

# Nota Técnica 19838

Data de conclusão: 20/10/2020 09:27:22

## Paciente

---

**Idade:** 27 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Nova Santa Rita/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** -

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 19838

---

**CID:** G43.9 - Enxaqueca, sem especificação

**Diagnóstico:** Enxaqueca, sem especificação.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Laudo médico afirmando o diagnóstico e exames de neuroimagem sem anormalidades.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** Erenumabe

**Via de administração:** SUBCUTÂNEA

**Posologia:** Erenumabe (Pasurta®) 70mg/ml para aplicação subcutânea de uma ampola ao mês por, pelo menos, um ano.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** 12 mês(es)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** Erenumabe

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Embora não exista alternativa com mecanismo de ação similar disponível pelo SUS, há inúmeras opções terapêuticas disponíveis.

**Existe Genérico?** -

**Existe Similar?** -

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** Erenumabe

**Laboratório:** NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A

**Marca Comercial:** Pasurta®

**Apresentação:** Erenumabe 70 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 1.791,01

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** Erenumabe

**Dose Diária Recomendada:** VER POSOLOGIA\*

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

## Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

### Evidências e resultados esperados

---

**Tecnologia:** Erenumabe

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** Erenumabe é um fármaco bastante recente, aprovado pelo órgão regulador dos EUA (Food and Drug Administration, FDA) apenas em maio de 2018 (8). Trata-se de um anticorpo monoclonal humano que age inibindo o receptor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (do inglês, calcitonin gene-related peptide ou CGRP). A fisiopatologia da enxaqueca é decorrente de uma disfunção neuronal primária causadora de uma sequência de mudanças intra e extracranianas, denominada de depressão alastrante (9–11). O fenômeno neurológico, possivelmente responsável pela enxaqueca, depressão alastrante consiste em uma onda de despolarização neuronal e glial autopropagada que se espalha pelo córtex cerebral ativando aferências do nervo trigêmeo. A ativação do nervo trigêmeo pela depressão alastrante cortical leva a alterações inflamatórias nas meninges e, com isso, à dor de forte intensidade com as características da enxaqueca. O CGRP é um potente vasodilatador que parece mediar a transmissão da dor trigeminovascular dos vasos intracranianos para o sistema nervoso central. Nessa linha, sabe-se que a infusão de CGRP pode desencadear crises de enxaqueca em pacientes com diagnóstico prévio de enxaqueca e que fármacos analgésicos (como sumatriptanos) podem normalizar os níveis séricos de CGRP em pacientes com enxaqueca (12,13).

Ensaio clínico randomizado (denominado LIBERTY), de fase 3, duplo-cego, multicêntrico e internacional incluiu pacientes com enxaqueca episódica por, pelo menos, 12 meses e tratados sem sucesso com 2 a 4 tratamentos profiláticos (15). Os 246 participantes foram randomizados em dois grupos (1:1): erenumabe 140 mg (duas injeções de 70 mg) ou placebo. Ambos tratamentos foram aplicados a cada 4 semanas por via subcutânea pelo período de 12 semanas. Na décima segunda semana de acompanhamento, participantes em uso de erenumabe responderam mais frequentemente ao tratamento quando comparado a participantes utilizando placebo (30% vs. 14%; RR= 2,7, 95%IC 1,4-5,2; P=0,002). Ambos os grupos apresentaram a mesma frequência de eventos adversos (55%). Os eventos adversos mais comuns foram faringite (4%) e reação no local da injeção (3%). Outros ensaios clínicos randomizados avaliando anticorpos monoclonais anti-CGRP evidenciaram efeitos adversos mais graves com ocorrência de três óbitos nos grupos tratados com os fármacos (16–18). Por esse motivo, questiona-se sua associação com doenças cardiovasculares, pulmonares e psiquiátricos (19).

Há também ensaio clínico randomizado, de fase 3, duplo-cego, multicêntrico e internacional avaliando a eficácia de erenumabe em pacientes com diagnóstico de enxaqueca crônica (16). Nesse caso, comparou-se três grupos: erenumabe 140 mg (n=190), erenumabe 70 mg (n=191) e placebo (n=286) aplicados por via subcutânea mensalmente. A maioria dos participantes apresentou enxaqueca crônica refratária a tratamentos profiláticos prévios (492 de 667 participantes). Após 3 meses de seguimento, erenumabe 140 mg mostrou-se mais eficaz do que erenumabe 70 mg e do que placebo, especialmente no subgrupo com refratariedade a tratamentos prévios. Ou seja, 38,5% dos participantes em uso de erenumabe 140 mg exibiram redução de 50% ou mais do número médio de dias mensais de enxaqueca comparado com 34,8% dos participantes utilizando erenumabe 70 mg e com 15,3% dos participantes em uso de placebo. Independentemente da dose utilizada, metade dos participantes cuja enxaqueca

crônica foi refratária a tratamentos profiláticos prévios apresentou algum evento adverso. Os eventos adversos, contudo, raramente acarretaram descontinuação do tratamento

Publicada em 2020, revisão sistemática e metanálise avaliou ensaios clínicos randomizados acerca da eficácia de anticorpos monoclonais anti-CGRP, como o erenumabe, no manejo de enxaqueca episódica e crônica (20). Foram incluídos 14 estudos, somando 8.075 participantes com diagnóstico de enxaqueca episódica, bem como 6 estudos, totalizando 5.292 participantes com diagnóstico enxaqueca crônica. Em comparação com o placebo, verificou-se que anticorpos monoclonais CGRP reduzem 1,5 dia de enxaqueca episódica ao mês e 2,2 dias de enxaqueca crônica ao mês. Estimou-se que 66% da eficácia dos anticorpos monoclonais anti-CGRP no tratamento de EE seja decorrente de efeitos contextuais - entre eles, o efeito placebo. Efeitos contextuais são de suma importância no tratamento de dor. Sabe-se que tratamentos invasivos - que, por exemplo, exigem aplicações subcutâneas - possuem maior efeito contextual quando comparadas a opções terapêuticas menos invasivas (21).

Publicada em 2019, outra revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia de anticorpos monoclonais anti-CGRP no tratamento de enxaqueca episódica e crônica também mostrou benefício discreto, mas estatisticamente significativo, do tratamento (22). Destacou-se que o benefício obtido diminui gradualmente do primeiro mês (RR=1,99, 95%IC 1,59-2,49) ao terceiro mês (RR=1,48, 95%IC 1,26-1,75) de tratamento.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Ver benefícios no item anterior.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

---

## Conclusão

---

**Tecnologia:** Erenumabe

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Justifica-se o parecer desfavorável porque:

1. erenumabe mostrou benefício discreto no manejo de enxaqueca com redução de cerca de 2 dias de dor ao mês e possibilidade de diminuição de eficácia no decorrer do tempo (20,22).
2. embora a enxaqueca do caso em tela não tenha exibido melhora importante em tratamento com múltiplos fármacos (topiramato, metoprolol, venlafaxina, propranolol e sertralina), seguem existindo inúmeras alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS.
3. apesar de tratar-se de uma decisão isolada, deve-se ponderar o impacto orçamentário da utilização de erenumabe no manejo de enxaqueca, mesmo que refratária a tratamentos prévios. Por exemplo, em 2006, estudo de base populacional estimou que enxaqueca acomete 10,7% da população de Pelotas (306.193 habitantes) (24). Apenas em Pelotas, se 2% das 32.763 pessoas com diagnóstico de enxaqueca necessitarem de tratamento profilático e se, dentre elas, 25% mostrar-se refratária ao tratamento inicial, tem-se que aproximadamente 165 pelotenses poderão demandar judicialmente erenumabe, representando o custo anual de R\$ 3.546.199,80.

## Há evidências científicas? Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?** Não

- Referências bibliográficas:** [1. Jonathan H Smith. Preventive treatment of migraine in adults. Walth MA UpToDate. 2020;](#)
- [2. Cutrer FM, Bajwa Z, Sabahat A. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. Date Online. 2020;](#)
- [3. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2012;16\(1\):86–92.](#)
- [4. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The Acute Treatment of Migraine in Adults: The American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. Headache J Head Face Pain. 2015;55\(1\):3–20.](#)
- [5. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care. J Headache Pain. 2019;20\(1\):1–52.](#)
- [6. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine—current understanding and treatment. N Engl J Med. 2002;346\(4\):257–70.](#)
- [7. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Can J Neurol Sci. 2012;39\(2 Suppl 2\):S1-59.](#)
- [8. Markham A. Erenumab: First global approval. Drugs. 2018;78\(11\):1157–61.](#)
- [9. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. In e Thieme Medical Publishers; 2010. p. 120–30.](#)
- [10. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. J Neurosci. 1993;13\(3\):1167–77.](#)
- [11. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nat Med. 2002;8\(2\):136–42.](#)
- [12. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc. 1993;33\(1\):48–56.](#)
- [13. Goadsby P, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc. 1990;28\(2\):183–7.](#)
- [14. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary \[Internet\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/glossary>](#)
- [15. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. The Lancet. 2018;392\(10161\):2280–7.](#)
- [16. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Zhang F, et al. Erenumab \(AMG 334\) in episodic migraine: interim analysis of an ongoing open-label study. Neurology. 2017;89\(12\):1237–43.](#)
- [17. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med. 2017;377\(22\):2113–22.](#)
- [18. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, 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.](#)

19. [Loder EW, Robbins MS. Monoclonal antibodies for migraine prevention: progress, but not a panacea. Jama. 2018;319\(19\):1985–7.](#)
20. [Forbes RB, McCarron M, Cardwell CR. Efficacy and Contextual \(Placebo\) Effects of CGRP Antibodies for Migraine: Systematic Review and Meta-analysis. Headache J Head Face Pain. 2020;](#)
21. [Zou K, Wong J, Abdullah N, Chen X, Smith T, Doherty M, et al. Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2016;75\(11\):1964–70.](#)
22. [Huang I, Wu P-C, Lin E-Y, Chen C-Y, Kang Y-N. Effects of anti-calcitonin gene-related peptide for migraines: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Mol Sci. 2019;20\(14\):3527.](#)
23. [National Institute for Health and Care Excellence. Erenumab for preventing migraine \[ID1188\] \[Internet\]. 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10302/documents/final-appraisal-determination-document>](#)
24. [Pahim LS, Menezes A, Lima R. Prevalência e fatores associados à enxaqueca na população adulta de Pelotas, RS. Rev Saúde Pública. 2006;40:692–8.](#)

**NatJus Responsável:** NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Conforme consta em laudo médico, a parte autora é portadora de Enxaqueca (Migrânea) desde a infância. Realizou tratamento profilático de crises com topiramato 25mg/dia, metoprolol 50mg/dia, venlafaxina 150mg/dia, propranolol 10mg/dia e sertralina 50mg/dia sem melhora importante do quadro. Atualmente, encontra-se em uso de venlafaxina 150mg/dia, topiramato 25mg/dia e metoprolol 100mg/dia. Ainda assim, apresenta crises de dor de forte intensidade, cerca de 15 vezes por mês, associada a náuseas e vômitos, com duração de mais de 24 horas e limitada resposta a analgésicos (naproxeno e sumatriptano). Foi, então, prescrito erenumabe para uso subcutâneo mensal.

Enxaqueca ou migrânea é uma patologia bastante comum: acomete 17% das mulheres e 6% dos homens (1,2). Traduz-se em uma cefaleia (dor de cabeça) de forte intensidade, geralmente, associada à náusea e agravada por exposição à luz, sons e esforço físico (2). Pacientes que apresentam entre 0 e 14 dias de cefaleia por mês são diagnosticados com enxaqueca episódica, enquanto que, se superior a 15 dias de cefaleia ao mês, corresponde à enxaqueca crônica (3). Há dois laudos médicos anexados em processo, em que constam diagnósticos de enxaqueca crônica (Evento 1, LAUDO7, Página 1) e, mais recentemente, de enxaqueca episódica (Evento 1, LAUDO7, Página 2). Tratar-se de enxaqueca crônica ou episódica, na situação do caso em tela, não altera o parecer.

O tratamento para enxaqueca pode ser agudo ou crônico. O tratamento agudo, também chamado de sintomático ou abortivo, consiste no manejo dos episódios de dor com analgésicos, enquanto que o tratamento crônico, ou profilático, é uma medida voltada à prevenção de novas crises (4). Beneficiam-se de tratamento profilático pacientes com enxaqueca frequente ou duradoura - ou seja, mais de quatro episódios de enxaqueca por mês ou dores de cabeça que duram mais de 12 horas; com crises de enxaqueca que gerem importante prejuízo em qualidade de vida a despeito do tratamento agudo apropriado; e com contra-indicação, efeitos adversos ou falha de terapias agudas (1). Sendo assim, é razoável a recomendação de tratamento profilático ao caso em tela. Para a profilaxia, diretrizes internacionais recomendam amitriptilina, venlafaxina, beta-bloqueadores (metoprolol ou

propranolol) ou topiramato [\(1,5\)](#). Recomenda-se também verapamil, flunarizina, candesartana, valproato de sódio e gabapentina. Ademais, frisa-se a importância na promoção de alterações do estilo de vida, como atividades físicas, medidas de higiene do sono e alimentação balanceada. Sabe-se que 25% dos pacientes não apresentarão resposta ao tratamento inicial [\(6\)](#). Nesses casos, sugere-se mudar para outra medicação recomendada como primeira linha de tratamento [\(1,5,7\)](#).