



**Instituto Nacional de Cardiologia
Coordenação de Ensino e Pesquisa
Programa de Pós-Graduação
Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde**

Erenumabe para o tratamento profilático da enxaqueca crônica ou episódica em indivíduos sem resposta ao tratamento padrão

**Palloma Sobrinho de Souza
Dezembro / 2020**

Sumário

| | |
|--|----|
| 1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA..... | 3 |
| 2. TECNOLOGIA..... | 5 |
| 3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA..... | 7 |
| 4. RESULTADOS..... | 9 |
| 5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS..... | 19 |
| 6. RECOMENDAÇÃO..... | 20 |
| 7. REFERÊNCIAS..... | 20 |

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

1.1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Considerando uma população mundial estimada em 7,7 bilhões de pessoas em abril de 2019 e a prevalência da enxaqueca em cerca de 11%, são 874 milhões de seres humanos sofrendo com essa doença (1).

Atualmente reconhecida como a segunda maior causa de incapacidade no mundo, a enxaqueca é considerada ainda a principal causa de incapacidade (seja ela pessoal, familiar, social ou produtiva) em indivíduos com menos de 50 anos (2). Aproximadamente 30% dos adultos na faixa etária de 18 a 65 anos sofrem de distúrbios da dor de cabeça e cerca de 30% desses indivíduos têm enxaqueca (3).

Classificada como doença crônica não transmissível (DCNT), a enxaqueca é uma condição comum e debilitante, relevante para a saúde pública, presente em 15,2% da população brasileira (2).

A enxaqueca é caracterizada por ataques recorrentes de dor de cabeça incapacitante com duração de 4-72 h. A dor é tipicamente unilateral, de intensidade moderada a grave, acompanhada de náusea ou vômito, foto ou fonofobia e agravada pela atividade física de rotina (4).

Com base na cronicidade e frequência dos ataques de dor de cabeça, a enxaqueca pode ser classificada em enxaqueca episódica e crônica (3). A episódica é definida pela presença de 4-14 dias de enxaqueca por mês e a crônica por dor de cabeça ocorrendo em 15 ou mais dias por mês, por mais de 3 meses, com característica de enxaqueca em pelo menos 8 dias/mês (4).

A Federação Européia de Dor de Cabeça recentemente propôs uma divisão entre os pacientes com enxaqueca de difícil tratamento. São ditos como resistentes aqueles pacientes que não respondem ou toleram três classes de medicamentos com evidências estabelecidas para enxaqueca, já os pacientes refratários são aqueles que falham em todas as classes desses medicamentos (5).

Estima-se que 5,5 milhões de pessoas no Brasil aparentemente necessitam de terapia preventiva contra a enxaqueca. Entretanto o manejo da dor de cabeça na população ainda está abaixo do esperado, com acesso limitado a tratamentos preventivos (2).

A enxaqueca pode resultar em um comprometimento substancial das atividades sociais, de lazer e qualidade de vida dos pacientes afetados, impacta a produtividade do trabalho e aumenta gastos com saúde (4). Dessa forma, recursos substanciais estão sendo dedicados ao desenvolvimento de novas terapias medicamentosas para enxaqueca (3).

1.2 - Tratamento recomendado

No Brasil não existe um protocolo clínico para a profilaxia da enxaqueca crônica ou episódica (6). De acordo com o Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaléia os seguintes grupos farmacológicos têm sido utilizados na profilaxia da enxaqueca: beta-bloqueadores, antidepressivos, bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas da serotonina, antiepilépticos e miscelânea (dopaminérgicos, antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, cofatores do metabolismo da serotonina (riboflavina) e toxina botulínica). Apenas a riboflavina e a toxina botulínica foram estudadas em protocolos duplo-cego com resultados positivos (7).

No entanto, como a maioria dos medicamentos utilizados foi desenvolvida originalmente para outras indicações clínicas e possui várias interações, eles podem ter efeitos adversos com o uso prolongado (3). A tabela 1 exhibe eficácia e efeitos adversos de alguns dos fármacos mais utilizados na profilaxia de enxaqueca.

Tabela 1: Eficácia e eventos adversos de alguns dos fármacos utilizados na profilaxia de enxaqueca

| Fármaco | Eficácia | Efeitos Adversos | Classe de evidência |
|------------------|----------|------------------|---------------------|
| Betabloqueadores | ++++ | ++ | Classe I |
| Amitriptilina | ++++ | ++ | Classe I |
| Nortriptilina | +++ | ++ | Classe II |
| Flunarizina | +++ | +++ | Classe I |
| Metisergida | ++++ | ++++ | Classe I |
| Pizotifeno | ++ | +++ | Classe II |
| Ácido Valpróico | +++ | +++ | Classe I |
| Divalproato | +++ | ++ | Classe I |
| Gabapentina | ++ | + | Classe I |
| Topiramato | ++ | ++ | Classe II |

Fonte: Sociedade Brasileira de Cefaléia. Recomendações Para o Tratamento Profilático da Migrânea. (<https://sbcefaleia.com.br/images/file%202.pdf>)

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cefaléia, a injeção de toxina botulínica A recebeu a recomendação classe A, para tratamento preventivo na enxaqueca crônica (8).

A toxina botulínica A é uma neurotoxina purificada derivada da bactéria *Clostridium botulinum*, aprovada desde 2011 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso no tratamento profilático da enxaqueca crônica em adultos (8).

Apresenta indicação em bula para enxaquecas crônicas e refratárias com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias (laborativas, sociais, familiares e de lazer) (9).

2. TECNOLOGIA

O erenumabe é o primeiro e único anticorpo monoclonal totalmente humano dirigido contra o complexo receptor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) aprovado para uso em pacientes com enxaqueca (4).

O anticorpo monoclonal interage com o receptor do (CGRP), atuando como um antagonista potente do CGRP. O CGRP pertence à família de peptídeos da calcitonina e é amplamente expresso nos sistemas nervoso periférico e central (10).

Estudos sobre neurobiologia da enxaqueca revelaram que o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), um neuropeptídeo pró-inflamatório e vasodilatador envolvido em alterações periféricas e centrais de sensibilização, desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da enxaqueca (4).

Erenumabe (Pasurta®) deve ser armazenado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) na embalagem original para proteger da luz, não devendo ser agitado ou congelado. Depois de retirado da geladeira, deve ser mantido em temperatura ambiente controlada até 30°C na embalagem original e deve ser utilizado dentro de 14 dias. Não pode ser colocado de volta ao refrigerador assim que o produto tiver atingido a temperatura ambiente (11).

Cada seringa preenchida de Erenumabe (Pasurta®) contém 70 mg de erenumabe em 1 mL de solução injetável. A dose usual é de 70mg uma vez por mês, por via subcutânea no abdome, coxa ou parte superior do braço, podendo chegar a 140mg uma vez por mês, a critério médico. Seu uso não foi avaliado em menores de 18 anos de idade e mulheres grávidas que estejam amamentando ou planejando amamentar (11).

Efeitos adversos comuns incluem sinais e sintomas de dor, vermelhidão, inchaço no local da injeção (reações no local da injeção), constipação, espasmos musculares e coceira. Por ser um medicamento novo, embora com pesquisas indicando eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos (11).

O erenumabe teve seu registro aprovado no Brasil em 25 de março de 2019, com indicação para tratamento profilático de pacientes com pelo menos 4 dias de enxaqueca (migrânea) por mês. Entendendo profilático como uma redução na frequência da enxaqueca e seu impacto (10).

Registro na ANVISA nº:1006811600011 (70 mg) e 1006811600054 (140mg)

Validade do registro:03/2029

Fabricante: NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A

Marcas disponíveis: Pasurta® (12)

2.1-Custo Mensal do Tratamento

Em consulta a Lista de Preços de Medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), atualizada em 02/10/2020, o preço de fábrica (PF) de cada caixa com 1 seringa preenchida de Erenumabe (Pasurta[®]) de 70 mg está no valor de R\$2.306,18 e o preço máximo ao consumidor (PMC) é de R\$3.069,60 no Estado do Rio de Janeiro (ICMS 20%) (13). O custo mensal do tratamento, a partir das doses recomendadas em bula é apresentado no Quadro 1.

Quadro1 – Custo mensal do tratamento com o Erenumabe (Pasurta[®])

| Posologia | Custo (PMC) |
|-------------------------------|--------------------|
| 1 dose do medicamento ao mês | R\$ 3.069,60 |
| 2 doses do medicamento ao mês | R\$ 6.139,20 |

Fonte: Elaboração própria.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

3.1 Pergunta estruturada

Em pacientes adultos, com enxaqueca crônica ou episódica que não respondem ao tratamento padrão, o uso do Erenumabe é eficaz e seguro como tratamento preventivo quando comparado ao placebo?

Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do Relatório (PICO).

| | |
|-----------------------|---|
| População: | Pacientes adultos com enxaqueca crônica ou episódica que não respondem ao tratamento padrão |
| Intervenção | Erenumabe |
| Comparação | Placebo |
| Desfechos | <ul style="list-style-type: none"> - Redução do número de dias com enxaqueca no mês (do inglês monthly migraine days (MMD)) - Incidência de eventos adversos graves - Interrupção do tratamento por eventos adversos |
| Tipo de estudo | Ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas com ou sem metanálise |

Fonte: Elaboração própria.

3.2 – Busca por evidências

Foi realizada uma busca por evidências em 20 de outubro de 2020 nas bases de dados MEDLINE via PubMed, Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). A estratégia de busca para cada base de dados está descrita no Quadro 2.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados comparando o erenumabe com placebo para o tratamento enxaqueca crônica ou episódica em indivíduos sem resposta ao tratamento padrão. O desfecho primário avaliado foi a redução do número de dias com enxaqueca no mês (monthly migraine days - MMD). Nenhuma restrição foi aplicada com base na gravidade da doença ou idioma.

Foram excluídos ensaios clínicos randomizados comparando outro tipo de anticorpo monoclonal humano dirigido contra o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) com placebo e outros medicamentos.

Quadro 2 – Estratégias de busca por base de dados

| Base de dados | Estratégia |
|--|---|
| MEDLINE via PubMed | ((Erenumab[Title/Abstract] OR CGRP[Title/Abstract]) AND (Migraine Disorders[MeSH Terms] OR Migraine Disorders[Title/Abstract] OR chronic migraine[Title/Abstract] OR episodic migraine[Title/Abstract] OR Refractory migraine[Title/Abstract]) AND ("Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Randomized controlled trial"[Title/Abstract] OR "Randomized Clinical Trial"[Title/Abstract] OR "Randomised"[Title/Abstract])) |
| Scientific Eletronic Library Online (SciELO) | (Migraine) AND (Erenumab) |
| Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) | MigraineDisorders AND erenumab OR pasurta in Title Abstract Keyword |

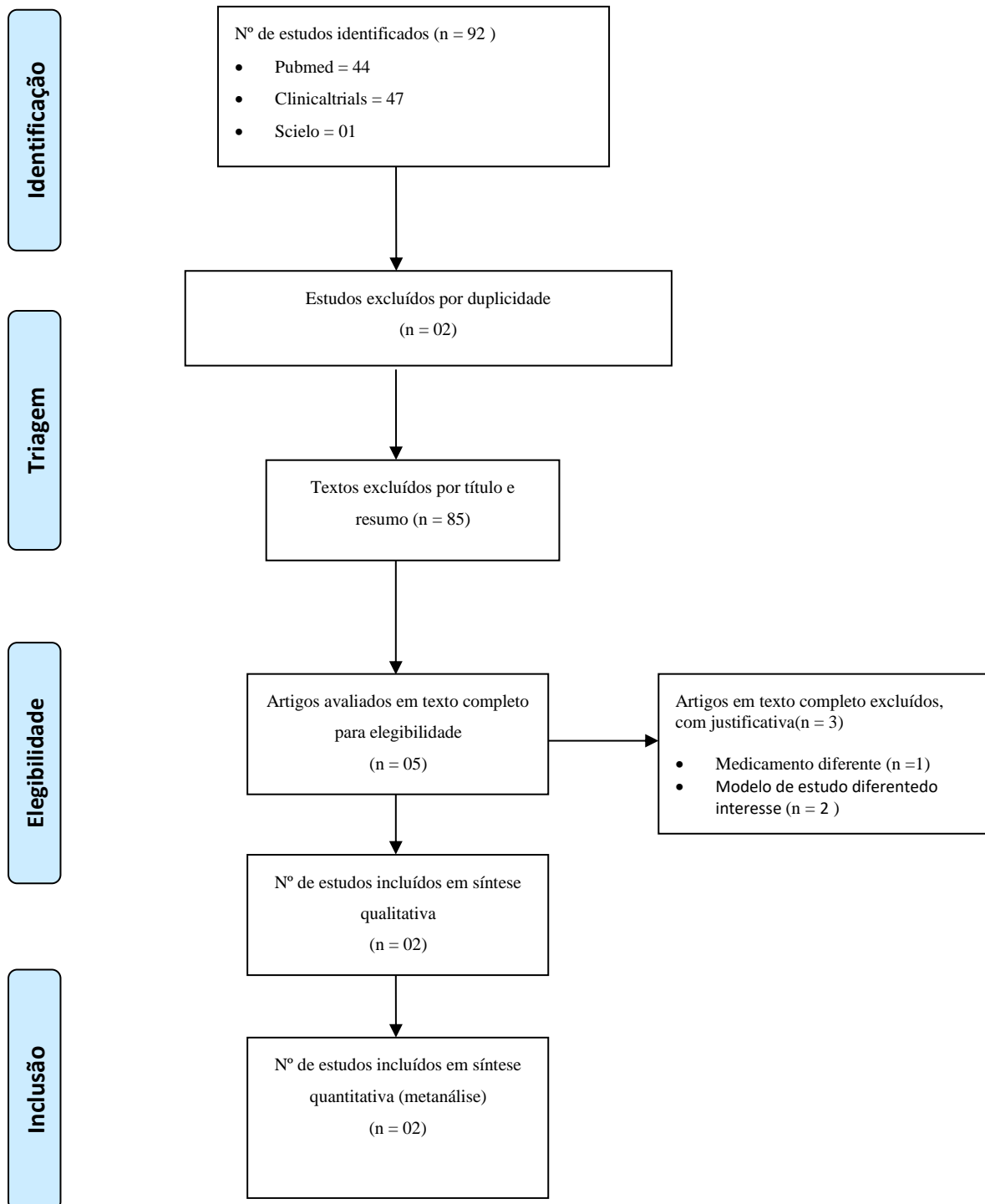
Fonte: Elaboração própria.

4. RESULTADOS

4.1 - Resultados da análise das evidências

A partir das 3 estratégias propostas foram recuperados 92 artigos e o fluxograma de seleção dos estudos encontra-se reproduzido na figura 1. Os estudos incluídos na análise qualitativa encontram-se descritos na tabela 3.

Figura 1 – Fluxo de seleção dos artigos usando as estratégias de busca



Tradução para o idioma português do documento: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponível em: www.prisma-statement.org. Traduzido por: Taís Freire Galvão e Thais de Souza Andrade Pansani; retro-traduzido por: David Harrad

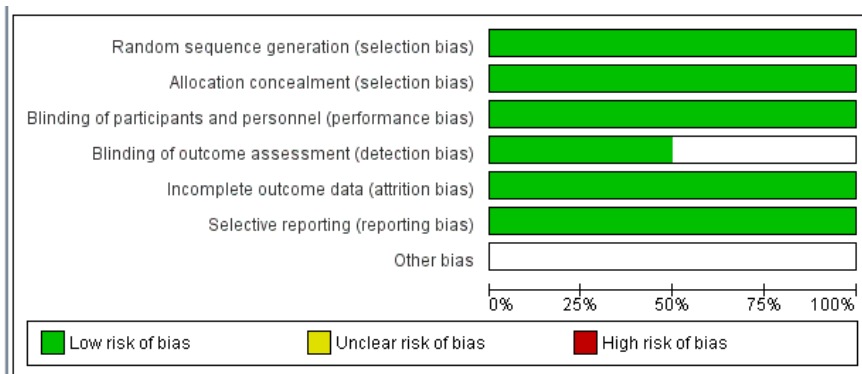
Tabela 3: Estudos incluídos na análise de evidências:

| Autor | Título | Tipo de estudo | População (intervenção/controle) | Intervenção | Resultados |
|----------------------|---|-----------------------|--|------------------------|---|
| Reuter, 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 | ECR | 246 (121/125) | Erenumabe 140mg | Na semana 12, 36 (30%) pacientes no erenumabe tiveram uma redução de 50% ou mais da linha de base no número de dias com enxaqueca no mês, em comparação com 17 (14%) no grupo de placebo. |
| Ashina, 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 | ECR | 667 (70mg: 191 140mg: 190/ Placebo:286) | Erenumabe 70mg e 140mg | As diferenças de tratamento no mês 3 para erenumabe versus placebo foram numericamente maiores em pacientes com falha de 1 ou 2 tratamentos preventivos anteriores do que em pacientes sem falha de tratamento anterior, com as maiores diferenças em pacientes que falharam em 2 medicamentos preventivos anteriores, particularmente para 140 mg. |

Fonte: Elaboração própria.

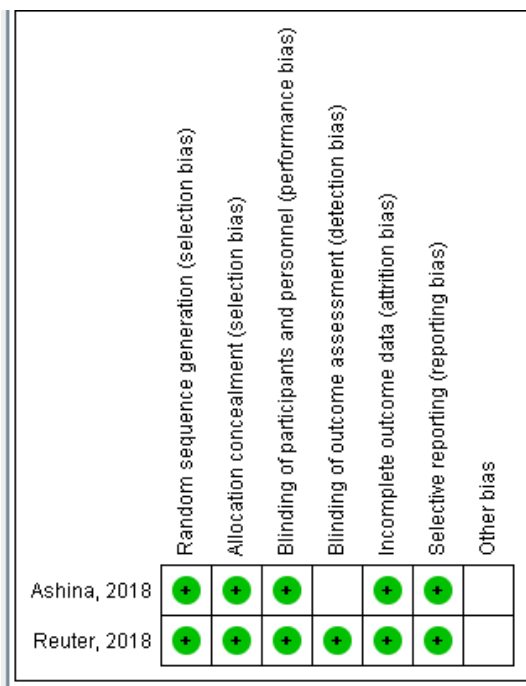
Para avaliar a qualidade metodológica, foi calculado o risco de viés dos estudos incluídos na análise utilizando a ferramenta da Colaboração Cochrane (figuras 2 e 3). O risco de viés foi estimado como baixo.

Figura 2 – Gráfico de risco de viés dos artigos selecionados para avaliação do erenumabe



Fonte: Review manager 5.4

Figura 3 – Sumário de risco de viés dos artigos selecionados para avaliação do erenumabe

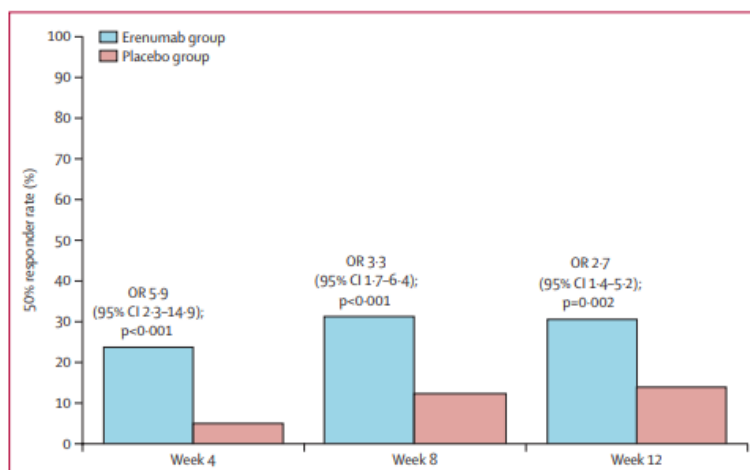


Fonte: Review manager 5.4

Reuter, et al¹⁴

O LIBERTY foi um estudo randomizado duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 59 locais em 16 países da Europa e Austrália durante 12 semanas. Os pacientes elegíveis tinham idade entre 18-65 anos, histórico de enxaqueca episódica com ou sem aura por pelo menos 12 meses que tiveram enxaqueca por uma média de 4-14 dias por mês durante os 3 meses antes da triagem e foram tratados sem sucesso (em termos de eficácia ou tolerabilidade, ou ambos) com dois a quatro tratamentos preventivos. Foram randomizados 121 pacientes para o grupo erenumabe e 125 para o grupo placebo, totalizando 246 pacientes, com idade média de 44,6 anos no grupo erenumabe e 44,2 anos no grupo placebo. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançaram uma redução de 50% ou mais no número de dias com enxaqueca no mês durante as semanas 9-12. Em 12 semanas, 36 (30%) dos 119 pacientes no grupo erenumabe tiveram uma redução de 50% ou mais no número de dias de enxaqueca no mês, em comparação com 17 (14%) de 124 no grupo placebo (OR 2,7 [IC 95% 1,4-5,2]; $p = 0,02$; Figura 4).

Figura 4: Proporção de pacientes com melhora de 50% ou mais no número de dias com enxaqueca no mês nos grupos erenumabe e placebo



Fonte: Reuter et al¹⁴

Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo erenumabe também teve uma redução de 50% ou mais no número de dias com enxaqueca no mês durante as semanas 0-4 e semanas 5-8 (Tabela 4). Em 12 semanas, 14 (12%) pacientes no grupo erenumabe e 5 (4%) no grupo placebo tiveram uma redução de 75% ou mais no número de dias com enxaqueca no mês (OR 3,2 [IC 95% 1 · 1-9 · 0]; $p = 0,025$).

Tabela 4: Taxas de resposta do erenumabe no conjunto de semanas em análise

| | Weeks 1-4 | | | Weeks 5-8 | | | Weeks 9-12 | | |
|---------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|
| | Erenumab group (n=119) | Placebo group (n=124) | OR (95% CI); p value | Erenumab group (n=119) | Placebo group (n=124) | OR (95% CI); p value | Erenumab group (n=119) | Placebo group (n=124) | OR (95% CI); p value |
| ≥50% responder rate | 27 (23%) | 6 (5%) | 5.9 (2.3-14.9); <0.001 | 37 (31%) | 15 (12%) | 3.3 (1.7-6.4); <0.001 | 36 (30%) | 17 (14%) | 2.7 (1.4-5.2); 0.002 |
| ≥75% responder rate | 11 (9%) | 0 | ..* | 9 (8%) | 3 (2%) | 3.3 (0.9-12.3); 0.1 | 14 (12%) | 5 (4%) | 3.2 (1.1-9.0); 0.025 |
| 100% responder rate | 4 (3%) | 0 | ..* | 3 (3%) | 0 | ..* | 7 (6%) | 0 | ..* |

Data are n (%) unless otherwise indicated. Responder rates were reported as recorded in the week of assessment. For statistical analysis, we used the Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for stratification (ie, 4-7 vs 8-14 monthly migraine days at baseline), in which missing data were imputed as non-responders. OR=odds ratio.
*Because there were no responders in the placebo group, the OR could not be calculated.

Fonte: Reuter et al¹⁴

Com relação à segurança e à tolerabilidade, as proporções de pacientes relatando pelo menos um evento adverso e algum evento adverso grave foram semelhantes entre os grupos. O evento adverso emergente do tratamento mais frequente foi dor no local da injeção, que ocorreu em sete (6%) participantes em ambos os grupos.

Ashina, et al¹⁵

Este foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado durante 12 semanas, com grupo paralelo de erenumabe 70mg e 140mg, administrados mensalmente em pacientes adultos com enxaqueca crônica (≥ 15 dias de dor de cabeça/ mês; ≥ 8 dias de enxaqueca / mês).

Foram avaliados eficácia e segurança de erenumabe mensal (70mg ou 140mg) versus placebo no subgrupo de pacientes que falharam anteriormente no(s) tratamento(s) preventivo(s) (≥1 ou ≥2 categorias de medicamentos com falha anterior) e em pacientes que nunca apresentaram falha.

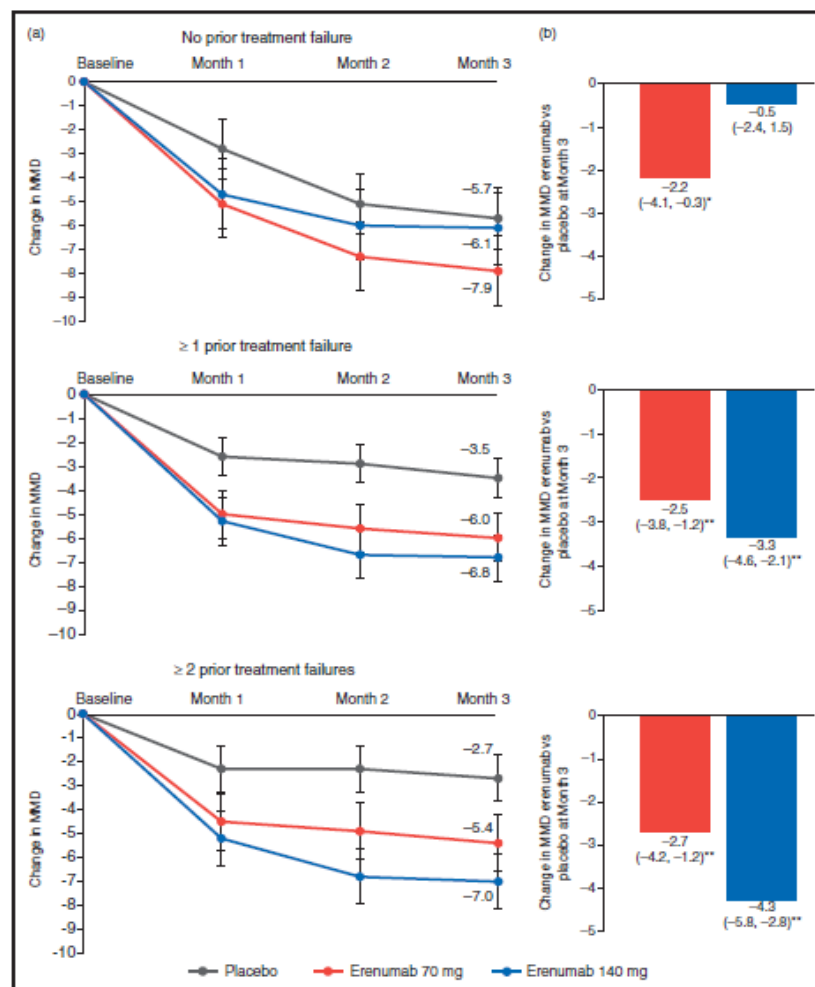
As análises de subgrupos avaliaram a mudança da linha de base em dias/mês de enxaqueca; obtenção de redução ≥ 50% e ≥ 75% nos dias/mês de enxaqueca; e mudança nos dias/mês de utilização de medicamento específico para enxaqueca aguda.

Maiores reduções da linha de base em dias por mês de enxaqueca (MMD do inglês *monthly migraine days*) foram observadas para ambas as doses de erenumabe em comparação com placebo nos subgrupos com falha de tratamento anterior (≥1, ≥2 falhas de medicamentos anteriores; Figura 5 (a) e (b)).

Em geral, as diferenças de tratamento no mês 3 para erenumabe versus placebo foram numericamente maiores em pacientes com falha de ≥ 1 ou ≥ 2 tratamentos preventivos anteriores do que em pacientes sem falha de tratamento anterior, com as maiores diferenças em pacientes que falharam em ≥ 2 medicamentos preventivos anteriores, particularmente para 140 mg (diferença na média dos mínimos quadrados [MMQ] IC 95% erenumabe 70 mg vs. placebo, -2,7 [-4,2, -1,2], $p < 0,001$; e erenumabe 140 mg vs. placebo, -4,3 [-5,8, -2,8], $p < 0,001$) (Figura 5 (b), painel inferior).

A diferença de tratamento foi impulsionada por uma menor resposta ao placebo em pacientes com falha de tratamento anterior. Em pacientes com falha em tratamento anterior, erenumabe 140mg mostrou maior eficácia do que a dose 70mg em ambos os subgrupos (≥ 1 e ≥ 2 falhas de medicamentos anteriores).

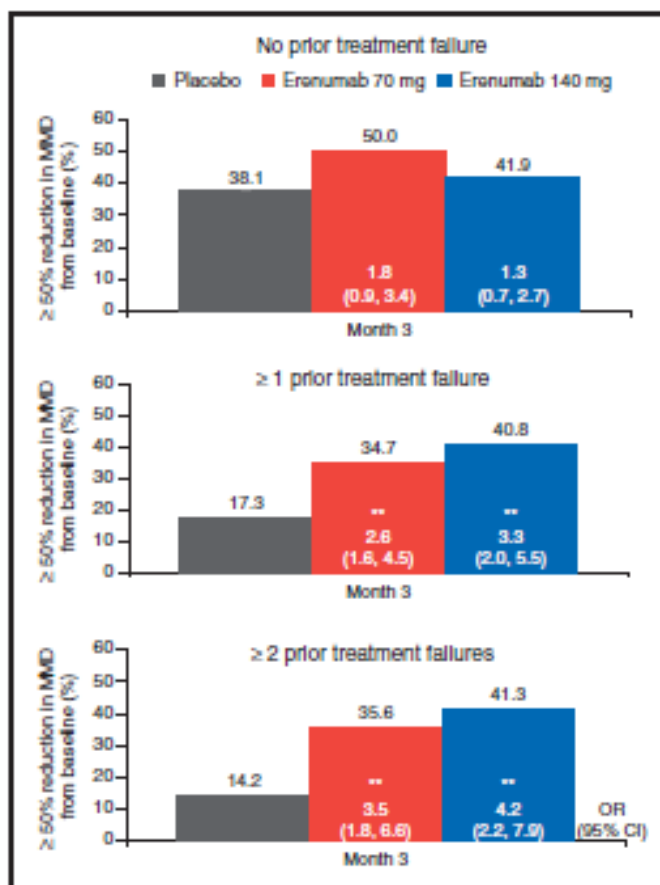
Figura 5: Mudança da linha de base em número de dias com enxaqueca no mês ao longo de 3 meses (a) e mudança ajustada por placebo da linha de base em número de dias com enxaqueca no mês 3 (b).



Fonte: Ashina et al¹⁵

A proporção de pacientes que atingiram 50% de redução da linha de base em MMD foi maior em pacientes tratados com erenumabe 70mg e 140mg em comparação com placebo em todos os subgrupos (0, ≥ 1 e ≥ 2 falhas de medicamentos anteriores; Figura 6). Novamente, uma resposta menor ao placebo foi observada em pacientes com falha anterior do tratamento. Em pacientes com falha de tratamento anterior, erenumabe 140mg mostrou eficácia consistentemente mais alta do que a dose de 70mg em ambos os subgrupos (≥ 1 e ≥ 2 falhas de medicamentos anteriores).

Figura 6: Proporção de pacientes alcançando redução de 50% da linha de base em número de dias com enxaqueca no mês ao longo de 3 meses

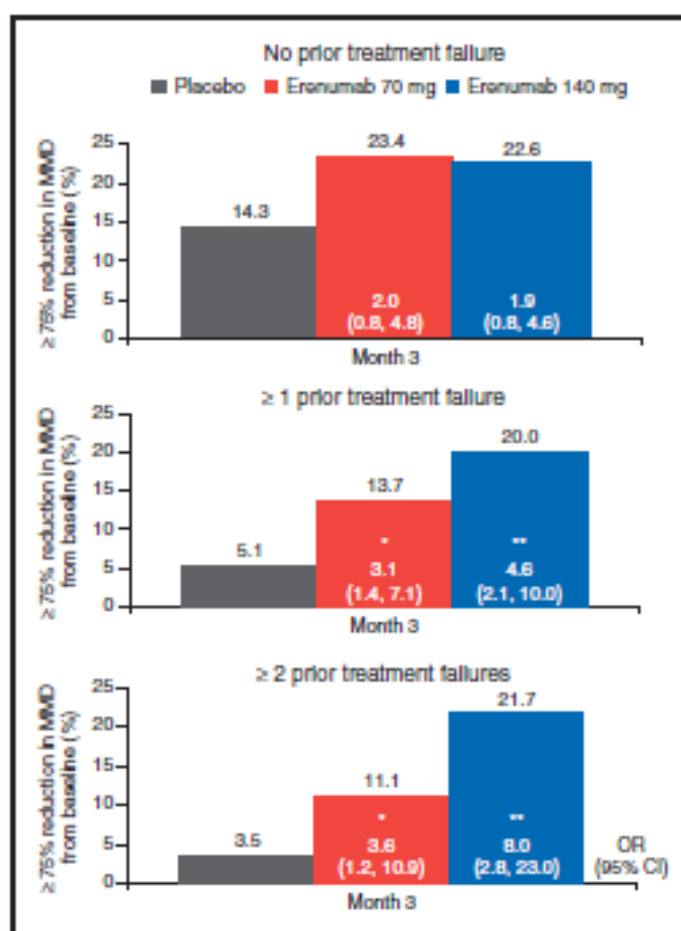


Fonte: Ashina et al¹⁵

A proporção de pacientes que atingiram 75% de redução da linha de base em MMD foi maior em pacientes tratados com erenumabe 70mg e 140mg em comparação com placebo durante 3 meses em todos os subgrupos (0, ≥ 1 e ≥ 2 falhas de medicamentos

anteriores; Figura 7). Uma resposta superior ao placebo foi observada para este desfecho em pacientes sem falha de tratamento anterior em relação aos subgrupos de falha de tratamento. Em pacientes com falha do tratamento, o erenumabe 140mg mostrou eficácia consistentemente mais alta do que 70mg em ambos os subgrupos (≥ 1 e ≥ 2 falhas de medicamentos anteriores).

Figura 7: Proporção de pacientes alcançando redução de 75% da linha de base em número de dias com enxaqueca no mês ao longo de 3 meses



Fonte: Ashina et al¹⁵

É importante ressaltar que o tratamento foi bem tolerado, embora a taxa geral de efeitos adversos tenha sido ligeiramente mais elevada nos subgrupos de pacientes com falha de tratamento preventivo anterior do que no subgrupo sem falha do tratamento. As incidências de efeitos adversos foram semelhantes entre os grupos de placebo e

erenumabe dentro dos subgrupos, e poucos pacientes descontinuaram o estudo devido a efeitos adversos.

4.2 - Interpretação dos resultados

As evidências atualmente disponíveis revelam que o Erenumabe foi clinicamente eficaz para o tratamento profilático da enxaqueca crônica ou episódica em indivíduos sem resposta ao tratamento padrão. No entanto, ainda temos pouco ou nenhum estudo acerca da eficácia e segurança deste medicamento quando comparado com outras tecnologias existentes. Nas buscas por evidências, por exemplo, não foram encontrados artigos de comparação direta entre erenumabe e a toxina botulínica tipo A, medicamento que possui indicação para enxaquecas crônicas e refratárias.

É importante ressaltar ainda que os estudos incluídos possuem duração de 12 semanas, o que revela a inexistência de evidências corroborando a eficácia e ausência de eventos adversos a longo prazo.

5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

No Brasil, ainda não há uma recomendação publicada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) sobre o uso do erenumabe na enxaqueca (16).

O Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) recomenda para tratamento ou profilaxia de enxaquecas o uso do topiramato ou propranolol. Como uma segunda opção de tratamento, é sugerida a amitriptilina, dependendo das preferências do paciente, de qualquer outro problema de saúde e dos possíveis efeitos adversos do medicamento. Mulheres com enxaqueca relacionada à menstruação podem receber frovatriptano ou zolmitriptano para ajudar a prevenir a enxaqueca (17).

O NICE recomenda ainda a toxina botulínica tipo A como possível tratamento para a prevenção da enxaqueca crônica ou episódica quando há uso de pelo menos três diferentes medicamentos na profilaxia sem sucesso (18).

De acordo com o NICE, evidências de ensaios clínicos mostram que o erenumabe 140mg funciona melhor do que os melhores cuidados de suporte para prevenir a enxaqueca crônica em pessoas que fizeram pelo menos 3 tratamentos anteriores.

Erenumabe 70mg também funciona melhor, mas não tão bem quanto o erenumabe 140mg. Para prevenir a enxaqueca episódica, a dosagem de 140mg pode funcionar melhor do que melhores cuidados de suporte, mas a dosagem de 70mg não. Entretanto, há incerteza sobre a eficácia do erenumabe a longo prazo (17).

6. RECOMENDAÇÃO

Com base nestes achados, este parecer é desfavorável à incorporação do erenumabe para o tratamento profilático da enxaqueca crônica ou episódica em indivíduos sem resposta ao tratamento padrão.

7. REFERÊNCIAS

- (1) Sociedade Brasileira de Cefaléia. Junte-se a nós na campanha nacional de combate às cefaleias. [acesso em dezembro/2020]. Disponível em: <<https://sbcefaleia.com.br/noticias.php?id=435>>.
- (2) Peres MFP, Queiroz LP, Rocha-Filho PS, Sarmiento EM, Katsarava Z, Steiner TJ. Migraine: a major debilitating chronic non-communicable disease in Brazil, evidence from two national surveys. *J HeadachePain*. 2019; 20(1): 85.
- (3) Jain S, Yuan H, Spare N, Silberstein SD. Erenumab in the treatment of migraine. *Pain Manag*. 2018 Nov 1;8(6):415-426.
- (4) Lattanzi S, Brigo F, Trinkka E, Vernieri F, Corradetti T, Dobran M et al. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Drugs*. 2019 Mar;79(4):417-431.
- (5) Lambru G, Hill B, Murphy M, Tylova I, Andreou AP. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J HeadachePain*. 2020 Jun 1;21(1):61.
- (6) BRASIL, Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. [homepage na internet]. Protocolos e diretrizes [acesso em outubro/2020]. Disponível em <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>.
- (7) Sociedade Brasileira de Cefaléia. Recomendações para o tratamento profilático da migrânea. *ArqNeuropsiquiatr* 2002;60(1):159-169. Disponível em: <<https://sbcefaleia.com.br/images/file%202.pdf>>.

(8) Kowacs F, Roesler CAP, Piovesan ÉJ, Sarmiento EM, Campos HC, Maciel JA Jr. et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Dor de Cabeça no tratamento da migrânea crônica. *ArqNeuropsiquiatr* 2019;77(7):509-520.

(9) Botox® Toxina Botulínica A Pó congelado a vácuo estéril. [Bula]. Irlanda: Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda. 2019.

(10) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage na internet]. Informações Técnicas/Pasurta (Erenumabe): Novo Registro [acesso em setembro/2019]. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=pasurta-novo-registro&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=5435042&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content>.

(11) Pasurta® Erenumabe 70 mg/mL solução injetável. [Bula]. Brasil: Novartis Biociências S.A.

(12) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage na internet]. Consultas/Medicamentos [acesso em outubro/2020]. Disponível em:<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351490415201761/?substancia=26227>>.

(13) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage na internet]. Lista de Preços de Medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [acesso em outubro/2020]. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/374947/6048620/LISTA_CONFORMIDADE_2020_10_v1.pdf/7b88a38f-1b2f-4768-b589-f62b4beb1762>.

(14) Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, Klatt J. 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. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2280-2287.

(15) Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, Cheng S, Zhang F, Lenz R, Klatt J, Mikol DD. 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 Sep;38(10):1611-1621.

(16) BRASIL, Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. [homepage na internet]. Recomendações sobre as tecnologias avaliadas[acesso em novembro/2020]. Disponível em <http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica>

(17) National Institute for Health and Care Excellence. Management of migraine (with or without aura). NICE Pathways. 2019.

(18) National Institute for Health and Care Excellence. Erenumab for preventing migraine. Appraisal Consultation Document. 2018.