

Nota Técnica 24483

Data de conclusão: 30/12/2020 10:00:55

Paciente

Idade: 30 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 24483

CID: G44.0 - Síndrome de "cluster-headache"

Diagnóstico: Enxaqueca crônica.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo Médico.

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 70mg 1 ampola subcutânea 1x/mês.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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 BIOCIENTIAS 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: 70mg/dia

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

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, a 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 migrânea. 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 cefaleia em pacientes com diagnóstico prévio de migrânea e que fármacos analgésicos (como sumatriptanos) podem normalizar os níveis séricos de CGRP em pacientes com enxaqueca [\(12,13\)](#).

Ensaio clínico randomizado, de fase 3, duplo-cego, multicêntrico e internacional avaliou a eficácia de erenumabe em pacientes com diagnóstico de enxaqueca crônica [\(14\)](#). 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 [\(15\)](#). Foram incluídos 14 estudos, somando 8.075 participantes com diagnóstico de migrânea episódica, bem como 6 estudos, totalizando 5.292 participantes com diagnóstico migrânea crônica. Em comparação com o placebo, verificou-se que anticorpos monoclonais CGRP reduzem 1,5 dia de migrânea episódica ao mês e 2,2 dias de migrânea 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 [\(16\)](#).

Publicada em 2019, outra revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia de anticorpos monoclonais anti-CGRP no tratamento de migrânea episódica e

crônica também mostrou benefício discreto, mas estatisticamente significativo, do tratamento (17). Destacou-se que o benefício obtido diminui gradualmente do primeiro (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 migrânea, com redução de cerca de 2 dias de dor ao mês e possibilidade de diminuição de eficácia no decorrer do tempo.
2. embora a migrânea do caso em tela não tenha exibido melhora importante em tratamento com múltiplos fármacos, seguem existindo inúmeras alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS.
3. não há estudos mostrando a superioridade do erenumabe frente às inúmeras alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.
4. apesar de se tratar de uma decisão isolada, deve-se ponderar o impacto orçamentário da utilização de erenumabe no manejo de migrânea, mesmo que refratária a tratamentos prévios. Por exemplo, em 2006, estudo de base populacional estimou que migrânea acomete 10,7% da população de Pelotas (306.193 habitantes) (19). 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. Nessa linha, é digno de nota que uma agência de país de alta renda, como o Reino Unido, não recomendou a incorporação desse tratamento.

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. Pathophysiology of migraine. In e Thieme Medical Publishers; 2010. p. 120–30.](#)
[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, Bajwa Z, Sabahat A. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. Date Online. 2020;
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. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2018;38(10):1611–21.
15. 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;
16. 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.
17. 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.
18. 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>
19. 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 Migrânea (Enxaqueca) Crônica sem aura. Apresenta episódios de migrânea em mais de 15 dias do mês, refratários ao uso de tratamento preventivo com topiramato, divalproato e amitriptilina. Nesse contexto, foi prescrito erenumabe para uso subcutâneo mensal.

Migrânea (ou enxaqueca) 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 migrânea episódica, enquanto que, se superior a 15 dias de cefaleia ao mês, corresponde à migrânea crônica, como diagnosticado no caso em tela [\(3\)](#).

O tratamento para migrânea pode ser agudo ou preventivo. O tratamento agudo, também chamado de sintomático ou abortivo, consiste no manejo dos episódios de dor com analgésicos, enquanto que o tratamento crônico, profilático ou preventivo, é uma medida voltada à prevenção de novas crises [\(4\)](#). Beneficiam-se de tratamento profilático pacientes com migrânea frequente ou duradoura - ou seja, mais de quatro episódios de dor por mês ou dores de cabeça que duram mais de 12 horas; com crises de migrânea que gerem importante prejuízo em qualidade de vida a despeito do tratamento agudo apropriado; e com contraindicação, efeitos adversos ou falha de terapias agudas [\(1\)](#). Sendo assim, é razoável a recomendação de tratamento profilático ao caso em tela.

Para o tratamento profilático, diretrizes internacionais recomendam amitriptilina, venlafaxina, betabloqueadores (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 [\(1,5,7\)](#).