

Nota Técnica 60188

Data de conclusão: 11/01/2022 15:30:42

Paciente

Idade: 47 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 60188

CID: G43 - Enxaqueca

Diagnóstico: Enxaqueca

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: FREMANEZUMABE

Via de administração: SC

Posologia: fremanezumabe 225mg/1,5ml 12 ampolas. Aplicar 01 ampola SC mensal, contínuo

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: FREMANEZUMABE

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? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: FREMANEZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 5.383,75

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: FREMANEZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: FREMANEZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Fremanezumabe, bem como o erenumabe, é um anticorpo monoclonal humano que age inibindo o receptor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (do inglês, calcitonin gene-related peptide ou CGRP) (10–13). A fisiopatologia da enxaqueca associa-se a uma disfunção neuronal primária causadora de uma sequência de mudanças intra e extracranianas, denominada de depressão alastrante, que consiste em uma onda de despolarização neuronal e glial autopropagada que se espalha pelo córtex cerebral ativando aferências do nervo trigêmeo (2,14–16). A ativação do nervo trigêmeo 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 (17,18).

Metanálise de ensaios clínicos randomizados (2020) avaliou a eficácia e a segurança do fremanezumabe no tratamento de enxaqueca crônica (13). Foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados, totalizando 3.379 participantes. O desfecho principal foi o número médio de dias de dor ao mês. Na décima segunda semana de tratamento, o fremanezumabe reduziu 2,21 dias de dor ao mês (intervalo de confiança de 95% de -3,03 a -1,38; $P < 0,0001$) em comparação ao placebo. Em paralelo, o fremanezumabe aumentou o risco de eventos adversos (risco relativo de 1,10 com IC95% de 1,04 a 1,17; $P = 0,001$). Mais precisamente, dor no local de injeção (RR de 1,24 com IC95% de 1,07 a 1,43; $P = 0,003$).

Também publicada em 2020, revisão sistemática e metanálise avaliou ensaios clínicos randomizados acerca da eficácia de anticorpos monoclonais anti-CGRP, como o erenumabe e o fremanezumabe, no manejo de enxaqueca episódica e crônica (19). Foram incluídos 14 estudos, somando 8.075 participantes com diagnóstico de migrânea episódica, bem como 6 estudos, totalizando 5.292 participantes com diagnóstico de 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 enxaqueca seja decorrente de efeitos contextuais - entre eles, o efeito placebo. Efeitos contextuais são de suma importância no tratamento da dor. Sabe-se que tratamentos invasivos - que, por exemplo, exigem aplicações subcutâneas - possuem maior efeito contextual quando comparados a opções terapêuticas menos invasivas (20). Além disso, não há comparações de fremanezumabe com medicamentos ativos, somente com placebo.

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 (21). Destacou-se também que o benefício obtido diminui gradualmente do primeiro (RR de 1,99 com IC95% de 1,59 a 2,49) ao terceiro mês (RR de 1,48 com IC95% de 1,26 a 1,75) de tratamento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Redução de cerca de 2,2 dias de dor

decorrente de enxaqueca crônica ao mês, com eficácia avaliada por período de curta duração (inferior a doze semanas).

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

Conclusão

Tecnologia: FREMANEZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Justifica-se o parecer desfavorável porque:

1. fremanezumabe 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. Ademais, destaca-se a existência, e eficácia, de tratamentos não-farmacológicos no tratamento de enxaqueca crônica, como medidas de higiene do sono e alimentação balanceada [\(1,5,7\)](#).
3. não há estudos mostrando a superioridade do fremanezumabe frente às inúmeras alternativas terapêuticas disponíveis no SUS, somente a placebo.
4. apesar de se tratar de uma decisão isolada, deve-se ponderar o impacto orçamentário da utilização de fremanezumabe no manejo de migrânea, mesmo que refratária a tratamentos prévios. Por exemplo, em 2006, estudo de base populacional estimou que a migrânea acomete 10,7% da população de Pelotas (306.193 habitantes) [\(22\)](#). 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 fremanezumabe, representando o custo anual de R\$ 3.553.275,00. Nessa linha, é digno de nota que uma agência de país de alta renda, como o Reino Unido, recomendou a incorporação desse tratamento apenas mediante redução significativa de preço.

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. [Giacomozzi ARE, Vindas AP, Junior AA da S, Bordini CA, Buonanotte CF, Roesler CA de P, et al. Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71\(7\):478–86.](#)
9. [Sociedade Brasileira de Cefaléia. Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaléia: Recomendações para tratamento profilático da migrânea. \[Internet\]. Sociedade Brasileira de Cefaléia. 2002 \[citado 28 de março de 2021\]. Disponível em: <https://sbcefaleia.com.br/diretrizes.php>](#)
10. [Markham A. Erenumab: First global approval. *Drugs*. 2018;78\(11\):1157–61.](#)
11. [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.](#)
12. [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.](#)
13. [Gao B, Sun N, Yang Y, Sun Y, Chen M, Chen Z, et al. Safety and Efficacy of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Meta-Analysis From Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*. 2020;11.](#)
14. [Cutrer FM, Bajwa Z, Sabahat A. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. *Date Online*. 2020;](#)
15. [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.](#)
16. [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.](#)
17. [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.](#)
18. [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.](#)
19. [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;](#)
20. [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.](#)
21. [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.](#)

[22. 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](https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10302/documents/final-appraisal-determination-document)

[23. National Institute for Health and Care Excellence. Fremanezumab for preventing migraine. \[Internet\]. 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta631](https://www.nice.org.uk/guidance/ta631)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, LAUDO8, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de enxaqueca crônica. Apresenta dor de cabeça de forte intensidade, associada à náusea e vômito, cerca de 15 vezes ao mês. Realizou múltiplos exames, como exames de imagem de encéfalo, para descartar doenças de base, bem como avaliação oftalmológica. Foi previamente tratada com propranolol 120 mg/dia, sem resposta terapêutica depois de três meses de uso; amitriptilina 50 mg, interrompida por sonolência; nortriptilina 50 mg/dia, interrompida por sonolência; topiramato 100 mg/dia, sem resposta terapêutica; valproato de sódio 750 mg/dia com piora do padrão de cefaleia; divalproato de sódio 500 mg/dia com piora do padrão de cefaleia; venlafaxina 75 mg/dia com piora do padrão de cefaleia; pregabalina 150 mg/dia, interrompida por sonolência; fluoxetina 40 mg/dia sem resposta terapêutica; e paroxetina 20 mg/dia sem resposta terapêutica. Atualmente, encontra-se em uso de metoprolol succinato 50 mg/dia, duloxetina 30 mg/dia e melatonina 3 mg/dia. Fez uso de uma dose de fremanezumabe com redução de 60% da intensidade das crises, sem efeitos adversos importantes. Nesse contexto, pleiteia tratamento profilático para enxaqueca crônica com o fármaco fremanezumabe.

Migrânea (ou enxaqueca) é uma condição bastante comum: acomete 17% das mulheres e 6% dos homens (1,2). Traduz-se em 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 até 14 dias de cefaleia por mês são diagnosticados com migrânea episódica, enquanto que, se igual ou superior a 15 dias de cefaleia ao mês, corresponde à migrânea crônica, como diagnosticado no caso em tela (3).

O tratamento para a 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 contraindicações, 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 da 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).

