

Dados da UAT

Nº da UAT: 158

Tecnologia em saúde: Fremanezumabe

Indicação de uso: Fremanezumabe é indicado para o tratamento preventivo de enxaqueca em adultos com pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês, refratários a três tratamentos prévios.

Tipo de tecnologia em saúde: Medicamento

Tipo de PAR: Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Procedimento/evento em saúde no Rol: -

No. da DUT: -

Fonte: FORMROL

Resumo Executivo

Contexto:

A enxaqueca é uma condição neurológica primária caracterizada por episódios recorrentes de dor de cabeça unilateral ou bilateral, pulsátil, de intensidade moderada a grave, frequentemente agravada por atividade física rotineira e associada a sintomas como náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. A fisiopatologia da enxaqueca é complexa e envolve mecanismos neurovasculares e neuroinflamatórios, além de alterações na excitabilidade cortical e sensibilização central, o que contribui para a cronicidade e refratariedade ao tratamento em alguns casos.

A classificação atual proposta pela International Headache Society (IHS) divide a enxaqueca em episódica e crônica. A forma episódica é definida pela ocorrência de menos de 15 dias de cefaleia por mês, enquanto a forma crônica caracteriza-se pela presença de cefaleia em 15 ou mais dias por mês, por pelo menos três meses consecutivos, sendo que, em pelo menos oito desses dias, a cefaleia apresenta características típicas da enxaqueca. A transição da forma episódica para a crônica, fenômeno conhecido como cronificação, pode ocorrer em decorrência de fatores como uso excessivo de medicamentos analgésicos, obesidade, transtornos psiquiátricos e exposição prolongada a fatores desencadeantes.

O tratamento preventivo é indicado para pacientes que apresentam crises frequentes, incapacitantes ou refratárias ao tratamento agudo. De acordo com o consenso da Sociedade Brasileira de Cefaleia, as terapias farmacológicas preventivas incluem medicamentos como topiramato e toxina botulínica tipo A, ambos classificados como recomendação de classe A, com evidências robustas de eficácia na redução da frequência e intensidade das crises de enxaqueca crônica. O valproato, a gabapentina e a tizanidina também são opções terapêuticas, embora com recomendação de classe B, devido a evidências menos consistentes.

Terapias não farmacológicas, como acupuntura, biofeedback e mindfulness, também são recomendadas como complementares ao tratamento farmacológico, especialmente em pacientes que apresentam contraindicações ou intolerância aos medicamentos.

No contexto da saúde suplementar, até o momento não há medicamentos disponíveis no Rol.

Tecnologia em saúde:

O fremanezumabe é um medicamento pertencente à classe dos anticorpos monoclonais anti-CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina), desenvolvido especificamente para a prevenção de crises de enxaqueca. Essa classe de medicamentos apresenta ação direcionada e mecanismo específico. O CGRP é um neuropeptídeo amplamente distribuído no sistema nervoso central e periférico, envolvido em múltiplos processos fisiopatológicos relacionados à enxaqueca. Durante as crises, ocorre a liberação de CGRP nos terminais nervosos do sistema trigeminovascular, o que promove vasodilatação, inflamação neurogênica e sensibilização central, contribuindo para a perpetuação da dor e dos sintomas associados à enxaqueca. O fremanezumabe atua bloqueando seletivamente a ligação do CGRP ao seu receptor, interrompendo essa cascata de eventos neurovasculares e reduzindo a frequência, intensidade e duração das crises de enxaqueca. O fremanezumabe, em particular, é administrado por via subcutânea, com esquemas de aplicação mensal ou trimestral.

Indicação proposta pelo PROPONENTE: tratamento profilático em pacientes refratários a pelo menos três tratamentos prévios.

Indicação prevista em bula:

AJOVY® (fremanezumabe) é indicado para o tratamento preventivo de enxaqueca em adultos com pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês. (Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=AJOVY>. Pesquisa em 07/03/25).

O fremanezumabe é um anticorpo monoclonal IgG2a/kappa totalmente humanizado derivado de um precursor murino. O fremanezumabe liga-se potencial e seletivamente ao peptídeo-ligante relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e bloqueia as duas isoformas do CGRP (α -e β -CGRP) da ligação ao receptor CGRP. Embora o mecanismo preciso de ação de como o fremanezumabe previne as crises de enxaqueca seja desconhecido, acredita-se que a prevenção da enxaqueca seja obtida pelo seu efeito na modulação do sistema trigeminal. Foi demonstrado que os níveis de CGRP aumentam significativamente durante a enxaqueca e que retornam ao normal com o alívio da cefaleia. O fremanezumabe é altamente específico para o CGRP e não se liga a membros da família intimamente relacionados (por exemplo, amilina, calcitonina, intermedina e adrenomedulina).

POSOLOGIA E MODO DE USAR:

AJOVY® (fremanezumabe) é uma injeção para administração subcutânea. Há duas opções para posologia e administração:

- 225 mg (1 seringa) uma vez ao mês (administração mensal);

- 675 mg (3 seringas) a cada três meses (administração trimestral), administrada em três injeções subcutâneas consecutivas de 225 mg cada.

Tecnologia alternativa:

Não há alternativa coberta pelo Rol.

Síntese das evidências científicas:

Estudo FOCUS (Ferrari et al., 2019):

Ferrari et al. (2019): o estudo FOCUS foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado em 104 locais em vários países (n=838), que comparou o fremanezumabe com o placebo para pacientes com enxaqueca crônica ou episódica refratários de duas a quatro terapias profiláticas anteriores. O estudo comparou a eficácia e segurança do **fremanezumabe** administrado mensalmente e trimestralmente versus placebo.

Desfechos avaliados:

- Redução dos Dias de Enxaqueca Mensal:

- * Em pacientes com **enxaqueca episódica**, o fremanezumabe mensal resultou em uma redução média de **4,9 dias**, o fremanezumabe trimestral em **4,6 dias**, enquanto o placebo teve uma redução média de apenas **2,5 dias**.

- * Em pacientes com **enxaqueca crônica**, a redução média foi de **5,0 dias** com o fremanezumabe mensal e **4,9 dias** com o fremanezumabe trimestral, comparado a uma redução média de **2,7 dias** com o placebo.

- * O fremanezumabe demonstrou **superioridade** em relação ao placebo na redução de dias com enxaqueca, tanto na dosagem mensal quanto na trimestral.

-Taxa de Resposta (Redução de 50% nos Dias de Enxaqueca):

- * **34%** dos pacientes que receberam fremanezumabe mensal ou trimestral alcançaram uma redução de 50% nos dias de enxaqueca.

- * No grupo placebo, apenas 9% dos pacientes atingiram este desfecho.

- * O fremanezumabe demonstrou superioridade em relação ao placebo no alcance da taxa de resposta, tanto na dosagem mensal quanto na trimestral.

-Alteração no Escore MIDAS (Migraine Disability Assessment Score):

- * A mudança média no escore MIDAS desde o início do tratamento foi de **-7,0** (SE 3,2) para o placebo, **-19,7** (SE 3,3) para o fremanezumabe trimestral e **-24,7** (SE 3,2) para o fremanezumabe mensal.

- * A diferença em relação ao placebo foi **estatisticamente significativa** para ambos os regimes. O fremanezumabe trimestral apresentou uma diferença de **-12,7 pontos** (IC 95%: -19,5 a -6,0; p=0,0002) e o fremanezumabe mensal de **-17,7 pontos** (IC 95%: -24,5 a -11,0; p<0,0001).

- Incidência de Eventos Adversos (EA):

- * Qualquer EA foi relatado por **45,3%** dos pacientes no grupo fremanezumabe mensal, **54,7%** no grupo fremanezumabe trimestral e **48,4%** no grupo placebo.

- * O fremanezumabe na dosagem trimestral apresentou uma **maior incidência de eventos adversos** em

comparação ao placebo e à dosagem mensal.

* A retirada do estudo devido a eventos adversos ocorreu em 1,4% dos pacientes no grupo fremanezumabe mensal, 0,4% no grupo fremanezumabe trimestral e 1,1% no grupo placebo.

* Em relação à descontinuação devido a EAs, o fremanezumabe administrado mensalmente demonstrou ser superior ao fremanezumabe trimestral e ao placebo.

- MSQOL (Migraine-Specific Quality of Life):

* A mudança média no escore MSQOL desde o início do tratamento foi de +6,9 (SE 1,5) para o placebo, +15,7 (SE 1,5) para o fremanezumabe trimestral e +17,5 (SE 1,5) para o fremanezumabe mensal.

* A diferença em relação ao placebo foi estatisticamente significativa para ambos os regimes. O fremanezumabe trimestral apresentou uma diferença de +8,8 pontos (IC 95%: 5,7 a 11,9; $p < 0,0001$) e o fremanezumabe mensal de +10,6 pontos (IC 95%: 7,5 a 13,7; $p < 0,0001$).

Continua em "Observações"

Síntese das informações econômicas:

O proponente realizou uma análise econômica comparando pacientes antes e após a profilaxia da enxaqueca com fremanezumabe, utilizando um modelo de árvore de decisão que incluiu custos do medicamento, atendimentos em pronto socorro, consultas e internações, estimando uma RCEI de R\$ 3.421,77 por procedimento evitado e R\$ 119,96 por crise de enxaqueca evitada. Contudo, a análise apresenta falhas conceituais e metodológicas relevantes, caracterizando-se como uma avaliação de custo por consequência não convencional, com população não alinhada ao FormRol, uso de dados provenientes de estudos com limitações importantes, desfechos divergentes dos ensaios clínicos, incertezas na mensuração dos resultados, inconsistências e falta de transparência na análise de custos, além da ausência de justificativa para o horizonte temporal de 60 meses, o que compromete sua validade e aplicabilidade no contexto da ANS.

A análise de impacto orçamentário foi revisada, estimando-se um impacto incremental de R\$ 21.656.092.651,21 em cinco anos, com média anual de R\$ 4.331.218.530,24, considerando uma população total estimada de 1.979.891 indivíduos no período e mantendo-se a mesma difusão proposta. Concluiu-se que o impacto apresentado pelo proponente estava subestimado devido a erros e inconsistências na estimativa da população elegível e dos custos, especialmente pela utilização de uma prevalência de enxaqueca inferior à evidenciada na literatura. Os ajustes realizados resultaram em um impacto significativamente maior, justificado pela adoção de uma prevalência diagnosticada mais robusta e pela correção do preço do fremanezumabe com a inclusão de impostos (PF + ICMS 18%), não considerados originalmente.

Capacidade instalada:

Existente.

Análise técnica:

Tanto o PROPONENTE quanto os PARECERISTAS não encontraram estudos que respondam plenamente à pergunta de pesquisa estruturada, considerando os comparadores a serem utilizados na prática clínica. Os PARECERISTAS não encontraram estudos que atendessem completamente à pergunta PICOS, estruturada a partir da conversa com o especialista. Para pacientes em refratariedade aos medicamentos anteriores, a comparação ideal é entre a combinação de medicamentos + placebo, ou bloqueio occipital com lidocaína + placebo, ou toxina botulínica + placebo. O ensaio clínico randomizado (ECR) FOCUS apresentava a população-alvo (pacientes refratários a 2 a 4 medicamentos para profilaxia);

É importante salientar que a indicação proposta pelo PROPONENTE é para tratamento profilático em pacientes refratários a pelo menos três tratamentos prévios.

Os dados do ECR FOCUS, comparando o tratamento com fremanezumabe, administrado mensal ou trimestralmente, com um placebo para o manejo da enxaqueca, indicam que ambas as dosagens de fremanezumabe foram mais eficazes que o placebo na redução dos dias de enxaqueca mensal e na obtenção de uma redução de 50% ou mais nos dias de enxaqueca. Adicionalmente, o fremanezumabe levou a melhorias significativas na avaliação da incapacidade causada pela enxaqueca (MIDAS) e na qualidade de vida relacionada à enxaqueca (MSQOL). Também houve uma redução notável nos sintomas associados, como náuseas, fotofobia e fonofobia, com o fremanezumabe. Embora o fremanezumabe tenha mostrado maior incidência de eventos adversos em comparação ao placebo, a descontinuação do estudo devido a eventos adversos foi menor no grupo mensal de fremanezumabe. De modo geral, o regime mensal tendeu a apresentar resultados ligeiramente superiores ao regime trimestral.

Entretanto, no contexto atual, ainda há uma carência de estudos que realizem comparações entre o fremanezumabe e as terapias usuais para o tratamento profilático da enxaqueca crônica ou episódica.

A análise de impacto orçamentário foi revisada, estimando-se um impacto incremental de R\$ 21.656.092.651,21 em cinco anos, com média anual de R\$ 4.331.218.530,24, considerando uma população total estimada de 1.979.891 indivíduos no período e mantendo-se a mesma difusão proposta. Concluiu-se que o impacto apresentado pelo proponente estava subestimado devido a erros e inconsistências na estimativa da população elegível e dos custos, especialmente pela utilização de uma prevalência de enxaqueca inferior à evidenciada na literatura. Os ajustes realizados resultaram em um impacto significativamente maior, justificado pela adoção de uma prevalência diagnosticada mais robusta e pela correção do preço do fremanezumabe com a inclusão de impostos (PF + ICMS 18%), não considerados originalmente.

Proposta técnica:

Não incorporar o fremanezumabe para o tratamento preventivo de enxaqueca em adultos com pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês, refratários a três tratamentos prévios.

Considerações finais:

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do fremanezumabe para o tratamento preventivo de enxaqueca foi baseada em:

Um ensaio clínico randomizado (FOCUS), duplo-cego comparador, que apresentou baixo risco de viés com certeza da evidência XX para todos os desfechos avaliados; e

Em relação aos desfechos de eficácia, o estudo FOCUS evidenciou superioridade do fremanezumabe em relação ao placebo, reduzindo incapacidade e melhorando qualidade de vida em pacientes refratários, tanto na enxaqueca episódica quanto crônica.

Quanto aos desfechos de segurança e sintomas associados, o fremanezumabe apresentou adequado perfil de segurança, com baixas taxas de descontinuação. Houve redução significativa nos sintomas associados (náusea, vômito, fotofobia e fonofobia) em comparação ao placebo.

No contexto atual, ainda há uma carência de estudos que realizem comparações entre o fremanezumabe e as terapias usuais para o tratamento profilático da enxaqueca crônica ou episódica.

Participação Social

Registros dos mecanismos de participação social

Tipo	Número	Data	URL
Audiência pública	57	18/07/25	https://www.youtube.com/watch?v=Cu_j5RjHhso
Reunião técnica	43	26/08/25	https://www.youtube.com/watch?v=Xm7FkrtKRmU
Reunião técnica	41	25/06/25	https://www.youtube.com/watch?v=gIRI8vGY5Dc
Consulta pública	158	10/07/25	https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/158

Recomendação preliminar

RP - Nota Técnica de Recomendação Preliminar

Descrição RP:

Não incorporar o fremanezumabe para o tratamento preventivo de enxaqueca em adultos com pelo menos 4

dias de enxaqueca por mês, refratários a três tratamentos prévios.

Situação da RP, conforme NTRP:

RP- Desfavorável a PAR

Observações:**Motivação:**

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de fremanezumabe para o tratamento preventivo de enxaqueca foi baseada em um ensaio clínico randomizado (FOCUS), duplo-cego, controlado por placebo, que apresentou baixo risco de viés com certeza da evidência moderada para todos os desfechos avaliados.

Fremanezumabe demonstrou superioridade em relação ao placebo no que se refere aos desfechos de eficácia, incluindo redução de dias com enxaqueca, taxa de resposta, melhorias em escores de incapacidade (MIDAS) e qualidade de vida (MSQOL). O estudo indicou baixas taxas de descontinuação de fremanezumabe.

Contudo, deve-se considerar não apenas o curto tempo de seguimento do estudo (12 semanas), como a carência de estudos que realizem comparações entre fremanezumabe e as terapias usuais para o tratamento profilático da enxaqueca crônica ou episódica. Ademais, durante a reunião técnica da Cosaúde, foram apontadas preocupações relativas à frequência de eventos adversos cardiovasculares.

Em relação à avaliação econômica, a tecnologia apresentou razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 3.421,77 por procedimento evitado e de R\$ 119,96 por crise de enxaqueca evitada. Entretanto, trata-se de modelo de custo-efetividade não convencional do tipo "custo por consequência".

O recálculo do impacto orçamentário estimou um incremento aproximado de R\$ 4,3 bilhões a partir da inclusão da tecnologia ao rol. O valor está relacionado principalmente à estimativa de população elegível, próximo a 400 mil pacientes por ano. Ocorre que a estimativa de população-alvo da agência é cerca de 18 vezes superior à estimada pelo proponente, constituindo-se no principal ponto de incerteza em relação à tecnologia. Enquanto o proponente utilizou parâmetro de prevalência de enxaqueca de 0,7% usando como fonte uma base de dados de uma empresa que oferece clube de benefícios, o parecerista utilizou 10,5% com base em estudo epidemiológico robusto.

Espera-se que a etapa de participação social ampliada contribua com subsídios para o esclarecimento das questões de segurança e de dimensionamento da população-alvo acima apontadas.

RP - Deliberação DICOL**Deliberação DICOL quanto à RP:**

RP aprovada, conforme NTRP

RP - Participação Social**Quanto à submissão da RP a mecanismo de participação social:**

A RP foi submetida a mecanismo de participação social. A análise das contribuições não motivou alteração de RP

Recomendação final

RF - Nota Técnica de Recomendação Final**Descrição da RF:**

Não incorporar o fremanezumabe para o tratamento preventivo de enxaqueca em adultos com pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês, refratários a três tratamentos prévios.

Situação da RF, conforme NTRF:

RF- Não acatar a PAR

Observações:**Motivação:**

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de fremanezumabe para o tratamento preventivo de enxaqueca foi baseada em um ensaio clínico randomizado (FOCUS), duplo-cego, controlado por placebo, que apresentou baixo risco de viés com certeza da evidência moderada para todos os desfechos avaliados.

Fremanezumabe demonstrou superioridade em relação ao placebo no que se refere aos desfechos de eficácia, incluindo redução de dias com enxaqueca, taxa de resposta, melhorias em escores de incapacidade (MIDAS) e qualidade de vida (MSQOL).

Contudo, deve-se considerar não apenas o curto tempo de seguimento do estudo (12 semanas), como a carência de estudos que realizem comparações entre fremanezumabe e as terapias usuais para o tratamento profilático da enxaqueca crônica ou episódica. Ademais, o mecanismo de ação do fremanezumabe levanta algumas preocupações quanto à segurança em pacientes com risco cardiovascular aumentado.

Em relação à avaliação econômica, a tecnologia apresentou razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$3.421,77 por procedimento evitado e de R\$119,96 por crise de enxaqueca evitada. Entretanto, trata-se de modelo de custo-efetividade não convencional do tipo "custo por consequência".

O recálculo do impacto orçamentário estimou um incremento médio anual de aproximadamente R\$4,3 bilhões a partir da inclusão da tecnologia ao rol, considerando uma difusão de 20% a 60% em 5 anos. O valor está relacionado principalmente à estimativa de população elegível, próximo a 400 mil pacientes por ano.

A participação social não trouxe elementos que alterassem as conclusões sobre a eficácia e segurança da tecnologia e tampouco outros parâmetros objetivos que pudessem redefinir a população alvo.

RF - Deliberação DICOL**Deliberação DICOL quanto a RF:**

RF aprovada, conforme NTRF

Decisão da DICOL:

Não incorporar nova tecnologia/indicação de uso

Anexos**Deliberações Dicol**

Nome do documento	Nº da Reunião DICOL	Data da Reunião DICOL	Nº Processo SEI	Nº Documento
Nota Técnica nº 27/2025/GCITS/GGR AS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	9ª REUNIÃO ORDINÁRIA DE DIRETORIA COLEGIADA	04/07/25 00:00	3391.0.028167202598	32844472
Nota Técnica nº 35/2025/GCITS/GGR AS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	13ª REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA DE DIRETORIA COLEGIADA	05/09/25 00:00	3391.0.028167202598	33394561

