

## **AJOVY (fremanezumabe) para o tratamento de enxaqueca: Revisão sistemática da literatura**

### **Autores:**

Nome: Marcelo Cunio Fonseca

Filiação: Axiabio Life Science

Contato: [Marcelo.fonseca@axia.bio.br](mailto:Marcelo.fonseca@axia.bio.br)

Nome: Helder Etto

Filiação: Axiabio Life Science

Contato: [helder.etto@axia.bio.br](mailto:helder.etto@axia.bio.br)

Nome: Gabriela Tannus Branco de Araújo

Filiação: Axiabio Life Science

Contato: [gabriela.tannus@axia.bio.br](mailto:gabriela.tannus@axia.bio.br)

São Paulo, 06 de dezembro de 2024

## **CONFLITO DE INTERESSE**

Marcelo Cunio Fonseca: Consultor da empresa contratada Axiabio Life Sciences para o desenvolvimento do dossiê de submissão ao Rol da ANS

Helder Etto: Consultor da empresa contratada Axiabio Life Sciences para o desenvolvimento do dossiê de submissão ao Rol da ANS

Gabriela Tannus Branco de Araujo: Consultor da empresa contratada Axiabio Life Sciences para o desenvolvimento do dossiê de submissão ao Rol da ANS

## Sumário

1.	Introdução .....	5
1.2	Descrição da doença/condição de saúde .....	5
1.3	Aspectos epidemiológicos da doença .....	7
2.	Diagnóstico .....	8
3.	Tratamentos .....	11
3.2	Centros de tratamento especializados no Brasil .....	12
3.3	Prognóstico da doença.....	12
3.4	Gestão farmacológica profilática da enxaqueca: tratamentos disponíveis atualmente .....	16
3.5	Situação atual do tratamento profilático da enxaqueca no Brasil.....	22
3.5	Prevalência da doença no Brasil e características locais dos pacientes candidatos ao tratamento.....	22
3.6	Pacientes com falha ao tratamento anterior .....	24
3.7	Avaliação do impacto da enxaqueca na vida dos pacientes de enxaqueca dos pacientes .....	25
3.8	Como interpretar os resultados dos tratamentos para enxaqueca.....	28
3.9	Tratamentos atualmente disponíveis no Rol da ANS e custos associados para os planos de saúde.....	29
3.10	Dados de vida real sobre a enxaqueca na saúde suplementar .....	29
3.11	Impacto da enxaqueca na produtividade no Brasil.....	30
3.12	Descrição da nova tecnologia .....	32
3.13	Características Farmacológicas .....	33
3.13	Mecanismo de ação .....	33
3.14	Farmacodinâmica.....	33
3.15	Farmacocinética.....	33
3.15.1	Objetivos da revisão sistemática .....	36
4.	Métodos .....	37
4.2	Crerios de elegibilidade .....	37
4.3	Fontes de informação e estratégias de busca .....	38
4.4	Seleção dos estudos.....	43
4.5	Extração de dados .....	43

4.6 Avaliação do risco de viés .....	43
4.7 Síntese dos resultados .....	44
4.8 Avaliação da qualidade da evidência .....	45
5. Resultados .....	53
5.1 Resultados dos estudos dos estudos randomizados .....	57
5.2 Interpretação dos resultados .....	66
6. Discussão.....	67
6.1 Estudos de vida real com Fremanezumabe .....	70
6.2 Avaliação de agências estrangeiras de ATS .....	72
7. Conclusão .....	73
8. Referências .....	75

## Figuras

Figura 1. Incapacidade gerada pela enxaqueca.....	15
Figura 2. Dados locais de custos associados aos pacientes com diagnóstico de enxaqueca nos planos de saúde.....	29
Figura 3. Avaliação dos estudos sobre cada item de “Risco de viés” .....	44

## Tabelas

Tabela 1. Descrição dos aspectos da enxaqueca com e sem aura.....	10
Tabela 2. Medicamentos para enxaqueca crônica. ....	17
Tabela 3. Questionário MIDAS <sup>61</sup> - As respostas às perguntas abaixo devem considerar todas as dores de cabeça nos últimos 3 meses.....	26
Tabela 4 Questionário HIT-6 <sup>62</sup> – Teste de impacto da dor de cabeça .....	27

## 1. Introdução

### 1.2 Descrição da doença/condição de saúde

A enxaqueca é uma doença neurológica, genética e crônica cuja principal característica é a dor de cabeça latejante, em um ou nos dois lados da cabeça<sup>1</sup>. Dentre as cefaleias, a migrânea ou enxaqueca é uma patologia muito prevalente que afeta cerca de 12% da população mundial adulta e, no Brasil, alcança a marca de 15,2% dos indivíduos adultos<sup>2-5</sup>. É classificada pelo *Global Burden of Diseases* como a segunda patologia mais incapacitante em todo o mundo, sendo ainda a principal causa de incapacidade entre indivíduos de 15-49 anos<sup>4</sup>. A enxaqueca pode estar associada à morbidade significativa e a impacto negativo considerável na qualidade de vida.<sup>6</sup> Alguns pacientes são elegíveis ao tratamento das crises de enxaqueca com analgésicos comuns; entretanto, devido à frequência, gravidade e comprometimento da qualidade de vida, para alguns indivíduos torna-se necessário o tratamento preventivo com o objetivo de reduzir a frequência das crises, a necessidade de utilização de medicamentos para alívio da dor, impactando positivamente a qualidade de vida.

As classes de medicamentos como os antagonistas dos canais de cálcio, antidepressivos, antiepiléticos e anti-hipertensivos, desenvolvidos primariamente para outras indicações, são indicados como tratamentos profiláticos da enxaqueca com base em estudos clínicos.<sup>7-10</sup>. No entanto, a eficácia destes medicamentos é na maior parte das vezes insuficiente além de existir uma latência entre o início do tratamento medicamentoso e a percepção de seu efeito clínico esperado. O paciente também está exposto a uma série de reações adversas importantes, o que limita o uso das classes terapêuticas medicamentosas supracitadas. Além disso, os pacientes com enxaqueca parecem ser mais sensíveis à reações adversas do que os pacientes que sofrem de outras patologias.<sup>11</sup>

Os eventos adversos e a baixa adesão ao tratamento são os principais motivos que levam à interrupção do uso dessas classes terapêuticas. Isto é frequentemente observado durante o uso dos tratamentos inespecíficos atualmente disponíveis<sup>12-14</sup>. A adesão é fator essencial a ser observado no tratamento profilático da enxaqueca a fim de se alcançar a eficácia esperada. Contudo, apenas 20% dos pacientes permanecem em uso dos medicamentos inespecíficos prescritos após 1 ano de seguimento.<sup>15</sup>

O ICHD-3 (Terceira edição sobre a Classificação Internacional das Cefaleias/ *The third edition of the International Classification of Headaches Disorders*) foi publicado em 2018<sup>16</sup>, exatamente 30 anos após a primeira edição da Classificação Internacional das Cefaleias, ICHD-I. Esta primeira versão foi baseada principalmente nas opiniões de especialistas, e mesmo assim se demonstrou amplamente válida. O ICHD-3 é resultado de evidências científicas consistentes que desempenham um papel fundamental nas classificações estabelecidas das cefaleias. Além disso, é corroborado pela comunidade médica na prática clínica (evidência de mundo real).<sup>17</sup>

O ICHD-3 classifica as cefaleias em três grupos:

Grupo 1: Compreende as principais dores de cabeça, consideradas como primárias, cujos mecanismos são eminentemente neuroquímicos. Em outras palavras, a tendência de se desenvolver crises de dor de cabeça é o próprio distúrbio.

Grupo 2: As dores de cabeça secundárias, causadas por algum distúrbio subjacente e lesões estruturais intracranianas.

Grupo 3: Inclui as neuropatias cranianas dolorosas, outras dores faciais e a cefaleia inespecífica.<sup>16</sup>

Segundo ICHD-3, a enxaqueca pertence ao grupo das cefaleias primárias, sendo estimado que até 5% dos pacientes com enxaqueca atendam aos critérios para a forma crônica da doença. Pelos critérios da ICHD-3, a enxaqueca crônica é caracterizada principalmente pela quantidade de dias de cefaleia por mês, que neste caso se apresenta em 15 dias ou mais. Denomina-se episódica quando ocorrem até 14 dias por mês<sup>18</sup>.

Desde a publicação do último relatório do *Global Burden of Diseases* da Organização Mundial da Saúde, a enxaqueca foi classificada como a segunda maior causa de incapacidade entre todas as doenças, atrás apenas dos transtornos mentais, liderados pela depressão<sup>16</sup>. No período de um ano, 25% dos pacientes com enxaqueca crônica retornam a ter a forma episódica da doença e outros 40% oscilam entre as formas episódica e crônica. Assim, a automedicação é bastante comum sendo realizada por aproximadamente 50%

dos indivíduos que apresentam algum tipo de dor de cabeça. Acredita-se que o uso excessivo de drogas sintomáticas funcione como gatilho para dor de cabeça em indivíduos previamente afetados por uma dor de cabeça primária.<sup>2</sup>

### **1.3 Aspectos epidemiológicos da doença**

Em estudos europeus, a prevalência relatada de enxaqueca em um ano varia de 4,6% registrado na Itália a 33,8% na Noruega, sendo a forma crônica da enxaqueca menos prevalente que a enxaqueca episódica. Por exemplo, a prevalência da forma episódica foi de 9,3%, em comparação com apenas 0,5% da forma crônica na Noruega.<sup>19</sup>

Estima-se que a subpopulação de pacientes com enxaqueca que se encontra em tratamento preventivo de enxaqueca e que tenham tentado duas ou mais alternativas terapêuticas é de aproximadamente 2%.<sup>20-23</sup>

A enxaqueca é mais prevalente durante os anos mais produtivos da vida adulta, ou seja, de 25 a 55 anos, quando as pessoas têm maior probabilidade de ter um emprego em período integral e acesso a educação<sup>18,19</sup> (**Figura 1**). A enxaqueca é três vezes mais prevalente em mulheres do que em homens e a possibilidade de a menstruação ser um dos gatilhos da enxaqueca pode explicar este dado. A prevalência de enxaqueca antes da puberdade é constante, independentemente do gênero<sup>24</sup>, no entanto, após a menarca, é maior nas mulheres do que nos homens, diminuindo, posteriormente, após a menopausa.<sup>25</sup>

Gênero e idade não são os únicos fatores que influenciam a prevalência da enxaqueca em uma população. Estudos europeus relataram uma variedade de outros fatores que contribuem para distúrbios da dor de cabeça, como a enxaqueca, incluindo o consumo de álcool, baixo nível social, as dificuldades financeiras e estresse.<sup>26,27</sup>

Em pacientes com enxaqueca foram estabelecidos alguns fatores que aumentam a probabilidade de crises. Em estudos populacionais e clínicos foram relatados que fatores como obesidade ou índice de massa corporal (IMC), consumo excessivo de cafeína, histórico de dores de cabeça frequentes (mais de 1 por semana) e uso excessivo de certos medicamentos aumentam o risco de pacientes terem quadros de enxaqueca com mais frequência, potencialmente progredindo de crises episódicas para sua forma crônica.<sup>7,23,28</sup>

No Brasil, a prevalência anual da enxaqueca é de 15.8%, acometendo cerca de 22% das mulheres e 9% dos homens, com pico de prevalência entre 30 e 50 anos. A enxaqueca sem aura (75% dos casos) é mais frequente que com aura (25% dos casos).<sup>27</sup>

## **2. Diagnóstico**

A enxaqueca é uma doença neurológica incapacitante, caracterizada por crises recorrentes de dores de cabeça com duração entre 4 e 72 horas.<sup>17</sup> As crises de enxaqueca são caracterizadas por dor latejante, normalmente em um lado da cabeça, de intensidade moderada ou severa, intensificada pela atividade física rotineira. Além disso, são frequentemente associadas a náusea, vômito e sensibilidade à luz (fotofobia) e som (fonofobia).<sup>17</sup> A enxaqueca é um dos três mais comuns distúrbios de dor de cabeça nos cuidados primários.<sup>29</sup>

A enxaqueca pode ser diagnosticada pela história clínica após a exclusão de graves distúrbios secundários de dor de cabeça, como um tumor intracraniano; um diário de dor de cabeça mantido por um período de semanas pode ser usado para estabelecer o padrão da dor de cabeça e seus sintomas associados<sup>17</sup>. Existem dois subtipos principais de enxaqueca, com ou sem aura. O tipo com aura é menos frequente, sendo caracterizado por sintomas neurológicos focais transitórios, por exemplo, sintomas de fala e/ou linguagem, com minutos de duração (> 5-60).<sup>29</sup> Estes sintomas neurológicos geralmente precedem, ou às vezes acompanham a dor de cabeça.<sup>30</sup>

Conforme já nos referimos brevemente o tipo de enxaqueca também pode ser diagnosticado com base no número mensal de dias de dor de cabeça e enxaqueca vividos por um paciente. Os pacientes podem ser diagnosticados com enxaqueca crônica (EC), conforme definido na terceira edição da Classificação Internacional de Distúrbios da Dor de Cabeça (ICHD-3 )<sup>17</sup>, ou com enxaqueca episódica (EE)<sup>18</sup>:

Enxaqueca crônica (EC): dor de cabeça que ocorre em 15 ou mais dias por mês, pelo menos 8 dos quais apresentam características de dor de cabeça da enxaqueca por mais de 3 meses.<sup>17</sup>

Enxaqueca episódica (EE): dor de cabeça que ocorre em menos de 15 dias por mês.<sup>18</sup>



Os critérios para diagnóstico da enxaqueca, segundo o ICHD-3, podem ser detalhados nos aspectos descritos na Tabela 1.<sup>17</sup>

**Tabela 1. Descrição dos aspectos da enxaqueca com e sem aura**

Enxaqueca sem aura	Enxaqueca com aura
A. Pelo menos cinco crises que cumprem os critérios B e D	A. Pelo menos duas crises que cumprem os critérios B e C
B. Crises de dor de cabeça com duração de 4 a 72 horas (não tratados ou tratados sem sucesso)	B. Um ou mais dos seguintes sintomas de aura totalmente reversível:  1. Visual  2. Sensorial  3. Fala e / ou linguagem  4. Motor  5. Tronco cerebral
C. A dor de cabeça tem pelo menos duas das quatro características a seguir:  1. Localização unilateral;  2. Qualidade pulsante;  3. Intensidade de dor moderada ou intensa;  4. Agravamento ou evitamento da atividade física de rotina (por exemplo, caminhar ou subir escadas).	C. Pelo menos duas das quatro características a seguir:  1. Pelo menos um sintoma da aura se espalha gradualmente por pelo menos 5 minutos e / ou dois ou mais sintomas ocorrem sucessivamente;  2. Cada sintoma individual da aura dura entre 5 e 60 minutos;  3. Pelo menos um sintoma da aura é unilateral;  4. A aura é acompanhada, ou seguida dentro de 60 minutos, por dor de cabeça.
D. Durante dor de cabeça, pelo menos um dos seguintes:  1. Náusea e / ou vômito	D. Não é mais bem explicado por outro diagnóstico da ICHD-3

2. Fotofobia e fonofobia	
E. Não é mais bem explicado por outro diagnóstico da ICHD-3	

A. Dor de cabeça (tipo enxaqueca ou tipo tensão) em $\geq 15$ dias por mês por mais de 3 meses e preenchendo os critérios B e C
B. Ocorrendo em um paciente que teve $\geq 5$ crises cumprindo os critérios B-D para enxaqueca sem aura e / ou critérios B e C para enxaqueca com aura
C. Em $\geq 8$ dias por mês por mais de 3 meses, cumprindo um dos seguintes procedimentos: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Critérios C e D para enxaqueca sem aura</li> <li>2. Critérios B e C para enxaqueca com aura</li> <li>3. Acredita-se que o paciente tenha enxaqueca no início e aliviado por um triptano ou derivado de ergotamina</li> </ol>
D. Não é mais bem explicado por outro diagnóstico da ICHD-3

\*Enxaqueca crônica sendo definida como dor de cabeça que ocorre em 15 ou mais dias por mês por mais de 3 meses, que, em pelo menos 8 dias por mês, apresente as características da enxaqueca.<sup>16</sup>

### 3. Tratamentos

Tratamentos agudos ou preventivos são as classificações tradicionais da terapia farmacológica da enxaqueca. O tratamento agudo destina-se a reverter crises já iniciadas, atenuar a incapacidade e aliviar a dor e os sintomas associados à enxaqueca. Em indivíduos com uma frequência maior de crises de enxaqueca, são implementadas intervenções preventivas para mitigar a gravidade e a frequência dos ataques previstos.<sup>31</sup>

### **3.1 Tratamentos atualmente disponíveis no Rol da ANS**

Atualmente não há cobertura, por parte das operadoras de saúde, para nenhuma terapia para tratamento preventivo da migração. A cobertura ofertada para a repercussão da enxaqueca, como para qualquer outra doença crônica são relacionados a consultas médicas, atendimentos em pronto-socorro e internações hospitalares.

### **3.2 Centros de tratamento especializados no Brasil**

Não existem no Brasil centros especializados exclusivos para o tratamento de enxaqueca. No entanto, várias instituições de saúde, tanto públicas quanto privadas, possuem serviços ambulatoriais focadas no tratamento da enxaqueca.

### **3.3 Prognóstico da doença**

A enxaqueca é uma condição de saúde que se não acompanhada e tratada de forma adequada pode afetar a vida do paciente de diferentes maneiras, trazendo prejuízos que vão desde questões emocionais como depressão, má qualidade de vida até em questões práticas como prejuízos no desempenho de atividades como trabalho.

O impacto da enxaqueca na qualidade de vida dos pacientes com enxaqueca foi estudado utilizando-se diversas ferramentas. Dentre estas há um estudo aplicando o EuroQol EQ-5D, uma ferramenta genérica que mede a Qualidade de vida relacionada à saúde em cinco dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor / desconforto e ansiedade / depressão. Os escores podem ser apresentados como um perfil de saúde ou podem ser convertidos em um único índice (utilidade), refletindo a preferência do paciente em comparação com outros perfis de saúde.<sup>32</sup> A utilidade de zero representa 'morte' e 1 representa 'saúde completa'. Mas 0 não é necessariamente o limite inferior da escala admitindo-se valores negativos que representam estados de saúde nos quais até mesmo a morte é preferível.<sup>33</sup> Em uma análise transversal, os participantes com enxaqueca relataram escores de utilidade de saúde EQ-5D significativamente mais baixos do que os controles sem enxaqueca.<sup>34</sup> A diferença entre pacientes com enxaqueca e controles excedeu o índice no qual a diferença clínica é considerada minimamente importante.<sup>35</sup>

As crises de enxaqueca são dolorosas e geralmente duram entre 4 e 72 horas. Um estudo espanhol constatou que 44,2% dos pacientes com enxaqueca estimou que os episódios duravam entre 8 e 24 horas; uma proporção menor 8,3% dos pacientes tinham crises de enxaqueca com duração superior a dois dias.<sup>36</sup> Em uma pesquisa observacional transversal internacional que incluiu dados do Reino Unido, França, Alemanha, Itália e Espanha, a duração das dores de cabeça foi significativamente maior, com e sem medicação, nos participantes com enxaqueca crônica em comparação aos com crises episódicas:

- Com medicamento: enxaqueca episódica = 12,8 horas; enxaqueca crônica = 24,1 horas [p <0,0001])
- Sem medicamento: enxaqueca episódica = 38,8 horas; enxaqueca crônica = 65,1 horas [p <0,0001])

A pesquisa também relatou que outros sintomas associados à enxaqueca, como a náusea, são mais prevalentes em pacientes com enxaqueca crônica. Além de sentir dores de cabeça com maior frequência, os pacientes com EC também experimentaram dor mais intensa durante estas crises.<sup>37</sup>

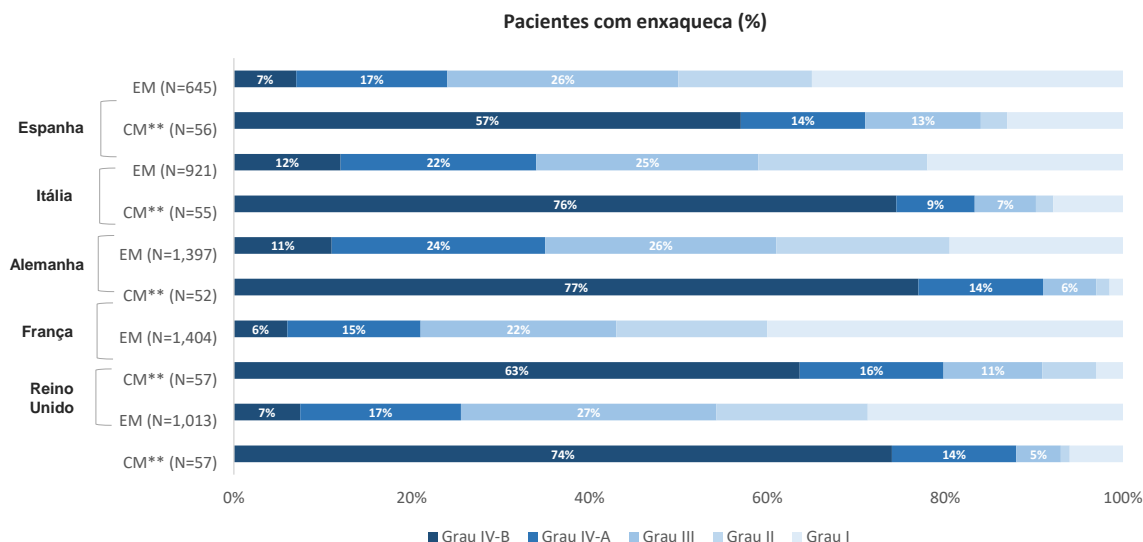
Outro estudo do Reino Unido avaliou o impacto da gravidade da dor da enxaqueca no estado de saúde de um paciente usando o questionário EuroQol EQ-5D. Além da diminuição significativa da qualidade de vida relacionada à saúde em comparação com os controles sem enxaqueca<sup>34</sup>, os pacientes com enxaqueca também relatam valores de utilidade significativamente mais baixos para os níveis mais graves de suas crises de enxaqueca (p <0,0001). Em particular, a enxaqueca grave teve a menor utilidade (-0,2), o que significa que os pacientes classificaram a morte como um estado preferível em comparação com a enxaqueca grave.<sup>33</sup>

A incapacidade imposta a pacientes com enxaqueca episódica e enxaqueca crônica devido aos sintomas associados ao seu distúrbio pode, geralmente, ser quantificada usando o questionário de Avaliação da Incapacidade da Enxaqueca (MIDAS). O questionário, que é autoadministrado, avalia a incapacidade relacionada à dor de cabeça em três domínios da vida diária de um indivíduo: trabalho escolar / emprego remunerado, trabalho doméstico ou

tarefas domésticas e atividades não relacionadas ao trabalho (família, social e lazer). Com base no resultado do questionário, a incapacidade pode ser categorizada de Grau I (pouca ou nenhuma incapacidade) até Grau IV-B (incapacidade muito grave).<sup>38</sup>

Conforme demonstrado na **Figura 1**, a incapacidade grave e muito grave foi amplamente relatada por indivíduos com enxaqueca crônica (o nível mais baixo sendo 71,4% [relatado na Espanha] e o mais alto 90,4% [Alemanha]) e por aqueles com enxaqueca episódica (variando de 20,4 %, relatado na França para 34,6% na Alemanha).<sup>38</sup> Entre os adultos com enxaqueca recrutados em um centro italiano de cefaleia, a maioria dos dias com incapacidade foi atribuída a atividades não relacionadas ao trabalho (20,1 dias vs. 8 dias para atividades remuneradas).<sup>39</sup>

**Figura 1. Incapacidade gerada pela enxaqueca**



Níveis de incapacidade relatados por pacientes com enxaqueca (EM e CM), conforme medido por MIDAS.

Grau I (0-5, pouca ou nenhuma incapacidade), Grau II (6-10, incapacidade leve), Grau III (11-20, incapacidade moderada), Grau IV-A (21-40, incapacidade grave) e Grau IV-B (41-270, incapacidade muito grave); \*\*p<0,001 CM vs EM para todas as comparações.

Pesquisa transversal baseada na web (N=5.657)

Período de coleta de dados: fevereiro-abril de 2009

Internacional (Reino Unido, França, Alemanha, Itália, Espanha)

O impacto na capacidade funcional de uma pessoa e na qualidade de vida relacionada à saúde devido a enxaqueca não se limita aos dias com crises. O projeto Eurolight, uma pesquisa transversal realizada em 10 países europeus (incluindo Reino Unido, França, Alemanha, Itália e Espanha), investigou a carga interictal (ou seja, período entre as crises) de enxaqueca. Ao considerar seu último dia sem dor de cabeça, os pacientes foram perguntados se, naquele dia, estavam preocupados ou ansiosos com o próximo episódio de dor de cabeça, se havia atividades que eles não puderam fazer ou não realizaram porque queriam evitar a dor de cabeça, ou se eles não se sentiram completamente livres de todos os sintomas relacionados à dor de cabeça. Cerca de 70% dos pacientes responderam “sim” a pelo menos uma dessas questões.<sup>29</sup>

Depressão e ansiedade são comorbidades comuns em pacientes com enxaqueca. Em um estudo prospectivo de pacientes com enxaqueca, 67% da coorte experimentou ansiedade e mais de um terço dos pacientes (39%) relataram ansiedade e depressão.<sup>40</sup> Estudos populacionais europeus demonstraram que depressão e / ou ansiedade ocorrem 2 a 3 vezes mais frequentemente entre pacientes com enxaqueca do que na população geral.<sup>41</sup> Em comparação com controles sem enxaqueca, a proporção de pacientes com evidência

de depressão foi significativamente maior entre aqueles com forma episódica de enxaqueca (2% vs. 12,4%, respectivamente,  $p = 0,0009$ ),<sup>42</sup> sendo que nos pacientes com sua forma crônica a prevalência da depressão foi ainda maior.<sup>7</sup>

A carga associada à enxaqueca devido a seus sintomas associados e a de qualquer comorbidade relacionada comprometem o dia a dia dos pacientes. Uma pesquisa com 850 pacientes com enxaqueca no Reino Unido estimou que quase 1 em cada 5 indivíduos havia perdido o emprego devido à enxaqueca<sup>43</sup>; também foi relatado que o desemprego e a aposentadoria são mais comuns em indivíduos com enxaqueca.<sup>43</sup> Ao se isolar o ônus da enxaqueca ao local de trabalho cerca de 14% dos pacientes com enxaqueca e 30% daqueles com utilização excessiva de medicamentos consideravam que sua condição não era compreendida por seus empregadores e colegas.<sup>44</sup>

A alta prevalência de enxaqueca em idade ativa causa prejuízos significativos na produtividade em termos de absenteísmo, presenteísmo. É necessário considerar e incorporar as perdas socioeconômicas para avaliar plenamente o peso de uma doença para uma sociedade. Um estudo realizado por Seddik 2020<sup>45</sup> mostra que o dia de trabalho perdido é um componente importante no impacto da enxaqueca, cerca de 42,8% da carga anual total, estimada de €100,4 mil milhões de euros, na Alemanha devem-se aos dias de trabalho perdidos. A enxaqueca não afeta apenas os pacientes do ponto de vista da perda de produtividade, mas também prejudica o potencial da sociedade para uma maior prosperidade.<sup>45</sup>

### **3.4 Gestão farmacológica profilática da enxaqueca: tratamentos disponíveis atualmente**

Segundo o Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaleia<sup>46</sup>, para o manejo profilático da Migrânea Crônica, estão indicados para o tratamento profilático da enxaqueca crônica os medicamentos apresentados na tabela 2.



**Tabela 2. Medicamentos para enxaqueca crônica.**

Medicamento	Evidência	Recomendação	Dose (mg/dia)
<b>Neuromoduladores</b>			
Topiramato	I	A	50-200
Valproato	II	B	500-2000
Gabapentina	II	B	900-1800
Pregabalina	III	C	125-450
Zonizamida	III	C	50-200
<b>Betabloqueadores</b>			
Atenolol	III	C	50-200
<b>Tricíclicos/antidepressivos</b>			
Amitriptilina	II	C	50-100
<b>Bloqueadores do canal de cálcio</b>			
Flunarizina	III	C	10
<b>Outros</b>			
Tinazidina	II	B	2-24

Adaptado de: Kowacs F et. Al 2019<sup>46</sup>

Os medicamentos incluídos nesta tabela foram avaliados em ensaios clínicos randomizados (ECR) com critérios de inclusão bem definidos, duplo-cego ou aberto, envolvendo enxaqueca crônica. Ensaios não controlados ou de baixa qualidade, com pequenas amostras e / ou publicados em periódicos considerados não confiáveis (“periódicos predatórios”) foram descartados.

Dentre os medicamentos listados, o topiramato foi o único que apresentou evidência de classe I e recomendação de nível A para tratamento preventivo na enxaqueca crônica. O topiramato (50 mg / dia) causou uma redução significativa na frequência da dor de cabeça sendo considerado como seguro e eficaz em pacientes com enxaqueca crônica, com ou sem uso concomitante de outros medicamentos.<sup>46</sup>

Todavia o topiramato tem um extenso rol de reações adversas. Estudos controlados por placebo investigaram os benefícios de diferentes doses de topiramato como tratamento preventivo para enxaqueca, sendo que seus resultados mostraram sua melhor eficácia com a utilização de doses mais altas do medicamento.<sup>47</sup> As taxas de eficácia do topiramato são comparáveis ao propranolol e metoprolol (betabloqueadores) e flunarizina (bloqueador do canal cálcio).<sup>48</sup> Distúrbios comportamentais e cognitivos, comprometimento da visão e o formigamento nas mãos e pés também fazem parte do rol de reações adversas com o uso de topiramato.<sup>49</sup> Para lidar com essas limitações a titulação de dose deve ser feita gradualmente (etapas de 25 mg por semana).<sup>50</sup> Desta forma, os pacientes que usam topiramato para evitar crises de enxaqueca podem passar meses sem experimentar nenhum benefício com este medicamento de uso diário e, por isso mesmo, são orientados a verificar o efeito após 2 a 3 meses.

A toxina onabotulínica A é uma neurotoxina purificada derivada da bactéria *Clostridium botulinum*. Está aprovada desde 2011 pela Anvisa para uso no tratamento profilático da enxaqueca crônica em adultos. Essa aprovação foi baseada na análise conjunta de dois grandes ensaios clínicos duplo-cegos (PREEMPT 1 e 2), que demonstraram redução significativa nos dias de dor de cabeça e melhora na qualidade de vida dos pacientes durante o período do estudo.<sup>51</sup>

Conforme verificado em estudos pré-clínicos e clínicos se presume que o mecanismo de dessensibilização da cefaleia crônica é o bloqueio de sinais periféricos para o sistema nervoso central, o que inibe e reverte a sensibilização central. A toxina onabotulínica A bloqueia a liberação de neurotransmissores associados com a origem da dor.<sup>44</sup>

Estudos prospectivos abertos de longo prazo e observacionais realizados em diferentes centros, de acordo com o mesmo paradigma de injeção, corroboram a eficácia, tolerabilidade e segurança da toxina onabotulínica A. Não há consenso na literatura sobre

o número de ciclos de toxina onabotulínica necessários para o tratamento da enxaqueca crônica. Alguns estudos sugerem uma eficácia crescente com a repetição regular do ciclo por mais de um ano, inclusive em pacientes que fazem uso excessivo de drogas sintomáticas. Até o momento, não foram identificadas características clínicas que prevejam a resposta à toxina onabotulínica A.<sup>2</sup>

Apesar deste resultado, a toxina onabotulínica A requer 31 injeções trimestrais por um profissional de saúde treinado, e está associada à dor de cabeça, fadiga leve, dificuldade de concentração e/ou memória e náusea.<sup>52,53</sup>

A persistência no tratamento e adesão às terapias preventivas contra a enxaqueca atualmente disponíveis demonstraram-se subótimas, tanto em ensaios clínicos randomizados quanto em estudos observacionais identificados por uma revisão sistemática da literatura.<sup>42</sup> Em linhas gerais, os resultados mostraram um declínio na adesão e persistência no tratamento ao longo do tempo, com redução de adesão observada já nos primeiros 2 meses de tratamento. Por exemplo, dados de um dos estudos observacionais identificados relataram que, embora 91% dos pacientes tenham iniciado de forma consistente o tratamento preventivo, apenas 35% deles aderiram em 12 a 18 meses (Alemanha, 2003, N = 295); uma tendência semelhante foi observada com a persistência no tratamento em um estudo holandês (48% em 3 meses a 23% em 12 meses; 2003, N = 729).<sup>42</sup> A figura 3 apresenta o declínio na persistência ao tratamento com topiramato e amitriptilina ao longo do tempo.

A partir da avaliação dos resultados dos estudos randomizados controlados reunidos, os revisores relataram que a manifestação de eventos adversos foi o motivo mais comum para a interrupção do tratamento preventivo em pacientes com enxaqueca.<sup>42</sup> Além de ser uma base para a descontinuação prematura, a baixa tolerabilidade também é motivo de preocupação para os pacientes que realizam o tratamento preventivo.

A falta de eficácia é outro motivo importante para a descontinuação do tratamento; 42,8% e 40,8% dos pacientes tratados com betabloqueadores (por exemplo, propranolol) e antiepiléticos (por exemplo, topiramato), respectivamente, interromperam o tratamento e citaram a falta de eficácia como motivo.<sup>54</sup> A ausência de benefício clínico com o tratamento preventivo é um motivo tão comum para a interrupção do tratamento quanto a presença de

eventos adversos.<sup>54</sup> O período de titulação das terapias preventivas, que pode durar semanas ou meses, é uma consideração importante no tratamento clínico da enxaqueca. Os pacientes devem estar cientes de que pode levar de 6 a 8 semanas para que os medicamentos, atualmente disponíveis, demonstrem eficácia e até 6 meses até que sua eficácia total seja alcançada.<sup>55</sup>

Consistente com os resultados de eficácia e eventos adversos limitados, os pacientes com enxaqueca geralmente tentam, e potencialmente falham, várias terapias preventivas em sua busca para gerenciar adequadamente a enxaqueca crônica.<sup>56</sup> Como resultado, um subconjunto de pacientes que utiliza tratamentos preventivos para a enxaqueca apresenta falha de tratamento a pelo menos duas classes terapêuticas e, portanto, apresenta uma necessidade clínica não atendida. Com base em pesquisas com médicos especialistas e pacientes europeus, o tamanho dessa subpopulação pode ser estimado em cerca de 2% de todos os pacientes com enxaqueca, ou aproximadamente 3% para enxaqueca crônica e 2% para enxaqueca episódica.<sup>21,23,56,57</sup> Pacientes que tentam tratamentos preventivos mais antigos e, subsequentemente, falham, acabam ficando com poucas ou nenhuma opção de tratamento, o que pode levar o paciente à dependência de medicamentos para o tratamento agudo de alívio da enxaqueca. Por conta disso, têm um risco aumentado de complicar sua condição, seja com uma alta frequência de crises de enxaqueca episódicas ou crônica, como também pelo risco de cefaleias provavelmente desencadeadas por uso excessivo de medicamentos.

Dados coletados tanto em ensaios randomizados como estudos de vida real demonstraram que muitos pacientes com enxaqueca tentam e, posteriormente, descontinuem várias classes terapêuticas de tratamentos preventivos. Além disso, a maioria dos pacientes com enxaqueca elegíveis para tratamentos preventivos não os utilizam, sendo que apenas 5% a 13% dos que se qualificam para tratamentos profiláticos realmente os recebem.<sup>58</sup>

Em resumo, o tratamento preventivo da enxaqueca crônica apresenta algumas questões a serem satisfatoriamente endereçadas:

Nenhum dos tratamentos preventivos para enxaqueca incluídos no atual padrão de atendimento foi desenvolvido para a enxaqueca e alguns são usados de forma “*off label*”, podendo gerar dúvidas nos pacientes com base na indicação original para as quais o

medicamento foi desenvolvido. Isso foi relatado como uma razão pela não adesão do tratamento.<sup>32</sup>

A interrupção do tratamento, devido a eventos adversos ou baixa eficácia, é comum em pacientes tanto com enxaqueca crônica como episódica. Pacientes com enxaqueca que apresentaram falha ao tratamento, interromperam ou foram contraindicados para as opções preventivas disponíveis, podem ser forçados a recorrer a terapias alternativas ou utilizar medicamentos indicados para crises agudas, aumentando o risco de ter cefaleia por uso excessivo de medicamentos.

Desta forma, existe uma importante necessidade não atendida de fornecer a esses pacientes uma nova, eficaz e bem tolerada opção para o tratamento preventivo da enxaqueca.

### **3.5 Situação atual do tratamento profilático da enxaqueca no Brasil**

Atualmente no sistema suplementar de saúde, nenhum dos tratamentos disponíveis para o tratamento da enxaqueca está disponível no Rol de cobertura obrigatório da ANS. Tanto a toxina onabotulínica A como o medicamento Erenumabe (Pasurta) foram avaliados pelo COSAUDE, porém nenhum deles foi considerado pertinente à inclusão no Rol da ANS.

Diferentes perguntas, além das questões relacionadas aos estudos clínicos que serão tratadas na sessão pertinente ao assunto neste relatório, surgiram nas avaliações referentes ao tratamento da enxaqueca no Brasil realizadas no âmbito do COSAUDE: prevalência da doença no Brasil e características locais dos pacientes candidatos ao tratamento com medicações como a toxina onabotulínica A e medicamentos biológicos; como definir o paciente candidato ao tratamento e a definição do que significa o desfecho de redução de dias de dor mensurado nos estudos clínicos. A seguir serão apresentadas as respostas inerentes a situação atual do tratamento da enxaqueca no Brasil.

### **3.5 Prevalência da doença no Brasil e características locais dos pacientes candidatos ao tratamento**

Em uma pesquisa populacional<sup>59</sup> para estimar a prevalência de enxaqueca em 1 ano e o grau de associação da enxaqueca com algumas características sociodemográficas de uma amostra representativa da população adulta do Brasil, foi encontrado que a prevalência geral de enxaqueca no Brasil é de 15,2%. Este estudo transversal de base populacional, realizado através de entrevistas telefônicas com 3.848 pessoas, com idades entre 18 e 79 anos, selecionadas aleatoriamente nos 27 estados do Brasil, demonstrou que, além desta prevalência estimada de enxaqueca em 1 ano, ajustada por sexo e idade de 15,2%, a enxaqueca foi 2,2 vezes mais prevalente em mulheres; 1,5 vezes mais em indivíduos com > 11 anos de escolaridade; 1,59 vezes mais em indivíduos com renda < 5 salários mínimos por mês e 1,43 vezes mais naqueles que não praticam exercício físico .

Outro estudo transversal publicado em 2022<sup>60</sup>, teve como objetivo avaliar o impacto, carga da doença e as consequências da enxaqueca nos indivíduos com enxaqueca no Brasil. A

seguir apresentamos um resumo sobre os principais resultados deste estudo que permite para o entendimento do perfil do paciente Brasileiro com enxaqueca.

- 24,9% dos indivíduos com enxaqueca utilizam medicamentos específicos para enxaqueca;
- 14% dos indivíduos com enxaqueca recebem tratamento preventivo;
- Indivíduos com enxaqueca apresentaram indicadores de qualidade de vida significativamente inferiores aos indivíduos que não sofrem de enxaqueca (50,3 vs. 52,0;  $p=0,001$ );
- Indivíduos com enxaqueca, apresentaram maior perda de produtividade no trabalho (40,6 vs. 28,6;  $p=0,01$ ) e maior comprometimento das atividades diárias (36,6 vs. 25,5 ;  $p=0,01$ ) do que indivíduos que não sofrem de enxaqueca;
- Indivíduos com enxaqueca apresentaram maior utilização de recursos de saúde em comparação com indivíduos que não sofrem de enxaqueca, incluindo significativamente mais consultas à profissionais de saúde (54,3 vs. 36,5) e pronto-socorro (17,7 vs. 10,0), bem como uma média mais alta do número de internações (2,7 vs. 1,1) em um período de 6 meses;
- Entre os tratamentos agudos, os anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos, como ibuprofeno e paracetamol, são os mais utilizados (48%);
- O uso de medicamentos indicados para tratamento preventivo da enxaqueca foi relatado com menor frequência (26,0%), sendo o tratamento com topiramato o mais comum (45,8%), seguido por amitriptilina (17,8%) e propranolol (17,8%).

Por ser uma análise de dados secundários, este estudo pode apresentar algumas limitações por não ter se utilizado nenhum questionário específico para avaliar se a utilização de recursos de saúde era para enxaqueca (por exemplo, hospitalizações relacionadas com enxaqueca) ou para outros estados de doença; possível imprecisão das

respostas devido a um longo período de recordação para algumas perguntas e os diagnósticos e medicamentos serem autorrelatados.

Apesar dessas limitações, o fato deste estudo apresentar dados de vida real, fora do ambiente altamente controlado de ensaios clínicos, com informações representativas sobre características clínicas, padrões de tratamento, e resultados relatados pelos pacientes que de outra forma não estariam disponíveis em bases de dados administrativos, auxiliam no entendimento da conduta atual e impacto da enxaqueca no cotidiano dos pacientes. É uma pesquisa nacionalmente representativa, sendo que seus resultados indicam um aumento da carga de enxaqueca, demonstrando que indivíduos brasileiros com enxaqueca têm pior qualidade de vida, maior perda de dias de trabalho, produtividade (presenteísmo e absenteísmo), maior comprometimento de outras atividades e maior utilização de recursos em comparação com aqueles sem enxaqueca. Devido à maior utilização de recursos e à perda de produtividade no trabalho, entre pacientes com enxaqueca, os resultados podem sugerir importante custos indiretos associados à enxaqueca.

### **3.6 Pacientes com falha ao tratamento anterior**

Outro ponto de dúvida sobre a epidemiologia dos pacientes com enxaqueca que seriam candidatos ao uso de toxina onabotulínica A e medicamentos biológicos é a quantidade de pacientes que teriam falha anterior ao tratamento preventivo.

Um estudo local transversal retrospectivo recentemente publicado por oliveira e col. (2023)<sup>5</sup> traz esta resposta de quantos pacientes brasileiros tem 3 ou mais falhas anteriores. Foram examinados os prontuários de pacientes com enxaqueca que visitaram pela primeira vez uma clínica privada, do sistema suplementar de saúde, sendo selecionados adultos de ambos os sexos com idade  $\geq 18$  anos que compareceram à primeira consulta entre março e julho de 2017.

A frequência de nenhum tratamento prévio foi de 37,7% (166/440), enquanto 31,8% (140/440) apresentaram 3 ou mais falhas anteriores. O estudo concluiu que pacientes que consultaram pela primeira vez um especialista em dor de cabeça tiveram uma alta frequência de não resposta ao tratamento associada a maior carga de enxaqueca em



termos de cronificação, comorbidade psiquiátrica, medicação aguda e ineficácia do tratamento não farmacológico e exames desnecessários.

### **3.7 Avaliação do impacto da enxaqueca na vida dos pacientes de enxaqueca dos pacientes**

Um dos maiores desafios percebidos na avaliação dos pacientes que seriam candidatos ao tratamento coberto pelos planos de saúde.

Existem de fato, várias escalas desenvolvidas para medir a qualidade de vida de pacientes com enxaqueca, mas duas delas são mais utilizadas atualmente: a *Migraine Disability Test* (MIDAS)<sup>61</sup> e a *Headache Impact Test* (HIT-6)<sup>62</sup>.

A diferença delas é que o MIDAS, avalia eventos ocorridos nos últimos 3 meses já o HIT-6 é mais simples, com 6 perguntas simples e o paciente responde sobre os últimos 30 dias. As tabelas 3 e 4 apresentam as duas escalas.

**Tabela 3. Questionário MIDAS<sup>61</sup> - As respostas às perguntas abaixo devem considerar todas as dores de cabeça nos últimos 3 meses.**

PERGUNTAS	DIAS
Nos últimos 03 meses, 1. Quantos dias você perdeu de trabalho ou estudo por causa de dores de cabeça?	
2. Quantos dias a sua produtividade no trabalho ou na escola reduziu-se pela metade ou menos da metade devido à dores de cabeça? (não incluir os dias que você perdeu e já contabilizou na pergunta anterior)	
3. Quantos dias você não realizou afazeres domésticos devido à dores de cabeça?	
4. Quantos dias sua produtividade nos afazeres domésticos reduziu-se pela metade ou menos da metade devido à dores de cabeça? (não inclua os dias que você perdeu e já contabilizou na pergunta anterior)	
5. Quantos dias você não pode participar de atividades sociais, familiares ou de lazer devido à dor de cabeça?	
TOTAL (itens 1 a 5)	
Quantos dias você teve de dor de cabeça nos últimos 3 meses? (Caso a dor de cabeça tenha durado mais de um dia, conte cada um dos dias que durou.)	
Numa escala de 0 a 10, em média, qual a intensidade de suas dores de cabeça? (onde 0 = nenhuma dor e 10 = a dor mais intensa)	

**Resultado:**

PONTOS	GRAU / INCAPACIDADE
0 a 5	GRAU I (incapacidade mínima ou nenhuma)
6 a 10	GRAU II (incapacidade leve)
11 a 20	GRAU III (incapacidade moderada)
>20	GRAU IV (incapacidade severa)

**Tabela 4 Questionário HIT-6<sup>62</sup> – Teste de impacto da dor de cabeça**

Quando você tem dor de cabeça, com que frequência a dor é forte?	Nunca Raramente Às vezes Com muita frequência Sempre
Com que frequência as dores de cabeça limitam sua capacidade de realizar suas atividades diárias habituais, incluído cuidar da casa, trabalho, estudos ou atividades sociais?	Nunca Raramente Às vezes Com muita frequência Sempre
Quando você tem dor de cabeça, com que frequência você gostaria de poder se deitar para descansar?	Nunca Raramente Às vezes Com muita frequência Sempre
Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você se sentiu candado(a) demais para trabalhar ou para realizar suas atividades diárias, por causa de suas dores de cabeça?	Nunca Raramente Às vezes Com muita frequência Sempre
Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você sentiu que não estava mais aguentando ou se sentiu irritado(a) por causa de suas dores de cabeça?	Nunca Raramente Às vezes Com muita frequência Sempre
Durante as últimas 4 semanas, com que frequência suas dores de cabeça limitaram sua capacidade de se concentrar em seu trabalho ou em suas atividades diárias?	Nunca Raramente Às vezes Com muita frequência Sempre

### **3.8 Como interpretar os resultados dos tratamentos para enxaqueca**

Os estudos clínicos desenhados para a avaliação dos medicamentos biológicos usualmente utilizam como desfechos primários possíveis: eventos de dor ou dias com dor.

A diferença entre dor e crise, é que na crise são considerados outros sintomas da enxaqueca, como náusea, fotofobia e piora com o esforço.<sup>63</sup> A pessoa que tem 1 dia com dor de cabeça, mas que não tem fotofobia, não tem náusea, não tem vômito, tem uma funcionalidade muito melhor do que se tiver estes outros sintomas. Assim, o desfecho primário que melhor reflete a situação de dor do paciente é a quantidade de dias no mês com dor de cabeça. Assim, uma medicação para ser considerada como eficiente tem que apresentar redução nos dias com de dor.

O paciente que vai encontrar o maior benefício do uso de anticorpo monoclonal é aquele paciente que tem uma dor de cabeça mais intensa, incapacitante, que atrapalha a vida dele, que já usou mais de um tratamento e que não respondeu a estes tratamentos.<sup>64</sup>

A ideia com o uso do anticorpo monoclonal é realizar tratamento preventivo que dure o suficiente para conseguir que o paciente atravesse um estado de modulação neuronal e que ele passe a desenvolver menos dias de crises e que consiga ter um controle melhor das crises. Os pacientes ainda podem vir a apresentar dor de cabeça, porém leve, não necessitando do uso de analgésicos, ou ficar impedido de trabalhar ou realizar suas atividades diárias.

Todas as formas de tratamento disponíveis são válidas em algum momento, mas o fato de o anticorpo monoclonal ter um efeito mais rápido é algo que no dia a dia faz muita diferença.<sup>63</sup> A velocidade com que o tratamento com anticorpo monoclonal apresenta resultados é significativa para os pacientes, diferente dos resultados com a toxina onabotulínica A que geralmente leva mais tempo para ter seu efeito percebido.

### 3.9 Tratamentos atualmente disponíveis no Rol da ANS e custos associados para os planos de saúde

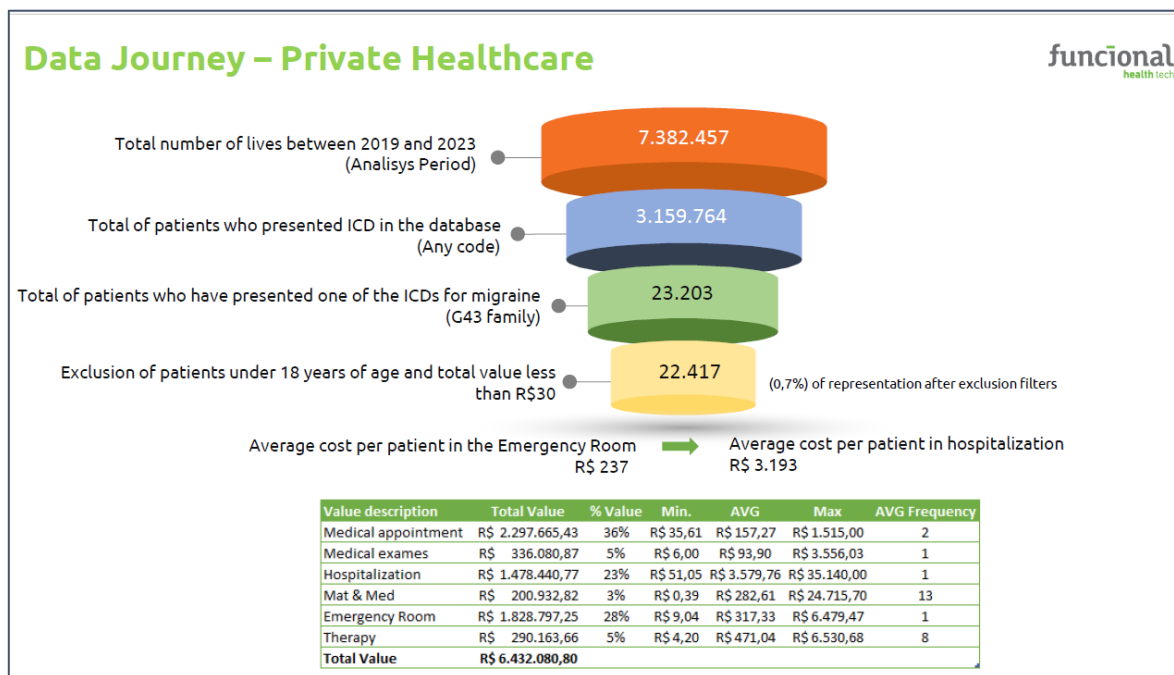
Atualmente não há cobertura obrigatória pelo Rol da ANS para nenhum tratamento medicamentoso profilático para a enxaqueca, cobrindo somente visitas a pronto socorro, consultas e internações de uma forma geral.

### 3.10 Dados de vida real sobre a enxaqueca na saúde suplementar

A funcional *Health Tech* realizou uma pesquisa retrospectiva em sua base de dados entre os anos de 2019 e 2023 para identificar pacientes com CID-10 relacionado à enxaqueca (G43.X) e assim averiguar o percentual de pacientes com diagnóstico da doença.

De um total de 7.382.457 pacientes, um total de 23.203 pacientes apresentaram algum CID-10 relacionado a enxaqueca (**Figura 2**), dessa forma podemos inferir que 0,7% dos pacientes atendidos pela saúde suplementar tem o diagnóstico de enxaqueca.

**Figura 2. Dados locais de custos associados aos pacientes com diagnóstico de enxaqueca nos planos de saúde**



### 3.11 Impacto da enxaqueca na produtividade no Brasil

#### 3.11.1 WifOR Institute 2024

O estudo publicado pelo WifOR Institute em 2024<sup>65</sup>, teve como objetivo medir o valor monetário do impacto socioeconômico de sete grupos de doenças: cardiovasculares, neoplasias, doenças isquêmicas do coração, infecções respiratórias inferiores, câncer de mama, diabetes tipo 2 e enxaqueca; em oito países: Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, México e Peru. Ao avaliar o impacto socioeconômico, o estudo pretende auxiliar tomadores de decisão a priorizar dotações orçamentais para a saúde.

Os resultados do estudo revelaram que no Brasil, o impacto socioeconômico provocado pela enxaqueca é o mais alto. Embora a enxaqueca não seja tipicamente associada à mortalidade, as perdas relacionadas à enxaqueca são comparáveis às de neoplasias.

Isto é bastante preocupante, dado que a enxaqueca está entre as principais causas de incapacidade em todo o mundo. É particularmente prevalente entre indivíduos com idades compreendidas entre os 15 e os 49 anos – a população em idade ativa – e afeta desproporcionalmente as mulheres. Além disso, a prevalência da enxaqueca é notavelmente maior na América Latina em comparação com outras regiões.

O estudo conclui que a enxaqueca tem uma contribuição significativa para as perdas de produtividade, ultrapassando os problemas cardiovasculares e as neoplasias no âmbito do método de custos de fricção<sup>a</sup>, e igualando os níveis de impacto destas doenças na maioria dos países no âmbito da abordagem do capital humano<sup>b</sup>.

---

<sup>a</sup> **Método de custos de fricção:** mensura a perda de produtividade, mas leva em consideração o valor das perdas de produtividade durante o período de atrito – tempo necessário para substituir e treinar um trabalhador, assumindo que todos podem ser e serão substituídos.

<sup>b</sup> **Abordagem do capital humano** estimativa de produtividade perdida com base na avaliação sobre as perdas de tempo de trabalho e diminuição da produtividade, que multiplica as perdas de tempo de trabalho (horas ou dias) pelos seus custos

Ao contrário da abordagem do capital humano, o método de custos de fricção considera mecanismos de compensação, ou seja, que os trabalhadores podem desenvolver tais mecanismos para ajustar-se ou mesmo o processo de trabalho para as limitações relacionadas à doença. Assim, o método de custos de fricção é considerado mais realista para quantificar as perdas de produtividade.

### **3.11.2 Impacto da enxaqueca episódica nos indicadores de produtividade, dados de uma empresa de serviços brasileira**

Uma dissertação de mestrado apresentada por Amilton Cabral Junior avaliou o impacto da enxaqueca episódica nos indicadores de produtividade, em uma empresa de serviços brasileira.<sup>66</sup>

- A prevalência de migrânea entre os trabalhadores foi de 5,9% com idades principalmente entre 36 – 40 anos, sendo que 83% tinham menos de 50 anos e 73% eram do gênero feminino.
- Dentre as queixas mais comuns, foram relatados:
- Dores recorrentes em meses consecutivos – 63%
- Dores com frequência mensal – 53%
- Outras comorbidades – depressão

Dos participantes do estudo, 53% apresentaram quadros severos que trouxeram impacto nas atividades ou exigiram repouso; 31% perderam ao menos um dia de trabalho (nos últimos 90 dias) por conta de crises de enxaqueca; 51% relataram perda de produtividade nos dias de crise.

O custo mensal de absenteísmo por migrânea varia de R\$ 220,00 a R\$ 476,00 e o impacto da migrânea no presenteísmo varia de R\$ 476,00 a R\$ 600,00.

### 3.12 Descrição da nova tecnologia

A teoria atual sobre a fisiopatologia da enxaqueca supõe que a dor é causada por uma combinação de processos, um dos quais é a ativação do sistema trigêmeo (responsável por transmitir sensações da face).<sup>67</sup> A estimulação do nervo trigêmeo causa a liberação de CGRP, um neuropeptídeo que aumenta o fluxo sanguíneo e a neurotransmissão; o aumento da neurotransmissão e a percepção da entrada sensorial no córtex são interpretadas como estímulos dolorosos.<sup>68</sup> O envolvimento da CGRP na fisiopatologia da enxaqueca foi estabelecido há mais de 20 anos.

A terapia de bloqueio da função CGRP é uma nova classe de medicamentos, pela primeira vez desenvolvida, especificamente para a prevenção de enxaqueca crônica e episódica. Esta classe terapêutica exibe um mecanismo distinto dos tratamentos preventivos anteriores, portanto, também pode ser usada para aumentar o efeito terapêutico quando em conjunto com outros medicamentos preventivos.

A principal vantagem da nova classe terapêutica é que ela funciona para pacientes com enxaqueca episódica e crônica, incluindo também aqueles que anteriormente falharam a vários tratamentos preventivos ou em uso excessivo de medicamentos de resgate agudo. A terapia de bloqueio da função CGRP é altamente tolerada e, portanto, potencialmente implicará na maior adesão ao medicamento e consequentemente no controle da dor de cabeça. Os anticorpos monoclonais contra o CGRP apresentaram excelente perfil de segurança. No geral, essas terapias emergentes de bloqueio da função do CGRP estão transformando positivamente o campo da terapia profilática da dor de cabeça.<sup>69</sup>

O tratamento profilático da enxaqueca com inibidores de CGRP demonstrou eficácia na redução da frequência da enxaqueca, um estudo alemão feito por Seddik e col. 2021 avaliou que um tratamento profilático com uso de CGRP resultou em melhorias clínicas evitou perdas de produtividade e custos adicionais.<sup>70</sup>



### **3.13 Características Farmacológicas**

AJOVY (fremanezumabe), é um anticorpo monoclonal contra o CGRP e apresenta resultados clínicos de eficácia e de segurança bastante similares a de outros anticorpos monoclonais contra o CGRP em ensaios clínicos randomizados de Fase 3.<sup>69</sup> Estes estudos foram realizados com pacientes com enxaqueca crônica ou com enxaqueca episódica e com desfechos relacionados aos dias livres de dor de cabeça e enxaqueca.<sup>2</sup>

#### **3.13 Mecanismo de ação**

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 ( $\alpha$ -e  $\beta$ -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).

### **3.14 Farmacodinâmica**

A relação entre a atividade farmacodinâmica e o(s) mecanismo(s) pelo qual fremanezumabe exerce seus efeitos clínicos é desconhecida.

### **3.15 Farmacocinética**

#### **Absorção**

Após uma única administração subcutânea (SC) de 225 mg, 675 mg, de fremanezumabe, o tempo médio para as concentrações máximas (tm<sub>ax</sub>) foi 5 a 7 dias. A biodisponibilidade absoluta de fremanezumabe após a administração subcutânea de 225 mg e 900 mg em indivíduos sadios foi 55% ( $\pm$ DP de 23%) a 66% ( $\pm$ DP de 26%).

A proporcionalidade de dose, com base na população PK, foi observada entre 225 mg para 675 mg. Estado estacionário foi atingido em aproximadamente 168 dias (cerca de 6 meses)

após os regimes de dose 225 mg SC mensal e 675 mg SC trimestral. A razão de acumulação média, com base nos regimes de dose de uma vez por mês e uma vez a cada três meses, é aproximadamente 2,3 e 1,2, respectivamente.

### **Distribuição**

Pressupondo-se que a biodisponibilidade estimada de 66% ( $\pm$ DP de 26%) derivada do modelo, se mantém para a população de pacientes, o volume de distribuição para um paciente típico foi 3,6 L (35,1% CV) após a administração subcutânea de 225 mg, 675 mg e 900 mg de fremanezumabe.

### **Biotransformação**

Similar a outros anticorpos monoclonais, fremanezumabe é degradado por proteólise enzimática em pequenos peptídeos e aminoácidos.

### **Eliminação**

Pressupondo-se que a biodisponibilidade estimada de 66% ( $\pm$ DP de 26%) derivada do modelo, se mantém para a população de pacientes, a depuração central para um paciente típico foi 0,09 L/dia (23,4% CV) após a administração subcutânea de 225 mg, 675 mg e 900 mg de fremanezumabe. Os pequenos peptídeos e aminoácidos formados podem ser reutilizados no corpo para síntese de novo de proteínas ou são excretados pelo rim. A meia-vida estimada para fremanezumabe é 30 dias.

### **Populações Especiais**

Uma análise farmacocinética na população, considerando idade, raça, sexo e peso, foi conduzida nos dados de 2.546 indivíduos. Prevê-se aproximadamente o dobro da exposição no quartil de menor peso corporal (43,5 a 60,5 kg) em comparação ao quartil de maior peso corporal (84,4 a 131,8 kg). No entanto, o peso corporal não teve um efeito observado sobre a eficácia clínica com base nas análises de exposição-resposta em pacientes com enxaqueca episódica e crônica. Não são necessários ajustes de dose para fremanezumabe. Não há dados disponíveis sobre a relação exposição-eficácia em indivíduos com peso corporal >132 kg.

### **Pacientes com Comprometimento Hepático ou Renal**

Por se desconhecer se os anticorpos monoclonais são eliminados por vias renais ou metabolizados no fígado, não se prevê que o comprometimento renal e hepático afete a farmacocinética do fremanezumabe. Pacientes com comprometimento renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) não foram estudados. A análise da farmacocinética populacional dos dados integrados dos estudos clínicos com AJOVY não revelou uma diferença na farmacocinética do fremanezumabe em pacientes com comprometimento renal leve a moderado ou com comprometimento hepático, em relação àqueles com função renal ou hepática normal.

Nenhum estudo específico foi conduzido para avaliar o efeito da insuficiência hepática ou renal na farmacocinética de fremanezumabe.

### **Indicações aprovadas em bula**

Fremanezumabe é indicado para o tratamento preventivo de enxaqueca em adultos com pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês.

### **Apresentações farmacêuticas**

Fremanezumabe é apresentado em embalagem contendo 1 seringa preenchida.

Solução injetável 225 mg/1,5mL

### **Contraindicações**

Fremanezumabe é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a fremanezumabe ou a qualquer um dos excipientes.

### **Posologia e modo de usar**

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.

Quando se muda de esquema de administração, a primeira dose do novo esquema deve ser administrada na data seguinte de administração prevista do esquema anterior.

### 3.15.1 Objetivos da revisão sistemática

Fremanezumabe, é um anticorpo monoclonal IgG2a/kappa humanizado que se liga ao peptídeo-ligante relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) bloqueando da ligação ao receptor CGRPo suas duas isoformas,  $\alpha$ -e  $\beta$ -CGRP. Em ensaios clínicos randomizados de Fase 3, fremanezumabe apresenta resultados clínicos de eficácia e de segurança bastante similares a de outros anticorpos monoclonais contra o CGRP.<sup>69</sup> Estes estudos foram realizados com pacientes com enxaqueca crônica ou com enxaqueca episódica e com desfechos relacionados aos dias livres de dor de cabeça e enxaqueca.<sup>2</sup>

Para avaliar dados de eficácia do fremanezumabe, no tratamento de pacientes com enxaqueca, em relação a outros tratamentos ou ao placebo, foi realizada uma revisão sistemática da literatura que apresentamos a seguir.

## 4. Métodos

### 4.1 Questão de pesquisa

A questão de pesquisa foi estruturada segundo os componentes do acrônimo PICO (Paciente, Intervenção, Comparador, Outcome / Desfecho):

P = pacientes com enxaqueca crônica ou com enxaqueca episódica

I = Fremanezumabe

C = aberto

O = dias livres de dor de cabeça e enxaqueca.

Seguindo os componentes definidos no acrônimo PICO, a seguinte questão de pesquisa foi estruturada: *“Em pacientes com enxaqueca crônica ou com enxaqueca episódica o uso de fremanezumabe é eficaz na diminuição do número de dias de dor de cabeça e enxaqueca”*.

### 4.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos clínicos randomizados controlados ou revisões sistemáticas com ou sem metanálise que avaliassem a eficácia e segurança de Fremanezumabe no tratamento de pacientes com enxaqueca crônica ou enxaqueca episódica, maiores de 18 anos e que tenham feito tratamento preventivo com fremanezumabe.

Para esse processo de revisão foi considerada a seringa preenchida de 1,5 mL contendo 225 mg de Fremanezumabe.

Em relação aos comparadores, foram considerados quaisquer medicamentos empregados no tratamento preventivo da enxaqueca.

O número de dias livres de dor de cabeça foi o desfecho utilizado nesta da revisão sistemática.

O desfecho utilizado foi definido com base nas diretrizes para ensaios clínicos controlados de tratamento preventivo de enxaqueca crônica em adultos conforme se encontra no sítio da Sociedade Brasileira de Cefaleia.<sup>46,71</sup>

Não foram incluídos cartas, editoriais, revisões narrativas, resumo de congresso e estudos em animais.

### **4.3 Fontes de informação e estratégias de busca**

#### **Bases de dados**

Foi realizada busca estruturada nas bases de dados (em 19 de março de 2024):

- Medline (Pubmed)
- EMBASE
- Lilacs
- Cochrane

#### **4.3.1 Literatura cinzenta**

Não foi pesquisada literatura cinzenta.

#### **4.3.2 Construção da estratégia de busca**

As seguintes estratégias de busca foram realizadas em cada uma das bases consultadas:

BASE	ESTRATÉGIA DE BUSCA UTILIZADA	QUANTIDADE DE REFERÊNCIAS
Embase	TEV-48125 or fremanezumab and meta-analysis or systematic review or network meta-analysis and Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial, Phase III and Headache Disorders, OR Primary Headache Disorders OR Headache, Primary Cough OR Primary Thunderclap Headache OR Primary Exertional Headache OR Primary Stabbing Headache OR Ice-Pick Headache OR Stabbing Headache OR Hypnic Headache OR Hypnic Headache Syndrome OR Alarm Clock	72
Pubmed	(TEV-48125 OR fremanezumabe) AND ("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Pragmatic Clinical Trial"[pt] OR "Equivalence Trial"[pt] OR "Clinical Trial, Phase III"[pt] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[mh] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[mh] OR "Random Allocation"[mh] OR "Double-Blind Method"[mh] OR "Single-Blind Method"[mh] OR Placebos[Mesh:NoExp] OR "Control Groups"[mh] OR (random*[tiab] OR sham[tiab] OR placebo*[tiab]) OR ((singl*[tiab] OR doubl*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ((tripl*[tiab] OR trebl*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR (control*[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab] OR group*[tiab])) OR (Nonrandom*[tiab] OR "non random*" [tiab] OR "non-random*" [tiab] OR "quasi-random*" [tiab] OR quasirandom*[tiab]) OR allocated[tiab] OR (("open label"[tiab] OR "open-label"[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR ((equivalence[tiab] OR superiority[tiab] OR "non-inferiority"[tiab] OR noninferiority[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR ("pragmatic study"[tiab] OR "pragmatic studies"[tiab]) OR ((pragmatic[tiab] OR practical[tiab]) AND trial*[tiab]) OR ((quasiexperimental[tiab] OR "quasi-experimental"[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR	147

	<p>trial*[tiab])) OR (phase[ti] AND (III[ti] OR 3[ti]) AND (study[ti] OR studies[ti] OR trial*[ti])) OR (phase[ot] AND (III[ot] OR 3[ot]) AND (study[ot] OR studies[ot] OR trial*[ot])) Sort by: Most Recent) AND ("systematic"[filter] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR "meta analy*" [tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR "met analy*" [tw] OR "integrative research"[tiab] OR "integrative review*" [tiab] OR "integrative overview*" [tiab] OR "research integration*" [tiab] OR "research overview*" [tiab] OR "collaborative review*" [tiab] OR "collaborative overview*" [tiab] OR "systematic review"[pt] OR "systematic reviews as topic"[mh] OR "systematic review*" [tiab] OR "technology assessment*" [tiab] OR "technology overview*" [tiab] OR "technology appraisal*" [tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR "comparative efficacy"[tiab] OR "comparative effectiveness"[tiab] OR "outcomes research"[tiab] OR "indirect comparison*" [tiab] OR "Bayesian comparison"[tiab] OR (("indirect treatment"[tiab] OR "mixed-treatment"[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR "systematic overview*" [tiab] OR "methodological overview*" [tiab] OR "methodologic overview*" [tiab] OR "methodological review*" [tiab] OR "methodologic review*" [tiab] OR "quantitative review*" [tiab] OR "quantitative overview*" [tiab] OR "quantitative syntheses*" [tiab] OR "pooled analy*" [tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR "hand search*" [tiab] OR "meta-regression*" [tiab] OR metaregression*[tiab] OR "data syntheses*" [tiab] OR "data extraction"[tiab] OR "data abstraction*" [tiab] OR "mantel haenszel"[tiab] OR peto[tiab] OR "dersimonian"[tiab] OR dersimonian[tiab] OR "fixed effect*" [tiab] OR "multiple treatment comparison"[tiab] OR "mixed treatment meta-analys*" [tiab] OR "umbrella review*" [tiab] OR (("multiple paramet*" [tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR (("multi-paramet*" [tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR ((multiparameter*[tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "health technology assessment winchester,</p>	
--	--	--



	<p>england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal] ) AND ("Headache Disorders, Primary"[Mesh] OR Primary Headache Disorders OR Disorder, Primary Headache OR Disorders, Primary Headache OR Headache Disorder, Primary OR Primary Headache Disorder OR Primary Cough Headache OR Headache, Primary Cough OR Cough Headache OR Headache, Cough OR Benign Cough Headache OR Benign Cough Headaches OR Cough Headache, Benign OR Cough Headaches, Benign OR Headache, Benign Cough OR Headaches, Benign Cough OR Primary Thunderclap Headache OR Headache, Primary Thunderclap OR Thunderclap Headache OR Headache, Thunderclap OR Primary Exertional Headache OR Headache, Primary Exertional OR Benign Exertional Headache OR Benign Exertional Headaches OR Exertional Headache, Benign OR Exertional Headaches, Benign OR Headache, Benign Exertional OR Headaches, Benign Exertional OR Primary Stabbing Headache OR Headache, Primary Stabbing OR Ice-Pick Headache OR Headache, Ice-Pick OR Headaches, Ice-Pick OR Ice Pick Headache OR Ice-Pick Headaches OR Stabbing Headache OR Headache, Stabbing OR Hypnic Headache OR Headache, Hypnic OR Hypnic Headache Syndrome OR Headache Syndrome, Hypnic OR Headache Syndromes, Hypnic OR Hypnic Headache Syndromes OR Alarm Clock Headache OR Alarm Clock Headaches OR Clock Headache, Alarm OR Clock Headaches, Alarm OR Headache, Alarm Clock OR Headaches, Alarm Clock)</p>	
Cochrane Library	<p>fremanezumab and meta-analysis or systematic review or network meta-analysis and Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Phase III and Headache Disorders, OR Primary Headache Disorders OR Headache, Primary Cough OR Primary Thunderclap Headache OR Primary</p>	442

	Exertional Headache OR Primary Stabbing Headache OR Ice-Pick Headache OR Stabbing Headache OR Hypnic Headache OR Hypnic Headache Syndrome OR Alarm Clock	
Lilacs	fremanezumabe and migraine	5
TOTAL		666

#### 4.4 Seleção dos estudos

Inicialmente, o processo de triagem dos estudos identificados nas bases de dados foi revisado para exclusão dos estudos duplicados. Na sequência, realizou-se a triagem de inclusão dos potenciais estudos pela leitura de títulos e resumos na qual dois revisores realizaram a seleção dos estudos utilizando os critérios de elegibilidade previamente descritos. A íntegra dos textos dos estudos potenciais selecionados foram analisados na próxima etapa novamente obedecendo os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Os estudos que atenderam os critérios de elegibilidade durante a leitura do texto na íntegra foram incluídos em nossa revisão. Nos casos de discordância entre os dois revisores, um terceiro revisor, responsável pela decisão final, foi consultado sobre a elegibilidade.

#### 4.5 Extração de dados

A extração de dados foi realizada pelos dois avaliadores independentes e, posteriormente, foi realizado um consenso. Nos casos de discordância entre os dois revisores, um terceiro revisor foi consultado.

Na etapa de extração de dados, os dados foram coletados em tabelas pré-elaboradas no Excel®. As seguintes informações foram retiradas dos artigos: ano de publicação, país, desenho do estudo, objetivo do estudo, número e principais características dos pacientes, intervenção e dose, grupo comparador, desfechos primários e secundários.

#### 4.6 Avaliação do risco de viés

Viés é definido como um erro sistemático ou desvio nos resultados. A verificação do risco de viés dos estudos incluídos em uma revisão é importante para avaliar o risco desses vieses superestimarem ou subestimarem o efeito das intervenções, uma vez que as conclusões de uma revisão sistemática dependem dos resultados dos estudos incluídos. A figura 3 apresenta as avaliações de risco de viés, **realizado através da ferramenta ROB2**,

sobre os estudos incluídos na revisão sistemática, onde nenhum dos estudos apresentou alto risco de viés.

**Figura 3. Avaliação dos estudos sobre cada item de “Risco de viés”**

	Geração de sequência aleatória	Desvios das intervenções pretendidas	Dados de resultados incompletos	Medição do resultado	Seleção do resultado relatado	Geral
1.Ashina 2021	+	+	+	+	!	!
3.Dodick 2018	+	+	!	+	!	!
4.Ferrari 2019	+	+	+	+	!	+
6.Goadsby 2020	+	+	+	!	+	+
7.Silberstein 2017	+	+	+	+	!	+

Legenda:

- Baixo risco
- Algumas considerações
- Alto risco

#### 4.7 Síntese dos resultados

A busca nas quatro bases de dados (Pubmed, Embase, Lilacs e Cochrane) resultou em uma amostra de 666 artigos, dos quais, após a exclusão dos documentos repetidos e daqueles que não atendiam aos critérios de inclusão ou preenchiam os critérios de não inclusão, oito estudos foram selecionados, sendo 5 ensaios controlados randomizados (ECR) de Fase 3, e 3 revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e a segurança do Fremanezumabe.

#### 4.8 Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade de evidência foi realizada através do software **GRADEproGDT**, e apresentou os seguintes resultados.

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	fremanezumabe mensal	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Silberstein 2017 - redução de pelo menos 50% no número médio de dias de dor de cabeça por mês (CM)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	155/379 (40.9%)	68/375 (18.1%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	----------------	---------------	--	--------------	--

Dodick 2018 - redução de pelo menos 50% no número médio de dias de dor de cabeça por mês (EM)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	136/290 (46.9%)	82/293 (28.0%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	----------------	---------------	--	--------------	--

Goadsby 2020 - avaliar a segurança a longo prazo e tolerabilidade do fremanezumabe- ocorrência de EA relacionados ao tto (CM)

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	fremanezumabe mensal	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3.1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	328/558 (58.8%)		não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	

Goadsby 2020 - avaliar a segurança a longo prazo e tolerabilidade do fremanezumabe- ocorrência de EA relacionados ao tto (EM)

3.2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	223/386 (57.8%)		não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	
-----	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	--	---------------	--	--------------	--

Ferrari 2019 - redução de pelo menos 50% no número médio de dias de dor de cabeça por mês (CM/EM)

4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	97/283 (34.3%)	24/279 (8.6%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	---------------	---------------	--	--------------	--

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	fremanezumabe mensal	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Ashina 2021 - avaliar a segurança a longo prazo e tolerabilidade do fremanezumabe- ocorrência de EA relacionados ao tto OLE (CM/EM)

5	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	56/274 (20.4%)	41/262 (15.6%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	----------------	---------------	--	--------------	--

Deng 2020 - redução de pelo menos 50% no número médio de dias de dor de cabeça por mês

6	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	182/382 (47.6%)	109/394 (27.7%)	não estimável		⊕⊕⊕ ○ Modera da	
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------------	-----------------	-----------------	---------------	--	-----------------------	--

Sevivas 2022 - redução de pelo menos 50% no número médio de dias de dor de cabeça por mês

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	fremanezumabe mensal	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
7	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	97/283 (34.3%)	24/279 (8.6%)	não estimável		⊕⊕⊕ ○ Modera da	

Haghdoot 2023 - redução de pelo menos 50% no número médio de dias de dor de cabeça por mês

8	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	471/1240 (38.0%)	210/1231 (17.1%)	não estimável		⊕⊕⊕ ○ Modera da	
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------------	------------------	------------------	---------------	--	-----------------------	--

CI: Confidence interval



Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	fremanezumabe trimestral	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Silberstein 2017 - redução de pelo menos 50% no número médio de dias de dor de cabeça por mês (CM)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	143/376 (38.0%)	68/375 (18.1%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	----------------	---------------	--	--------------	--

Dodick 2018 - redução de pelo menos 50% no número médio de dias de dor de cabeça por mês (EM)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	129/291 (44.3%)	82/293 (28.0%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	----------------	---------------	--	--------------	--

Goadsby 2020 - avaliar a segurança a longo prazo e tolerabilidade do fremanezumabe- ocorrência de EA relacionados ao uso (CM)

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	fremanezumabe trimestral	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3.1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	299/550 (54.4%)	0/0	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	

Goadsby 2020 - avaliar a segurança a longo prazo e tolerabilidade do fremanezumabe- ocorrência de EA relacionados ao tto (EM)

3.2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	213/394 (54.1%)	0/0	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	
-----	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	-----	---------------	--	--------------	--

Ferrari 2019 - redução de pelo menos 50% no número médio de dias de dor de cabeça por mês (CM/EM)

4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	95/276 (34.4%)	24/279 (8.6%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	---------------	---------------	--	--------------	--

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	fremanezumabe trimestral	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Ashina 2021 - avaliar a segurança a longo prazo e tolerabilidade do fremanezumabe- ocorrência de EA relacionados ao tto periodo OLE (CM/EM)

5	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	47/271 (17.3%)	41/262 (15.6%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ Alta	
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	----------------	---------------	--	--------------	--

Sevivas 2022 - redução de pelo menos 50% no número médio de dias de dor de cabeça por mês

7	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	95/276 (34.4%)	24/279 (8.6%)	não estimável		⊕⊕⊕ ○ Modera da	
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------------	----------------	---------------	---------------	--	-----------------------	--

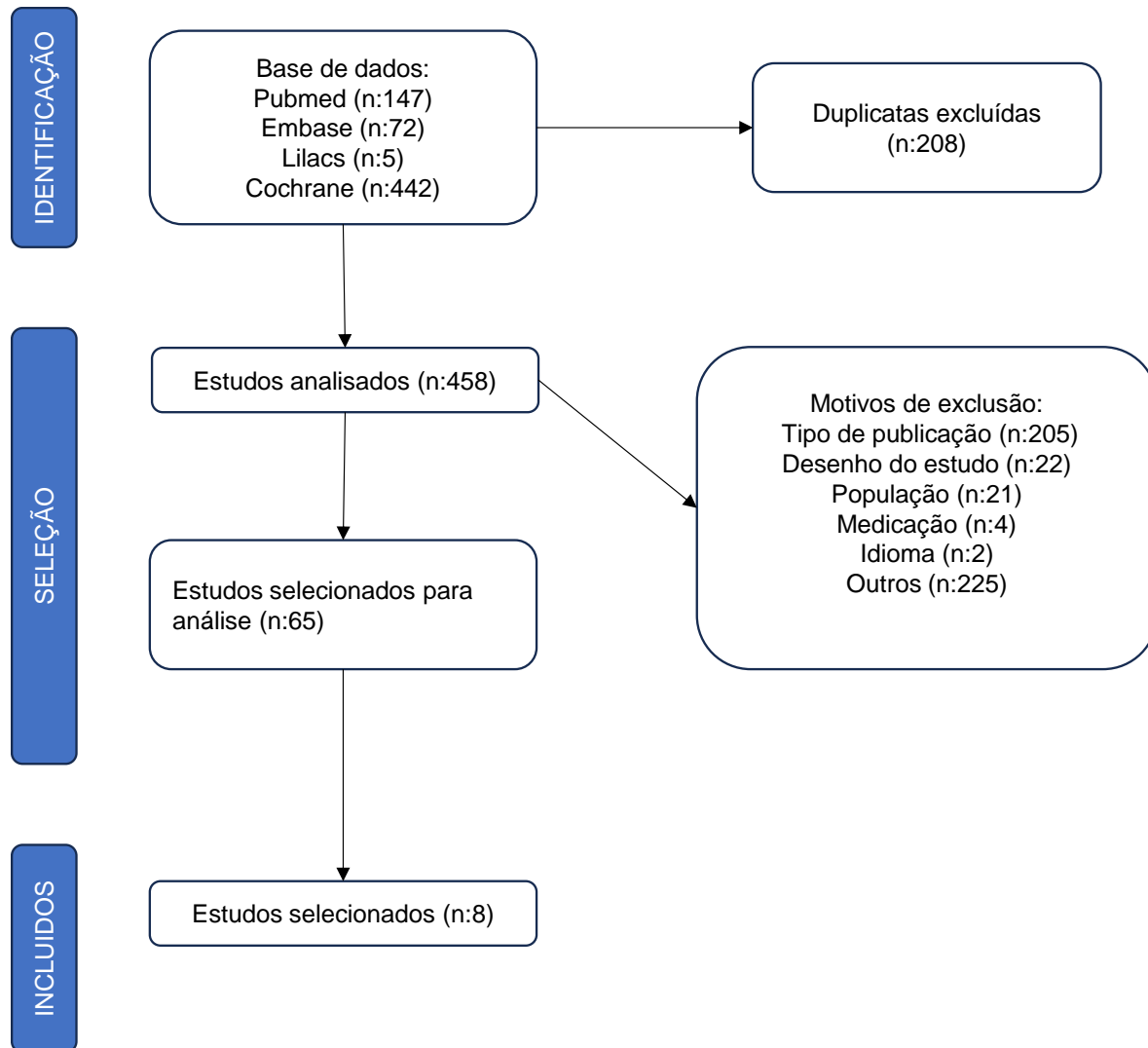
Haghdoust 2023 - redução de pelo menos 50% no número médio de dias de dor de cabeça por mês

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	fremanezumabe trimestral	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
8	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	487/1242 (39.2%)	210/1231 (17.1%)	não estimável		⊕⊕⊕ ○ Modificada	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## 5. Resultados

### Estudos selecionados na revisão sistemática - Fluxograma PRISMA



Autor, ano, local e nome do estudo	N	População	Intervenção	Comparador	Desfechos primários se secundários	Financiamento
<b>Silberstein (2017)</b> <b>HALO CM</b> <sup>72</sup>	1.130	Pacientes com enxaqueca crônica	Fremanezumabe	Placebo	<b>Desfecho primário:</b> diferença no número de dias de dor de cabeça. <b>Desfechos secundários:</b> diferença no número de dias de enxaquecas por mês, e a porcentagem de pacientes com uma redução de pelo menos 50% no número de dias de dor de cabeça por mês, e a mudança no número de dias por mês em que a medicação para dor de cabeça aguda foi utilizado.	Teva Pharmaceuticals
<b>Dodick (2018)</b> <b>HALO EM</b> <sup>68</sup>	875	Pacientes com enxaqueca episódica	Fremanezumabe	Placebo	<b>Desfecho primário:</b> diferença no número de dias de dor de cabeça. <b>Desfechos secundários:</b> diferença no número de dias de enxaquecas por mês, e a porcentagem de pacientes com uma redução de pelo menos 50% no número de dias de dor de cabeça por mês, e a diferença no número de dias por mês em que a medicação para dor de cabeça aguda foi utilizado.	Teva Pharmaceuticals
<b>Goadsby (2020)</b> <sup>73</sup> <b>EUA, Japão,</b>	1.890	Pacientes com	Fremanezumabe	Placebo	O desfecho principal foi avaliar a segurança a longo prazo e tolerabilidade do	Teva Pharmaceuticals

República Checa, Rússia, Canadá, Finlândia, Polônia, Israel, e Espanha		enxaqueca crônica ou episódica			fremanezumabe no tratamento preventivo de enxaqueca.	
<b>Ferrari (2019)<sup>74</sup></b> Bélgica, República Checa, Dinamarca, Finlândia, Alemanha, Itália, Holanda, Polônia, Espanha, Suécia, Suíça, Reino Unido e EUA <b>FOCUS</b>	838	Pacientes com enxaqueca crônica ou episódica	Fremanezumabe	Placebo	<b>Desfecho primário:</b> diferença no número de dias de dor de cabeça. <b>Desfechos secundários:</b> diferença no número de dias de enxaquecas por mês, e a porcentagem de pacientes com uma redução de pelo menos 50% no número de dias de dor de cabeça por mês, e a diferença no número de dias por mês em que a medicação para dor de cabeça aguda foi utilizado.	Teva Pharmaceuticals
<b>Ashina (2021)<sup>75</sup></b> <b>FOCUS -OLE</b>	838	Pacientes com enxaqueca crônica ou episódica	Fremanezumabe	Placebo	O desfecho principal foi avaliar a segurança a longo prazo e tolerabilidade do fremanezumabe no tratamento preventivo de enxaqueca.	Teva Pharmaceuticals
<b>Deng (2020)<sup>76</sup></b>	4.402	Pacientes com enxaqueca episódica	Anticorpos monoclonais contra CGRP	Placebo	Os desfechos primários de eficácia foram as diferenças no número de dias de enxaqueca desde o início até <i>endpoint</i> e uso mensal de medicação específica para enxaqueca aguda.	-

					O resultado de segurança foi a proporção de participantes que sofreram eventos adversos (EAs).	
<b>Sevivas (2022)<sup>77</sup></b>	2.811	Pacientes com enxaqueca crônica	Anticorpos monoclonais contra CGRP	Placebo	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) que analisam efetividade e segurança do anti-CGRP mAb, comparativamente ao placebo, em pacientes com enxaqueca crônica resistente.	-
<b>Haghdoost (2023)<sup>78</sup></b>	14.584	Pacientes com enxaqueca crônica ou episódica	Anticorpos monoclonais contra CGRP	Placebo	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) que analisam eficácia e segurança do anti-CGRP mAb, em pacientes com enxaqueca crônica ou episódica.	-



## 5.1 Resultados dos estudos dos randomizados

### Silberstein et al., 2017 (HALO CM) <sup>72</sup>

Este estudo teve como propósito de comparar dois regimes posológicos diferentes de fremanezumabe em relação ao placebo, para o tratamento da enxaqueca.

Neste estudo de Fase 3, pacientes com enxaqueca crônica (definida como dor de cabeça  $\geq 15$  dias por mês e enxaqueca  $\geq 8$  dias por mês) foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para receber fremanezumabe trimestralmente (uma dose única de 675 mg no início e placebo nas semanas 4 e 8), fremanezumabe mensalmente (675 mg no início e 225 mg nas semanas 4 e 8) ou um placebo que corresponda ao medicamento ativo. Tanto o fremanezumabe quanto o placebo foram administrados por injeção subcutânea.

O desfecho do estudo foi medir a diferença média no número de dias de dor de cabeça por mês, em comparação com a linha de base inicial, durante um período de 12 semanas após a primeira dose. Um dia de dor de cabeça foi definida como um dia em que a dor durou pelo menos 4 horas consecutivas e atingiu um nível moderado de gravidade, ou um dia em que medicação específica para enxaqueca aguda (como triptanos ou ergots) foi usada para tratar qualquer nível ou duração de dor de cabeça.

Do total de 1.130 pacientes que participaram, 376 foram randomizados para receber fremanezumabe trimestralmente; 379 foram designados para receber fremanezumabe mensalmente e 375 receberam placebo. O número médio de dias de dor de cabeça por mês no início do estudo foi de 13,2, 12,8 e 13,3, respectivamente.

O número médio de dias de dor de cabeça por mês diminuiu  $4,3 \pm 0,3$  com fremanezumabe trimestral,  $4,6 \pm 0,3$  com fremanezumabe mensal e  $2,5 \pm 0,3$  com placebo. Ambas as comparações com placebo foram estatisticamente significativas ( $P < 0,001$ ).

A proporção de pacientes que experimentaram uma diminuição de pelo menos 50% no número médio de dias de dor de cabeça por mês foi de 38% no grupo de fremanezumabe trimestral, 41% no grupo de fremanezumabe mensal e 18% no grupo de placebo. Ambas as comparações com o grupo placebo foram estatisticamente significativas ( $P < 0,001$ ).

Anormalidades da função hepática foram observadas em 5 participantes de cada grupo que recebeu fremanezumabe (1%) e em 3 pacientes no grupo placebo (<1%).

A administração de fremanezumabe como medida profilática para enxaqueca crônica levou a uma redução da ocorrência de dores de cabeça em comparação com o uso de placebo neste ensaio clínico de 12 semanas. Foram observadas reações frequentes no local da injeção em resposta à medicação.

#### **Dodick et al., 2018 (HALO EM)<sup>68</sup>**

Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do fremanezumabe em comparação a um placebo na prevenção de enxaquecas episódicas avaliando a diferença média no número de dias mensais de enxaqueca durante um período de 12 semanas após a dose inicial.

Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos, o ensaio incluiu uma visita de triagem, uma fase de pré-tratamento de 28 dias, um período de tratamento de 12 semanas e uma avaliação final na semana 12.

Os indivíduos tinham sofrido de enxaquecas episódicas. Enxaquecas episódicas foram definidas como tendo entre 6 e 14 dias de dor de cabeça, sendo pelo menos 4 desses dias enxaquecas, durante um período de 28 dias antes da terapia. Os pacientes que apresentaram falha no tratamento com duas classes diferentes de medicamentos preventivos da enxaqueca não foram incluídos.

Os pacientes foram divididos em três grupos: um grupo recebeu uma dose mensal de fremanezumabe (n = 290; 225 mg no início do estudo, semana 4 e semana 8), outro grupo recebeu uma dose única mais elevada de fremanezumabe para apoiar um regime de dose trimestral (n = 291; 675 mg no início do estudo; placebo nas semanas 4 e 8) e o terceiro grupo recebeu placebo (n = 294; no início do estudo, semana 4 e semana 8).

Dos 875 pacientes distribuídos aleatoriamente em grupos, com idade média de 41,8 anos e desvio padrão de 12,1 anos, 742 deles eram mulheres (85%). Um total de 791 pacientes (90,4%) concluíram o ensaio com sucesso. O número médio de dias de enxaqueca por mês caiu de 8,9 dias para 4,9 dias no grupo que recebeu doses mensais de fremanezumabe, de 9,2 dias para 5,3 dias no grupo que recebeu uma dose única mais alta trimestrais de

fremanezumabe e de 9,1 dias para 6,5 dias no grupo placebo durante um período de 12 semanas. O grupo de dosagem mensal mostrou uma diferença de -1,5 dias (IC 95%, -2,01 a -0,93 dias;  $P < 0,001$ ) em comparação ao grupo placebo. Da mesma forma, o grupo de doses mais altas trimestrais mostrou uma diferença de -1,3 dias (IC 95%, -1,79 a -0,72 dias;  $P < 0,001$ ) em comparação ao grupo placebo. As principais razões para a interrupção do tratamento foram eritema no local da injeção ( $n = 3$ ), endurecimento no local da injeção ( $n = 2$ ), diarreia ( $n = 2$ ), ansiedade ( $n = 2$ ) e tristeza ( $n = 2$ ).

Em pacientes com enxaqueca episódica que não haviam falhado anteriormente a diversas classes de medicamentos, o uso de fremanezumabe subcutâneo resultou em uma redução estatisticamente significativa de 1,3 a 1,5 dias no número médio de dias mensais de enxaqueca durante um período de 12 semanas, em comparação com placebo.

### **Goadsby 2020 (HALO LTS)** <sup>73</sup>

O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia de longo prazo do fremanezumabe, um anticorpo monoclonal que foi autorizado para o tratamento profilático de enxaquecas. Trata-se de um estudo duplo-cego, multicêntrico que teve duração de 52 semanas, os participantes tinham enxaqueca crônica (MC) ou enxaqueca episódica (EM) e foram designados aleatoriamente para receber fremanezumabe mensalmente ou trimestralmente.

A segurança e tolerabilidade do tratamento foram avaliadas por meio do monitoramento de eventos adversos (EA), avaliações sistemáticas do local da injeção (imediatamente e 1 hora após a injeção), avaliações laboratoriais e de sinais vitais e testes de imunogenicidade. As análises exploratórias predefinidas avaliaram a diferença no número de dias de enxaqueca, dias com dores de cabeça moderadas ou mais graves e dias com qualquer uso de medicação para dor de cabeça aguda em comparação com a linha de base inicial. Além disso, a medição da mudança no comprometimento relacionado à dor de cabeça foi realizada usando as pontuações do *Headache Impact Test* de 6 itens (HIT-6).

Do total de 1.890 pacientes que participaram, 551 e 559 pacientes com MC receberam dosagem trimestral e tratamento mensal, respectivamente. Além disso, 394 e 386 pacientes com EM receberam doses trimestrais e mensais, respectivamente. Os EAs mais

frequentemente relatados foram reação no local da injeção, incluindo endurecimento (relatado por 33% dos participantes), dor (relatada por 31% dos participantes) e eritema (relatado por 26% dos participantes).

Entre os pacientes que receberam fremanezumabe trimestralmente houve diminuição no número de dias mensais de enxaqueca de 7,2 dias para aqueles que tinham MC e de 5,2 dias para os pacientes com EM. Para os pacientes que receberam fremanezumabe mensalmente houve redução no número de dias mensais de enxaqueca de 8,0 dias nos pacientes com MC e de 5,1 dias nos com EM. Além disso, quando comparado com a linha de base, durante um período de 12 meses, fremanezumabe reduziu o número de dias de dor de cabeça de gravidade pelo menos moderada entre os pacientes que o trimestralmente em 6,4 e 4,4 dias em quem tinha MC e EM, respectivamente. Houve também em comparação com a linha de base, durante um período de 12 meses, diminuição do número de dias de dor de cabeça de gravidade pelo menos moderada entre os pacientes que receberam fremanezumabe mensalmente em 6,8 e 4,4 dias em quem tinha MC e EM, respectivamente. O uso de medicação para dor de cabeça aguda e o nível de incapacidade relacionada à dor de cabeça permaneceram reduzidos por um período de 12 meses.

Tanto o fremanezumabe trimestral quanto o fremanezumabe mensal foram bem tolerados pelos pacientes com MC e EM e mostraram melhorias consistentes no número de dias mensais de enxaqueca, dias de dor de cabeça e incapacidade relacionada à dor de cabeça por um período de até 12 meses.

#### **Ferrari et al., 2019 (FOCUS)<sup>74</sup>**

Estudo conduzido para avaliar a eficácia e a aceitabilidade do fremanezumabe em pacientes com enxaqueca que anteriormente não haviam demonstrado melhora após tentativa prévia de dois a quatro tipos diferentes de tratamentos para enxaqueca.

O ensaio FOCUS, um estudo de Fase 3b, foi realizado em 104 locais em vários países. O ensaio seguiu um desenho randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos. Recrutaram indivíduos com idades entre 18 e 70 anos que tinham enxaqueca episódica ou crônica e que já haviam tentado e falhado de duas a quatro classes diferentes de medicamentos preventivos para enxaqueca na última década. A falha foi definida como

a ausência de qualquer melhora significativa na condição clínica após um mínimo de 3 meses de terapia com uma dosagem consistente, conforme determinado pelo médico assistente. Inclui também a interrupção do tratamento devido a eventos adversos que o tornaram intolerável, ou quando o tratamento foi considerado inadequado ou contraindicado para a prevenção da enxaqueca do paciente. Usando tecnologia de resposta interativa eletrônica os participantes foram distribuídos aleatoriamente (em uma proporção de 1:1:1) para receber injeções subcutâneas trimestrais de fremanezumabe (675 mg no mês 1, seguido de placebo nos meses 2 e 3), injeções mensais de fremanezumabe (225 mg no mês 1 para enxaqueca episódica e 675 mg para enxaqueca crônica, seguidos de 225 mg em ambos os subgrupos nos meses 2 e 3), ou injeções mensais de placebo que correspondam ao medicamento ativo por um período de 12 semanas. O principal resultado medido foi a alteração média no número de dias de enxaqueca por mês em comparação com a linha de base inicial, durante um período de terapia de 12 semanas.

Um total de 838 indivíduos com enxaqueca episódica (329 [39%]) ou crônica (509 [61%]) foram selecionados aleatoriamente para receber um placebo (n=279), fremanezumabe trimestral (n=276) ou fremanezumabe mensal (n=283). Em comparação com um placebo a redução na média mensal de dias de enxaqueca durante um período de 12 semanas foi maior com fremanezumabe trimestral e mensal. A alteração média dos mínimos quadrados foi de -3,7 com fremanezumabe trimestral e -0,6 com placebo. A diferença entre fremanezumabe trimestral e placebo foi de -3,1 (intervalo de confiança de 95% -3,8 a -2,4). Da mesma forma, a alteração média dos mínimos quadrados foi de -4,1 com fremanezumabe mensal e -0,6 com placebo. A diferença entre fremanezumabe mensal e placebo foi de -3,5 (intervalo de confiança de 95% -4,2 a -2,8). A ocorrência de eventos adversos foi comparável entre o grupo placebo e o grupo fremanezumabe. Quatro participantes (1%) que receberam placebo, dois participantes (<1%) que receberam fremanezumabe trimestralmente e quatro participantes (1%) que receberam fremanezumabe mensalmente relataram eventos adversos graves de um total de 277, 276 e 285 participantes, respectivamente.

Fremanezumabe demonstrou eficácia e tolerabilidade favorável em indivíduos com enxaqueca refratária que não responderam a um máximo de quatro classes diferentes de medicamentos profiláticos para enxaqueca.

## Ashina 2021 (FOCUS LTS) <sup>75</sup>

Este ensaio teve como objetivo avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do fremanezumabe administrado mensal e trimestralmente.

Pacientes com enxaqueca episódica e enxaqueca crônica que terminaram a fase duplo-cego de 12 semanas do estudo FOCUS foram incluídos nesta extensão aberta de 12 semanas. Durante esta extensão, foram administradas três doses de fremanezumabe na dosagem de 225 mg.

O estudo avaliou as diferenças em várias medidas entre o estado inicial e os meses subsequentes, incluindo o número de dias de enxaqueca, o número de dias de dor de cabeça com gravidade pelo menos moderada, o número de dias usando medicação para dor de cabeça aguda, o número de dias com fotofobia ou fonofobia, o número de dias com náuseas ou vômitos, pontuações de incapacidade e a proporção de pacientes que alcançaram uma redução de pelo menos 50% ou 75% no número de dias mensais de enxaqueca.

Dos 807 pacientes que terminaram o tratamento duplo-cego de 12 semanas e continuaram com a extensão aberta, um total de 772 pacientes completaram o estudo com sucesso. Os pacientes experimentaram uma diminuição no número de dias mensais de enxaqueca, dias mensais de dor de cabeça de gravidade pelo menos moderada, dias por mês de uso de medicação para dor de cabeça aguda, dias com fotofobia/fonofobia e dias com náuseas ou vômitos ao usar o placebo, fremanezumabe trimestralmente e mensalmente.

A alteração média em relação ao valor basal para estas medidas foi a seguinte: -4,7 (Desvio-padrão [DP] 5,4), -5,1 (DP 4,7), -5,5 (DP 5,0) para dias mensais de enxaqueca; -4,5 (DP 5,0), -4,8 (DP 4,5), -5,2 (DP 4,9) para dias mensais de dor de cabeça de gravidade pelo menos moderada; -4,3 (DP 5,2), -4,9 (DP 4,6), -4,8 (DP 4,9) para dias por mês de uso de medicação para dor de cabeça aguda; -3,1 (DP 5,3), -3,4 (DP 5,3), -4,0 (DP 5,2) para dias com fotofobia/fonofobia; e -2,3 (DP 4,6), -3,1 (DP 4,5), -3,0 (DP 4,4) para dias com náusea ou vômito. Ao longo da extensão aberta de 12 semanas, 38%, 45% e 46% dos pacientes que receberam placebo, fremanezumabe trimestralmente e mensalmente, respectivamente, alcançaram com sucesso uma redução de pelo menos 50% nos dias

mensais de enxaqueca. Além disso, 16%, 15% e 20% dos pacientes, respectivamente, alcançaram uma redução de pelo menos 75% nos dias mensais de enxaqueca.

Melhorias significativas nos escores de incapacidade foram observadas em todas as três coortes de terapia. A incidência de eventos adversos foi mínima, inferior a 1%.

## **Resultados das revisões sistemáticas e metanálises**

### **Deng 2020<sup>76</sup>**

O objetivo desta metanálise foi avaliar a eficácia e segurança do anticorpo monoclonal de ligação ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP mAb) para o tratamento da enxaqueca.

Foi realizada uma pesquisa sistemática em bases de dados para localizar estudos que pudessem ser relevantes. Dois autores independentes conduziram a extração de dados e avaliação da qualidade. A diferença média foi combinada para dados contínuos, enquanto a razão de risco foi combinada para dados dicotômicos. Cálculos foram realizados para determinar os níveis de significância, tamanhos de efeito ponderados e homogeneidade de variância.

Esta metanálise incorporou um total de onze estudos rigorosos de controle randomizado, que abrangeram 4.402 pacientes. A terapia com mAb CGRP foi considerada mais eficaz do que o grupo placebo na redução do número de dias mensais de enxaqueca (diferença média ponderada = -1,44, intervalo de confiança [IC] 95% = -1,68 a -1,19) e dias de medicação específica para enxaqueca aguda (diferença média ponderada = -1,28, IC 95% = -1,66 a -0,90). Além disso, a terapia mostrou uma maior taxa de redução de pelo menos 50% nos dias mensais de enxaqueca (risco relativo = 1,51, IC 95% = 1,37 a 1,66). Não foram observadas diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos (EAs) ou nas taxas de suspensão do tratamento devido a EAs entre os grupos que receberam mAb CGRP e placebo. A análise de subgrupo revelou resultados comparáveis de eficácia e segurança para erenumabe, fremanezumabe e galcanezumabe.

As evidências existentes indicam que o mAb CGRP é um tratamento preventivo seguro e bem-sucedido para enxaqueca episódica.

## Sevivas 2022<sup>77</sup>

O objetivo principal do presente estudo foi realizar uma análise abrangente de ensaios clínicos randomizados que analisam especificamente a eficácia e segurança de anticorpos monoclonais anti-CGRP, em comparação com placebo, em pacientes com enxaqueca crônica resistente aos tratamentos.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente nas bases de dados MEDLINE, Scopus, Science Direct e ClinicalTrials.gov, abrangendo o período desde a sua criação até dezembro de 2021. Os artigos foram escolhidos com base em critérios pré-determinados para inclusão e exclusão. Os resultados de eficácia e segurança considerados incluíram: a alteração no número de dias mensais de enxaqueca (MMD) em comparação com o valor basal; alcançar uma redução de pelo menos 50% nos valores de MMD em comparação com a linha de base; a alteração no número de dias mensais em que foi tomada medicação específica para enxaqueca aguda (MAMD) em comparação com a linha de base; a avaliação da qualidade de vida através do Questionário de Qualidade de Vida Específico para Enxaqueca (MSQ); e o registro de quaisquer eventos adversos relatados. Além disso, empregamos a ferramenta Cochrane de risco de viés (RoB 2) para avaliar o potencial de viés nos estudos incluídos.

Esta revisão sistemática compreendeu quatro estudos, que abrangeram um total de 2.811 indivíduos com enxaqueca crônica que eram resistentes ao tratamento. Entre esses pacientes, 667 estiveram envolvidos em uma pesquisa que utilizou erenumabe, 838 foram incluídos em um estudo que utilizou fremanezumabe e 1.306 foram incluídos em dois estudos que utilizaram galcanezumabe. Quando comparados com um placebo, todos os anticorpos monoclonais anti-CGRP examinados e suas doses correspondentes mostram eficácia na redução da frequência de enxaquecas (MMD), diminuindo a necessidade de medicamentos agudos e melhorando as pontuações do MSQ. Em certos casos, estes tratamentos podem até reverter enxaquecas crônicas em enxaquecas episódicas (resultados de eficácia). Com relação aos resultados de segurança, não houve diferença no número e tipo de eventos adversos entre os grupos tratados com anticorpos monoclonais anti-CGRP e os grupos placebo.



Anticorpos monoclonais anti-CGRP ou anti-receptor de CGRP apresentam grande potencial como tratamento preventivo para enxaquecas, especialmente para pacientes com enxaquecas crônicas que não respondem bem a outras terapias.

### **Haghdoost 2023<sup>78</sup>**

Esta metanálise em rede para avaliar a eficácia de vários medicamentos, como atogepante, rimegepante, erenumabe, eptinezumabe, fremanezumabe e galcanezumabe, na prevenção de enxaquecas.

O estudo utilizou uma análise sistemática de bases de dados, como MEDLINE via PubMed, EMBASE e Cochrane central. Apenas ensaios clínicos randomizados de Fase 3 que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos.

Um total de dezenove estudos, envolvendo 14.584 pessoas, foram incluídos na análise. Onze estudos abrangeram enxaqueca episódica, 4 enxaqueca crônica e 4 ambas. Com exceção do eptinezumabe 30 mg, todas as terapias diminuíram efetivamente o número médio de dias de enxaqueca por mês em comparação com o placebo. Todos os tratamentos tiveram uma maior taxa de redução de pelo menos 50% nos dias mensais de enxaqueca em comparação com o placebo. A significância estatística desses resultados foi observada nos indivíduos que receberam a medicação por via subcutânea ou intravenosa, mas não naqueles que a tomaram por via oral.

Todos os medicamentos tiveram uma redução significativa no número médio de dias de dor de cabeça por mês. No entanto, não existem dados disponíveis para o rimegepante relativamente a este resultado. Da mesma forma, não existem dados para o eptinezumabe relativamente ao número médio de dias de medicação aguda por mês.

Em conclusão, os resultados indicam que os medicamentos que visam especificamente o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina foram bem-sucedidos na prevenção de enxaquecas quando comparados com um placebo. Todas as novas terapias demonstraram uma redução no número médio de enxaquecas mensais e dias de dor de cabeça em relação ao placebo. Ademais, estes tratamentos exibiram maiores taxas de redução de pelo menos 50%, 75% e 100% nos dias mensais de enxaqueca em comparação com um placebo.

## 5.2 Interpretação dos resultados

O estudo conduzido por Silberstein e colaboradores<sup>72</sup> mostrou que o fremanezumabe trimestral e mensal, como tratamento preventivo para a enxaqueca crônica, resultou em uma menor frequência de dor de cabeça que o placebo em 12 semanas. Fremanezumabe, é seguro com eventos mais comumente relacionados às reações no local da injeção.

Dodick e colaboradores<sup>68</sup> mostraram que, entre os pacientes com enxaqueca episódica, o fremanezumabe subcutâneo comparado ao placebo resultou em uma redução estatisticamente significativa de 1,3 a 1,5 dias no número médio de dias mensais de enxaqueca durante um período de 12 semanas. Fremanezumabe, é seguro sendo que a maioria dos eventos adversos diz respeito ao local da aplicação.

Já o estudo de Goadsby e colaboradores<sup>73</sup> em um estudo de longo prazo (12 meses) mostrou que fremanezumabe tanto trimestralmente e quanto mensalmente é bem tolerado e demonstra melhorias sustentadas no número de dias mensais de enxaqueca, dias de dor de cabeça e incapacidade relacionada à dor de cabeça em pacientes com enxaqueca.

O estudo FOCUS, de 12 semanas, conduzido por Ferrari e colaboradores<sup>74</sup> mostrou que fremanezumabe foi eficaz e bem tolerado em pacientes com enxaqueca de difícil manejo que não responderam anteriormente de duas a quatro classes de medicamentos preventivos para enxaqueca.

Já a extensão do estudo Focus, resultando em aproximadamente 24 semanas de tratamento, conduzido por Ashina e colaboradores<sup>75</sup>, pacientes com EM ou CM que tiveram respostas inadequadas anteriormente a tratamento preventivo obteve uma média mensal menor de dias de enxaqueca, menor número de dias de uso de medicamentos para dor de cabeça aguda, menos dias com fotofobia e fonofobia, menos dias de náusea ou vômito e redução da pontuação HIT-6 e MIDAS. A melhoria nesses resultados obtidas no estudo de extensão foi de maior magnitude do que aquelas observadas no final do período de três meses da fase duplo cego. Os resultados deste estudo indicam que o fremanezumabe é eficaz, seguro e bem tolerado por até 6 meses em pacientes que anteriormente não haviam respondido a pelo menos duas classes de tratamentos preventivos de enxaqueca.

Deng e colaboradores<sup>76</sup> realizaram uma metanálise que revela que os anticorpos monoclonais CGRP podem servir como um tratamento preventivo eficaz e seguro para episódios enxaqueca. Já a revisão realizada por Sevivas e colaboradores<sup>77</sup> mostrou que anticorpos monoclonais anti-CGRP ou anti-receptor CGRP são uma terapia preventiva eficaz e promissora para enxaqueca e que pode ser particularmente útil para pacientes com enxaqueca crônica resistente.

Haghdoost e colaboradores<sup>78</sup> realizaram uma revisão sistemática na qual os resultados mostraram que os medicamentos direcionados ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina foram eficazes na prevenção enxaqueca em comparação com placebo.

## **6. Discussão**

A enxaqueca é uma condição de saúde que se não acompanhada e tratada de forma adequada pode afetar a vida do paciente de diferentes maneiras, trazendo prejuízos que em questões emocionais, práticas do cotidiano das pessoas e do desempenho de atividades, principalmente as laborais.

Embora existam ferramentas, como o MIDAS ou o HIT- 6 para avaliar o impacto da enxaqueca na qualidade de vida dos pacientes com enxaqueca ou a incapacidade imposta aos pacientes com enxaqueca crônica ou episódica devido aos sintomas associados ao seu distúrbio, essas ferramentas não são precisas, dificultando o diagnóstico e o tratamento.

As classes de medicamentos como os antagonistas dos canais de cálcio, antidepressivos, antiepiléticos e anti-hipertensivos, desenvolvidos primariamente para outras indicações, entraram em campo para o tratamento da enxaqueca com base em estudos clínicos.<sup>7–10</sup> No entanto, a eficácia destes medicamentos é, na maior parte das vezes, insuficiente, existindo um grande período de latência entre o início do medicamento e o seu efeito clínico. Estas drogas também geram uma série de reações adversas importantes, o que é particularmente significativo para os pacientes com enxaqueca que parecem ser mais sensíveis às reações adversas do que outros pacientes, que acaba por limitar a sua utilização.<sup>11</sup>

Neste âmbito, é importante notar que os eventos adversos são os principais motivos que levam à interrupção da medicação, o que é frequentemente observado no uso dos tratamentos atualmente disponíveis<sup>12-14</sup> assim como a baixa adesão ao tratamento. A adesão é também um importante fator a ser observado no tratamento profilático da enxaqueca, sendo de apenas 20% após um ano.<sup>15</sup>

Até o momento, acredita-se que a fisiopatologia da enxaqueca é o resultado de uma combinação de processos. Em um deles há o envolvimento da CGRP.

A terapia de bloqueio da função CGRP é uma nova classe de medicamentos desenvolvida, especificamente, para a indicação clínica de prevenção de enxaqueca crônica e episódica. Esta classe terapêutica exibe um mecanismo distinto dos tratamentos preventivos anteriores, e também pode ser usada para aumentar o efeito terapêutico quando em conjunto com outros medicamentos preventivos.

Nesta revisão sistemática focada em fremanezumabe, examinamos três revisões sistemáticas seguidas de metanálises (Deng et al<sup>76</sup>, Sevivas et al<sup>77</sup> e Haghdoost et al<sup>78</sup>) que, apesar de não serem específicas para fremanezumabe, o analisavam. Estas revisões consideradas as limitações de cada um dos estudos incluídos nelas, as variações nas populações estudadas (incluindo aquelas com enxaquecas episódicas e crônicas) e que as drogas foram comparadas contra placebo, demonstraram que todos os anticorpos monoclonais CGRP diminuíram a média mensal de dias de enxaqueca e dias de dor de cabeça e exibiram maiores taxas de redução de pelo menos 50%, 75% e 100% nos dias mensais de enxaqueca em comparação ao placebo.

Já entre os estudos randomizados, controlados, específicos do fremanezumabe avaliados, demonstraram que fremanezumabe administrado mensal ou trimestralmente é seguro e apresenta boa eficácia clínica, reduzindo significativamente a frequência de enxaquecas mensais. Desta forma, foi demonstrado através de vários estudos randomizados, controlados, o conceito de que fremanezumabe ao se ligar ao peptídeo-ligante relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), bloquear as duas isoformas do CGRP ( $\alpha$ -e  $\beta$ -CGRP) e impedir a ligação ao receptor CGRP é eficaz em reduzir a frequência de enxaquecas mensais em pacientes com enxaqueca classificada como crônica ou episódica. Isso foi demonstrado em estudos de curto, médio e longo prazo, em pacientes com poucos

tratamentos preventivos prévios ou de difícil controle da enxaqueca. Nos diferentes ECRs analisados, fremanezumabe foi bem tolerado e, portanto, potencialmente implicará na maior adesão ao medicamento e consequentemente maior controle da dor de cabeça.

Os estudos apresentados neste documento mostram justamente que o medicamento fremanezumabe, um representante desta classe de medicamentos, anticorpos monoclonais que bloqueiam a função CGRP, pode ser um importante aliado no tratamento da enxaqueca e redução do impacto socioeconômico provocado pela enxaqueca no Brasil.

## 6.1 Estudos de vida real com Fremanezumabe

Dentre os estudos de vida real já publicados sobre o uso de Fremanezumabe, 3 se mostraram adequados ao objetivo desta submissão.

### **McAllister 2021** <sup>79</sup>

Estudo retrospectivo onde os dados foram extraídos de setembro de 2018 a junho de 2020 do componente Midwest do EMRClaims+®, um banco de dados integrado de serviços de saúde contendo > 20 milhões de registros médicos de dados de reembolso de seguros comerciais nacionais, dados de reembolso do Medicare e registros médicos eletrônicos regionais.

Os pacientes incluídos na análise de coorte tinham idade  $\geq 18$  anos e receberam fremanezumabe, com histórico de inscrição ou tratamento por  $\geq 6$  meses antes (pré-índice) do início do fremanezumabe (data do índice) e  $\geq 1$  mês após a data do índice (pós-índice), e sem gravidez ou encontros relacionados à gravidez durante o período do estudo.

A frequência de cefaleia relatada pelo paciente, a intensidade da dor da enxaqueca (MPI), os sintomas compostos de enxaqueca e HCRU foram avaliados antes do índice e  $\geq 1$  mês após o início do fremanezumabe. Os testes de postos sinalizados de Wilcoxon foram usados para comparar as médias dos sintomas e resultados da enxaqueca e HCRU antes e depois do início do fremanezumabe. 172 pacientes foram elegíveis para análise. Dos pacientes que se auto-relataram ( $n = 129$ ), 83,7% relataram melhora na frequência ou nos sintomas de cefaleia após o tratamento com fremanezumabe.

Especificamente, a frequência de cefaleia diminuiu em 63% após o início do fremanezumabe: a frequência média (desvio padrão) de cefaleia foi de 22,24 (9,29) dias por mês pré-índice versus 8,24 (7,42) dias por mês pós-índice ( $P < 0,0001$ ). O MPI médio também diminuiu em 18% após o início do fremanezumabe: o MPI foi de 5,47 (3,19) pré-índice versus 4,51 (3,34) pós-índice ( $P = 0,014$ ). As visitas médias ao pronto-socorro (PS) por mês diminuíram de 0,72 para 0,54 ( $P = 0,003$ ), e as visitas médias ambulatoriais por mês diminuíram de 1,04 para 0,81 ( $P < 0,001$ ). As hospitalizações médias por mês diminuíram, mas os resultados não atingiram significância estatística ( $P = 0,095$ ). Os custos

de hospitalização e PS diminuíram, enquanto os custos ambulatoriais aumentaram, do pré-índice para o pós-índice, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas ( $P \geq 0,232$ ). Apesar dessa não diferença estatística, em termos econômicos o estudo apresenta diferenças.

#### **Ashina M 2023 (PEARL)<sup>80</sup>**

Estudo realizado com adultos com enxaqueca episódica ou enxaqueca crônica mantendo diários de dor de cabeça após o início do fremanezumabe. Um total de 897 participantes foram inscritos e 574 incluídos nas análises de eficácia (enxaqueca episódica, 25,8%; enxaqueca crônica, 74,2%). Dos participantes com dados disponíveis, 175/313 (55,9%) alcançaram uma redução mensal de 50% nos dias de enxaqueca durante o período de seis meses após o início. Entre os meses 1 e 12, houve reduções sustentadas na média mensal de dias de enxaqueca, no uso agudo de medicamentos, nos escores de incapacidade e na gravidade da dor de cabeça. Poucos eventos adversos foram relatados.

#### **Barbantti P 2024 (FRIEND3)<sup>81</sup>**

Estudo de coorte prospectivo, multicêntrico ( $n = 26$ ) de 48 semanas que avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade do fremanezumabe em adultos consecutivos com enxaqueca episódica de alta frequência ou enxaqueca crônica com 3 falhas de tratamento. O desfecho primário foi a variação da linha de base em dias mensais de enxaqueca (MMD) em enxaqueca episódica de alta frequência e dias mensais de dor de cabeça (MHD) na enxaqueca crônica nas semanas 45–48. Os desfechos secundários foram mudanças em medicamentos analgésicos mensais, Escala de Avaliação Numérica (NRS), Teste de Impacto de Cefaleia (HIT-6) e pontuações da Escala de Avaliação de Incapacidade de Enxaqueca (MIDAS) e taxas de resposta 50%, 75% e 100%.

Dos 533 participantes receberam tratamento para análise de eficácia. Nenhum participante perdeu qualquer dosagem de tratamento a cada dois meses consecutivos durante o período de 12 meses. O uso de fremanezumabe reduziu significativamente ( $p \leq 0,001$ ) tanto o MMD (-6,4) no HFEM quanto o MHD (-14,5) no CM. Também foi observada uma redução significativa ( $p \leq 0,001$ ) no uso de medicamentos analgésicos mensais (HFEM -6,0; CM 16,5), NRS (HFEM -3,4; CM -3,4), HIT-6 (HFEM -16,9; CM -17,9) e escore MIDAS (HFEM

-50,4; CM -76,6). As taxas de resposta C 50%, C 75% e 100% ao fremanezumabe foram 75,5%, 36,7% e 2% no HFEM e 71,6%, 44,4% e 3,7% no CM. Eventos adversos emergentes do tratamento leves e transitórios ocorreram em 7,8% dos participantes. Nenhum sujeito interrompeu o tratamento por qualquer motivo.

Este estudo de vida real documenta que o tratamento de longo prazo com fremanezumabe é altamente eficaz e notavelmente bem tolerado em indivíduos com HFEM ou MC com múltiplas (3) falhas terapêuticas, mesmo na presença de uso concomitante de medicação, comorbidades psiquiátricas ou ambos. A relação eficácia/tolerabilidade parece ser melhor no RWE do que nos ECR.

## **6.2 Avaliação de agências estrangeiras de ATS**

### **NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) – Reino Unido**

Fremanezumabe é recomendado como uma opção para prevenir a enxaqueca em adultos, somente se:

- a. paciente têm 4 ou mais dias de enxaqueca por mês
- b. pelo menos 3 tratamentos medicamentosos preventivos falharam e
- c. a empresa fornecer acordo comercial.

Regra de parada para fremanezumabe - após 12 semanas de tratamento se:

na enxaqueca episódica (menos de 15 dias de dor de cabeça por mês), a frequência não diminui em pelo menos 50% na enxaqueca crônica (15 dias de dor de cabeça por mês ou mais, com pelo menos 8 deles apresentando características de enxaqueca), a frequência não diminuir em pelo menos 30%.

O estudo FOCUS forneceu a evidência clínica mais relevante para a população de interesse.



## **CADTH (Canada's Drug and Health Technology Agency) – Canadá<sup>82</sup>**

Fremanezumabe é recomendado como uma opção para prevenir a enxaqueca em adultos, somente se:

- a. paciente têm 4 ou mais dias de enxaqueca por mês
- b. a empresa reduzir o preço

Regra de parada para fremanezumabe - após 12 semanas de tratamento se:

Na enxaqueca episódica (menos de 15 dias de dor de cabeça por mês), a frequência não diminui em pelo menos 50% Na enxaqueca crônica (15 dias de dor de cabeça por mês ou mais, com pelo menos 8 deles apresentando características de enxaqueca), a frequência não diminui em pelo menos 50%.

O estudo FOCUS forneceu a evidência clínica mais relevante para a população de interesse PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) - Austrália<sup>83</sup>

Enxaqueca crônica, a frequência tem que diminuir em pelo menos 50% e não utilizar concomitante a outros medicamentos.

## **SMC (Scottish Medicines Consortium) - Escócia<sup>84</sup>**

Fremanezumabe é recomendado como uma opção para prevenir a enxaqueca em adultos, somente se paciente têm 3 ou mais dias de enxaqueca por mês.

## **7. Conclusão**

O Fremanezumabe, um anticorpo monoclonal anti-CGRP, demonstrou eficácia no tratamento profilático da enxaqueca. Os estudos clínicos demonstram que pacientes tratados com fremanezumabe experimentaram uma redução significativa nos dias de enxaqueca mensais em comparação com o placebo. Isso significa que o medicamento pode ajudar a diminuir a frequência das crises de enxaqueca.

Os efeitos adversos mais comuns associados ao fremanezumabe foram reações no local da injeção. No entanto, não houve diferença significativa na ocorrência de eventos adversos graves em comparação com o placebo. Portanto, o fremanezumabe apresenta um perfil de segurança adequado para uso clínico.

Fremanezumabe apresenta eficácia e segurança de longo prazo (12 meses) avaliadas e comprovadas nos estudos HALO LTS e FOCUS LTE.

Fremanezumabe é um tratamento preventivo eficaz e seguro para episódios enxaqueca, no curto, médio e longo prazo, em pacientes com poucos tratamentos preventivos prévios, com enxaqueca de difícil controle ou quando outras terapias não são eficazes ou bem toleradas.

As recomendações já feitas por agências estrangeiras demonstram que é possível criar uma regra clara e objetiva para seleção de pacientes com indicação para o uso de Fremanezumabe, sendo inclusive possível o estabelecimento de uma diretriz de Utilização (DUT) para seu uso.

## 8. Referências

1. Ministério da Saúde. ENXAQUECA. <https://bvsmis.saude.gov.br/enxaqueca/#:~:text=A%20enxaqueca%20%C3%A9%20uma%20doen%C3%A7a,nos%20dois%20lados%20da%20cabe%C3%A7a>. acessado em maio 2024.
2. Vos T, Allen C, Arora M, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1545-1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6
3. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010;11(4):289-299. doi:10.1007/s10194-010-0217-0
4. Victor T, Hu X, Campbell J, Buse D, Lipton R. Migraine prevalence by age and sex in the United States: A life-span study. *Cephalalgia*. 2010;30(9):1065-1072. doi:10.1177/0333102409355601
5. Oliveira AB e tal. Migraine Preventive Treatment Failure: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Center in Brazil. 2023.
6. Aurora S, Dodick D, Turkel C, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):793-803. doi:10.1177/0333102410364676
7. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: Results of a Large Controlled Trial. *Arch Neurol*. 2004;61(4):490. doi:10.1001/archneur.61.4.490
8. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337-1345. doi:10.1212/WNL.0b013e3182535d20
9. Luykx J, Mason M, Ferrari M, Carpay J. Are Migraineurs at Increased Risk of Adverse Drug Responses?: A Meta-Analytic Comparison of Topiramate-Related Adverse Drug Reactions in Epilepsy and Migraine. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(3):283-288. doi:10.1038/clpt.2008.203
10. Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G. Adherence with Migraine Prophylaxis in Clinical Practice. *Pain Pract*. 2012;12(7):541-549. doi:10.1111/j.1533-2500.2012.00530.x
11. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton RB. Patterns of Diagnosis and Acute and Preventive Treatment for Migraine in the United States: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study: CME. *Headache J Head Face Pain*. 2007;47(3):355-363. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00631.x
12. Loder EW, Rizzoli P. Tolerance and Loss of Beneficial Effect During Migraine Prophylaxis: Clinical Considerations: September 2011. *Headache J Head Face Pain*. 2011;51(8):1336-1345. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.01986.x
13. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478-488. doi:10.1177/0333102414547138
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202
15. International Headache Society (IHS). International Headache Society (IHS). Classification criteria for migraine. Presented at the: <https://www.ichd-3.org/1-migraine>.
16. Kowacs F, Roesler CADP, Piovesan EJ, et al. Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(7):509-520.

doi:10.1590/0004-282x20190078

17. Steiner T and Martelletti P. Aids for management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain*. 2007;1 S2.
18. Linde M, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. Time trends in the prevalence of headache disorders. The Nord-Trøndelag Health Studies (HUNT 2 and HUNT 3). *Cephalalgia*. 2011;31(5):585-596. doi:10.1177/0333102410391488
19. Sanderson JC, Devine EB, Lipton RB, et al. Headache-related health resource utilisation in chronic and episodic migraine across six countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1309-1317. doi:10.1136/jnnp-2013-305197
20. Shah N et al. Migraine prophylaxis treatment patterns in Germany: analysis of data from clinical practice. *Cephalalgia*. 2016. 36 (1\_suppl):37. *Cephalalgia*. 2016:36.
21. Mutebi A et al. Migraine prophylaxis treatment patterns in France: analysis of data from clinical practice. *Cephalalgia*. 2016:36.
22. Pozo-Rosich P. Migraña crónica: epidemiología e impacto. *RevNeurol*. 003-S11.
23. Lucas C and Valade D. Treatments of migraine. *Revue Du Praticien*. 2008:625–36.
29. Manzoni G and Stovner L. Epidemiology of headache. *Handbook of Clinical Neurology*. 2010:97 3–22.
24. Cheng H, Treglown L, Green A, Chapman BP, Kornilaki EN, Furnham A. Childhood onset of migraine, gender, parental social class, and trait neuroticism as predictors of the prevalence of migraine in adulthood. *J Psychosom Res*. 2016;88:54-58. doi:10.1016/j.jpsychores.2016.07.012
25. Sala N et al. Basic concepts of clinical treatment of migraine. *Dolor*. 2015:7–17.
26. Lantéri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H, et al. Démarche diagnostique générale devant une céphalée chronique quotidienne (CCQ) – Prise en charge d'une CCQ chez le migraineux : céphalée par abus médicamenteux et migraine chronique/Recommandations de la SFEMC, ANLLF et SFETD. *Rev Neurol (Paris)*. 2014;170(3):162-176. doi:10.1016/j.neurol.2013.09.006
27. Speciali JG. Classificação das cefaléias. *Med Ribeirão Preto*. 1997;30(4):421-427. doi:10.11606/issn.2176-7262.v30i4p421-427
28. Stafford MR, Hareendran A, Ng-Mak DS, Insinga RP, Xu R, Stull DE. EQ-5D™-derived utility values for different levels of migraine severity from a UK sample of migraineurs. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10(1):65. doi:10.1186/1477-7525-10-65
29. Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. The impact of headache on quality of life. *J Headache Pain*. 2003;4(S1):s35-s41. doi:10.1007/s101940300007
30. Lipton RB, Serrano D, Pavlovic JM, et al. Improving the Classification of Migraine Subtypes: An Empirical Approach Based on Factor Mixture Models in the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache J Head Face Pain*. 2014;54(5):830-849. doi:10.1111/head.12332
31. Miller S. The acute and preventative treatment of episodic migraine. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012;15(5):33. doi:10.4103/0972-2327.99998
32. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res*. 2005;14(6):1523-1532. doi:10.1007/s11136-004-7713-0
33. Pascual-Gómez J et al. Determinants of prophylactic migraine therapy in Spain. *Revista De Neurologia*. 2007:513–8.
34. Blumenfeld A, Varon S, Wilcox T, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011;31(3):301-315. doi:10.1177/0333102410381145
35. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*. 2012;13(5):361-378. doi:10.1007/s10194-012-0460-7

36. Leonardi M, Raggi A, Bussone G, D'Amico D. Health-Related Quality of Life, Disability and Severity of Disease in Patients With Migraine Attending to a Specialty Headache Center. *Headache J Head Face Pain*. 2010;50(10):1576-1586. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01770.x
37. Géraud G, Valade D, Lantéri-Minet M, et al. Smile: First Observational Prospective Cohort Study of Migraine in Primary Care in France. Description of Methods and Study Population. *Cephalalgia*. 2008;28(2):164-173. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01489.x
38. Sarchielli P, Corbelli I, Messina P, et al. Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: a multicentre clinical study. *Eur J Neurol*. 2016;23(1):85-91. doi:10.1111/ene.12794
39. The Migraine Trust. Submission to Government consultation on Improving Lives: The Work, Health and Disability Green Paper Available. Presented at the: <https://www.migrainetrust.org/submission-government-consultation-improving-lives-work-health-disability-green-paper/>.
40. Allena M, Steiner TJ, Sances G, et al. Impact of headache disorders in Italy and the public-health and policy implications: a population-based study within the Eurolight Project. *J Headache Pain*. 2015;16(1):100. doi:10.1186/s10194-015-0584-7
41. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: Burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008;71(8):559-566. doi:10.1212/01.wnl.0000323925.29520.e7
42. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. Arias-Carrion O, ed. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0130733. doi:10.1371/journal.pone.0130733
43. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968-981. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x
44. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. *SpringerPlus*. 2016;5(1):637. doi:10.1186/s40064-016-2211-8
45. Seddik AH, Branner JC, Ostwald DA, Schramm SH, Bierbaum M, Katsarava Z. The socioeconomic burden of migraine: An evaluation of productivity losses due to migraine headaches based on a population study in Germany. *Cephalalgia*. 2020;40(14):1551-1560. doi:10.1177/0333102420944842
46. Sociedade Brasileira de Cefaleia. <https://sbcefaleia.com.br/diretrizes.php>. Acessado dia 08/04/2024.
47. Evers S et al. Acute therapy and prophylaxis of migraine: Guidelines of the German Migraine and Headache Society and of the German Neurological Society. 2008:933–49.
48. Mathew NT, Jaffri SFA. A Double-Blind Comparison of OnabotulinumtoxinA (BOTOX<sup>®</sup>) and Topiramate (TOPAMAX<sup>®</sup>) for the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine: A Pilot Study. *Headache J Head Face Pain*. 2009;49(10):1466-1478. doi:10.1111/j.1526-4610.2009.01566.x
49. Allergan. OnabotulinumtoxinA/Botox<sup>®</sup> Prescribing Information. [www.allergan.com/assets/pdf/botox\\_pi.pdf](http://www.allergan.com/assets/pdf/botox_pi.pdf).
50. Diener H, Matias-Guiu J, Hartung E, et al. Efficacy and Tolerability in Migraine Prophylaxis of Flunarizine in Reduced Doses: A Comparison with Propranolol 160 Mg Daily. *Cephalalgia*. 2002;22(3):209-221. doi:10.1046/j.1468-2982.2002.t01-1-00309.x
51. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259. doi:10.1016/S0140-6736(17)32154-2
52. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic Review of Migraine Prophylaxis Adherence and Persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(1):22-33.

doi:10.18553/jmcp.2014.20.1.22

53. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, et al. Patterns of Use and Reasons for Discontinuation of Prophylactic Medications for Episodic Migraine and Chronic Migraine: Results From the Second International Burden of Migraine Study ( IBMS-II ). *Headache J Head Face Pain*. 2013;53(4):644-655. doi:10.1111/head.12055
54. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28(2):183-187. doi:10.1002/ana.410280213
55. Castillo J, Láinez MJA, Domínguez M, Palacios G, Díaz S, Rejas J. Labor Productivity in Migraine Patients: Primary Care Contribution to Occupational Medicine. *J Occup Environ Med*. 2008;50(8):895-903. doi:10.1097/JOM.0b013e31817e9157
56. Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the Prevention of Migraine and Cluster Headache: A Narrative Review. *Headache J Head Face Pain*. 2019;59(S2):20-32. doi:10.1111/head.13583
57. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113-2122. doi:10.1056/NEJMoa1709038
58. Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.; Zelazny, J.; Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J. Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Pediatric - Since Last Contact – Communities and Healthcare. Version 23/06/10.[https://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/C-SSRS\\_Pediatric-SLC\\_11.14.16.pdf](https://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/C-SSRS_Pediatric-SLC_11.14.16.pdf).
59. Queiroz LP, Peres MF, Piovesan EJ, et al. A nationwide population- based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia* 2009;29(06): 642–649.
60. Souza MNP, Cohen JM, Piha T, Ribalov R, Lengil T, van der Laan A, Calderaro M, Lee LK. Burden of migraine in Brazil: A cross-sectional real-world study. *Headache*. 2022 Nov;62(10):1302-1311.
61. The Migraine Disability Assessment Test. <https://headaches.org/wp-content/uploads/2018/02/MIDAS.pdf>.
62. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011 Feb;31(3):357-67.
63. Sinapse® | Volume 21 | Supplement 1 | May 2021 Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2021.
64. Kubota GT. Anti-CGRP monoclonal antibodies as first-line therapy for migraine. *Arq Neuropsiquiatr* 2022;80(5 Suppl. 1):218-226.
65. WifOR Institute. Socioeconomic burden of main diseases in eight Latin American countries WifOR Institute 2024. Available at: [https://fifarma.org/wp-content/uploads/2024/06/SoC-burden-in-Latinoamerica-General-White-paper\\_11062024.pdf](https://fifarma.org/wp-content/uploads/2024/06/SoC-burden-in-Latinoamerica-General-White-paper_11062024.pdf).
66. Amilton Cabral Junior. Prevalência da migrânea em uma empresa Brasileira e seu impacto na produtividade-um estudo descritivo transversal. Dissertação de mestrado apresentada a escola de Administração de Empresas se São Paulo da Fundação Getúlio Vargas.
67. Winner PK, Spierings ELH, Yeung PP, et al. Early Onset of Efficacy With Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 2019;59(10):1743-1752. doi:10.1111/head.13654
68. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999. doi:10.1001/jama.2018.4853
69. Xu D, Chen D, Zhu L na, et al. Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine – a meta-

- analysis of randomized controlled trials. *Cephalalgia*. 2019;39(9):1164-1179. doi:10.1177/0333102419829007
70. Seddik AH, Schiener C, Ostwald DA, Schramm S, Huels J, Katsarava Z. Social Impact of Prophylactic Migraine Treatments in Germany: A State-Transition and Open Cohort Approach. *Value Health*. 2021;24(10):1446-1453. doi:10.1016/j.jval.2021.04.1281
  71. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018;38(5):815-832. doi:10.1177/0333102418758283
  72. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, Yang R, Ashina S, Katsarava Z. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):114. doi:10.1186/s10194-020-01173-8
  73. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020;95(18). doi:10.1212/WNL.0000000000010600
  74. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet*. 2019;394(10203):1030-1040. doi:10.1016/S0140-6736(19)31946-4
  75. Ashina M, Cohen JM, Galic M, et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. *J Headache Pain*. 2021;22(1):68. doi:10.1186/s10194-021-01279-7
  76. Deng H, Li G, Nie H, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine – an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020;20(1):57. doi:10.1186/s12883-020-01633-3
  77. Sevivas H, Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):86. doi:10.1186/s40001-022-00716-w
  78. Haghdoost F, Puledda F, Garcia-Azorin D, Huessler EM, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia*. 2023;43(4):033310242311593. doi:10.1177/03331024231159366
  79. McAllister P, Lamerato L, Krasenbaum LJ, et al. Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States. *J Headache Pain*. 2021;22(1):156. doi:10.1186/s10194-021-01358-9
  80. Ashina M, Mitsikostas DD, Amin FM, Kokturk P, Schankin CJ, Sahin G, Pozo-Rosich P, Dorman PJ, Nežádal T, Poole AC, Martins IP, Sumelahti ML, Ramirez Campos V, Ahn AH, Lyras L, Tassorelli C. Real-world effectiveness of fremanezumab for the preventive treatment of migraine: Interim analysis of the pan-European, prospective, observational, phase 4 PEARL study. *Cephalalgia*. 2023 Nov;43(11):3331024231214987.
  81. Barbanti P, Egeo G, Proietti S, d'Onofrio F, Aurilia C, Finocchi C, Di Clemente L, Zucco M, Doretti A, Messina S, Autunno M, Ranieri A, Carnevale A, Colombo B, Filippi M, Tasillo M, Rinalduzzi S, Querzani P, Sette G, Forino L, Zoroddu F, Robotti M, Valenza A, Camarda C, Borrello L, Aguggia M, Viticchi G, Tomino C, Fiorentini G, Orlando B, Bonassi S, Torelli P; Italian Migraine Registry study group. Assessing the Long-Term (48-Week) Effectiveness, Safety, and Tolerability of Fremanezumab in Migraine in Real Life: Insights from the Multicenter, Prospective, FRIEND3 Study. *Neurol Ther*. 2024 Jun;13(3):611-624.
  82. CADTH Common drug review. Clinica review report. Fremanezumab for the prevention of migraine in adults who have at least 4 migrasine days monthly. May 2021.

83. PBAC meetings. FREMANEZUMAB: Solution for injection 225 mg in 1.5 mL single dose pre-filled syringe, Solution for injection 225 mg in 1.5 mL single dose autoinjector; Ajoovy® - November 2022 – OOS August 2023.

84. Scottish Medicines Consortium (SMC).  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/fremanezumab-ajovy-full-smc2226/>.



