um agravamento do impacto da cefaleia na vida dos doentes após a suspensão do tratamento, com repercussão na qualidade de vida. Mais da metade dos doentes (54,1%) relatou uma redução $\geq 2,5$ pontos e mais de um terço (37,7%) uma redução ≥ 6 pontos entre a última administração do anticorpo monoclonal contra o CGRP e 16 semanas após a suspensão do tratamento.

De salientar que nenhum dos estudos mencionados dedicou-se exclusivamente a avaliar a resposta terapêutica do fremanezumab após a suspensão do tratamento. Também reconhecemos que os achados encontrados neste estudo, necessitam da realização de futuros estudos observacionais com amostras mais robustas que confirmem os resultados obtidos relacionados com a resposta do fremanezumab após suspensão, a curto, médio e longo prazo.

Conclusão

Os resultados deste estudo, de vida real em Portugal, corroboram com os de estudos publicados sobre a eficácia e segurança do fremanezumab em enxaqueca. De facto, a sua utilização comprovou-se segura e eficaz na amostra em estudo. Nos respondedores, verificou-se a redução do número mensal de dias com dor, da intensidade das crises e do impacto da cefaleia no quotidiano, refletindo-se na melhoria da qualidade de vida.

Após a suspensão do fremanezumab, os resultados obtidos neste estudo foram claramente diferentes dos resultados dos ensaios clínicos e estudos de mundo real que têm sido publicados, uma vez que os investigadores reportaram um agravamento após a suspensão do fremanezumab e em determinados casos, um agravamento para níveis pré-tratamento, ao contrário do que verificámos com este estudo.

Apesar da fraca robustez da amostra em estudo, estes dados podem ser indicadores preliminares da estabilidade deste medicamento após a suspensão do tratamento, porém, consideramos a necessidade de realização de estudos com amostras mais robustas para confirmação destes achados.

Neste seguimento, salientamos como limitações, o tamanho da amostra e a escassez de estudos observacionais, no mundo real, principalmente em Portugal, sobre a segurança e eficácia na utilização de fremanezumab na enxaqueca e sobre a sua eficácia após a suspensão do tratamento, para confirmar os achados deste estudo, pelo que sugerimos a continuação do investimento científico e investigação na área. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

MLV: Desenho, recolha de dados e interpretação do estudo, redação do manuscrito.

IPV: Desenho, análise e interpretação do estudo, revisão do manuscrito.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão

de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- International Headache Society. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38: 1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Steiner T, Stovner L, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020; 21: 137. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0
- Steiner T, Stovner L, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice?. *J Headache Pain*. 2018; 19: 17. doi: 10.1186/s10194-018-0846-2
- Steiner T, Stovner L, Katsarava Z, Lainez J, Lampl C, Lanteri-Minet M, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2014; 15: 31. doi: 10.1186/1129-2377-15-31
- Ramsey R, Ryan J, Hershey A, Powers S, Aylward B, Hommel K. Treatment adherence in patients with headache: a systematic review. *Headache*. 2014; 54:795-816. doi: 10.1111/head.12353
- Edvinsson L, Haanes K, Warfvinge K, Krause D. CGRP as the target of new migraine therapies-successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018; 14:338-50. doi: 10.1038/s41582-018-0003-1
- Gouveia R, Parreira E. Utilização de Anticorpos Monoclonais no Tratamento da Enxaqueca. *A Revolução Terapêutica Há Muito Esperada?* Sinapse. 2018; 18: 50-65.
- Hoy SM. Fremanezumab: first global approval. *Drugs*. 2018; 78: 1829-34. Doi: 10.1007/s40265-018-1004-5
- Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas D, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019; 20:6. doi: 10.1186/s10194-018-0955-y
- Constantino M. Adaptação e Validação Intercultural do Headache Impact Test – 6 Item (HIT-6). [Dissertação]. Lisboa: Faculdade de Motricidade Humana da Universidade Técnica de Lisboa; 2005.
- Kosinski M, Bayliss M, Bjorner J, Ware Jr, Garber W, Batenhorst A, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res*. 2003; 12: 963-74. doi: 10.1023/a:1026119331193
- Shin H, Park J, Kim Y, Lee K. Headache Impact Test-6 (HIT-6) Scores for Migraine Patients: Their Relation to Disability as Measured from a Headache Diary. *J Clin Neurol*. 2008; 4: 158-63. doi: 10.3988/jcn.2008.4.4.158
- Yang M, Rendas-Baum R, Varon S, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011; 31: 357-67. doi: 10.1177/0333102410379890
- Wagner T, Patrick D, Galer B, Berzon R. A new instrument to assess the long-term quality of life effects from migraine: development and psychometric testing of the MSQOL. *Headache*. 1996; 36: 484-92. doi: 10.1046/j.1526-4610.1996.3608484.x
- McKenna S, Doward L, Davey K. The Development and Psychometric Properties of the MSQOL. *Clin. Drug Investig.* 1998; 15: 413-23. doi: 10.2165/00044011-199815050-00006
- European Medicines Agenc. ema.europa.eu. [Internet]. Holanda: EMA; c2021 [cited 2022 mar 28]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>
- Dodick D, Silberstein S, Bigal M, Yeung P, Goadsby P, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319 (19): 1999-2008. doi: 10.1001/jama.2018.4853
- Silberstein S, Dodick D, Bigal M, Yeung P, Goadsby P, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377 : 2113-22. doi: 10.1056/NEJMoa1709038
- Ferrari M, Diener H, Ning X, Galic M, Cohen J, Yang R, 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: 1030-40. doi: 10.1016/s0140-6736(19)31946-4
- Tassorelli C, Diener H, Dodick D, Silberstein S, Lipton R, Ashina M, et al. International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018; 38: 815-32. doi: 10.1177/0333102418758283.
- Goadsby P, Silberstein S, Yeung P, Cohen J, Ning X, Yang R, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020; 95: e2487-99. doi: 10.1212/WNL.000000000010600
- Urits I, Clark G, An D, Wesp B, Zhou R, Amgalan A, et al. An Evidence-Based Review of Fremanezumab for the Treatment of Migraine. *Pain Ther*. 2020; 9: 195-215. doi: 10.1007/s40122-020-00159-3.
- infarmed.pt [Internet]. Lisboa: Infarmed; c2016 [cited 2022 mar 28]. Relatório público de avaliação Ajovy (Fremanezumab) Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Ajoyv+%28fremanezumab%29+2021/4a164502-6d83-d06e-36f7-dc5035cdfa97>
- McAllister P, Lamerato L, Krasenbaum L, Cohen J, Tangirala K, Thompson S, et al. Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States. *J Headache Pain*. 2021; 22: 156. doi: 10.1186/s10194-021-01358-9
- Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, D'Onofrio C, Albanese M, Cetta I, et al. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). *J Headache Pain*. 2022; 23:46. doi: 10.1186/s10194-022-01396-x
- Robblee J, VanderPluym J. Fremanezumab in the treatment of migraines: evidence to date. *J Pain Res*. 2019; 12: 2589-95. doi: 10.2147/JPR.S166427
- Bartho L, Koczan G, Maggi C. Studies on the mechanism of the contractile action of rat calcitonin gene-related peptide and of capsaicin on the guinea-pig ileum: effect of hCGRP (8-37) and CGRP tachyphylaxis. *Neuropeptides*. 1993; 25: 325-9. doi: 10.1016/0143-4179(93)90051-b
- Torres-Ferrús M, Gallardo V, Alpuente A, Caronna E, Gine-

- Cipres E, Pozo-Rosich P. The impact of anti-CGRP monoclonal antibodies in resistant migraine patients: a real-world evidence observational study. *J Neurol*. 2021; 268: 3789-98. doi: 10.1007/s00415-021-10523-8
29. Raffaelli B, Terhart M, Overeem L, Mecklenburg J, Neeb L, Steinicke M, et al. Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia*. 2022; 42:326-34. doi:1024211046617
30. Gantenbein A, Agosti R, Gobbi C, Flügel D, Schankin C, Viceic D, et al. Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment - a real-life cohort study. *Cephalalgia*. 2021; 41: 1181-6. doi: 10.1177/03331024211014616
31. Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, Overeem L, Siebert A, Steinicke M, et al. Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. *J Headache Pain*. 2021; 22: 158. doi: 10.1186/s10194-021-01368-7