

FORMROL MEDICAMENTOS - CICLO 2019/2020



DECLARAÇÃO

- | | |
|--|-----|
| Declara estar ciente que o preenchimento dos campos obrigatórios do FormRol, bem como o envio dos documentos obrigatórios, são requisitos para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol? | Sim |
| Declara estar ciente que o preenchimento do FormRol com conteúdo inespecífico, pouco abrangente ou incompatível com as perguntas formuladas poderá trazer prejuízo para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol? | Sim |
| Declara estar ciente que os documentos de envio obrigatório deverão ser elaborados em conformidade com o disposto nos incisos XII a XIV do art. 9º da RN nº 439/2018? | Sim |
| Declara estar ciente que é obrigatório o envio dos textos completos das evidências científicas referenciadas no parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática? | Sim |
| Declara que as informações prestadas neste formulário eletrônico são verdadeiras? | Sim |

BLOCO I - IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE

Proponente:

Pessoa Jurídica

CNPJ :

56.994.502/0001-30

Razão social :

NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A.

E-mail da pessoa jurídica:

NILCEIA.LOPES@NOVARTIS.COM

Telefone da pessoa jurídica :

(11) 5532-7899

Endereço da pessoa jurídica :

AVENIDA PROFESSOR VICENTE RAO, 90

Cidade da pessoa jurídica:

SAO PAULO

Unidade Federativa (UF) da pessoa jurídica:

SP

CEP da pessoa jurídica:

04636-000

Representação no âmbito do COSAÚDE:

Não tem representação

CPF do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

08299045819

Nome completo do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :

NILCÉIA LOPES DA SILVA

E-mail para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

NILCEIA.LOPES@NOVARTIS.COM

Telefone para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

(11) 5532-4160

Formação profissional do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :

FARMACEUTICA-BIOQUIMICA

**Declaro que me foram outorgados poderes para
submeter a presente proposta em nome do
proponente pessoa jurídica:**

Sim

BLOCO II - PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

Nome da tecnologia em saúde objeto da proposta de atualização do Rol:

ERENUMABE

Tipo de proposta de atualização do Rol:

Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Justifique o porquê da proposta de atualização do Rol:

A enxaqueca não pode ser entendida como uma simples dor de cabeça. É uma doença que impõe um significativo sofrimento para pacientes e familiares e se estende pela vida pessoal, profissional e social dos pacientes (Linde et al., 2012; Vo et al., 2017; Paris et al., 2017).

O impacto da enxaqueca no cotidiano do paciente, bem como o seu impacto econômico, foi avaliado por meio de um estudo multinacional, realizado em 31 países, incluindo o Brasil. Um total de 851 pacientes brasileiros com enxaqueca participou do estudo e 56% dos pacientes relataram que sentiam que as pessoas não entendiam sua dor; 42% reportaram que se sentiam deprimidos; 39% sentiam-se desamparados e 33% aprenderam a lidar com o impacto da enxaqueca em suas vidas. Além disso, os pacientes reportaram problemas relacionados ao sono (96%) e isolamento ou necessidade de estarem por longo período em ambiente escuro (93%). O cancelamento de compromissos devido à enxaqueca no último mês também foi relatado por 83% dos pacientes e o impacto em seus relacionamentos e na vida social causado pela enxaqueca foi relatado por 72% e 83% dos pacientes, respectivamente (Lopes et al., 2018).

Adicionalmente, 73% dos pacientes sentiram que a enxaqueca afetou sua vida profissional e 55% relataram que não conseguiram se concentrar no trabalho. Entre os trabalhadores assalariados e autônomos, aproximadamente 60% relataram que tiveram pelo menos um dia de ausência no trabalho, no último mês, devido à enxaqueca. No geral, o comprometimento do trabalho devido à enxaqueca, relacionado à perda de produtividade foi de 48% quando nos referimos ao presenteísmo e de 15% em relação ao absenteísmo. Além disso, o comprometimento diário das atividades devido à enxaqueca foi de 51% (Suzuki et al., 2018).

Com relação a utilização de recursos em saúde relacionada a enxaqueca, aproximadamente 70% dos pacientes reportaram que necessitaram de atendimento de emergência (4,2 consultas); 52% reportaram terem sido admitidos no hospital durante a noite devido a enxaqueca nos últimos 12 meses (3,5 noites) (Suzuki et al., 2018). Estes dados evidenciam o expressivo impacto negativo da enxaqueca tanto nos aspectos humanísticos quanto nos econômicos relacionados aos custos diretos (utilização de recursos médicos) e indiretos (perda da produtividade no trabalho). Desta forma, é imprescindível a adoção de intervenções que melhorem os resultados em saúde dos pacientes com enxaqueca. Neste contexto, erenumabe apresenta-se como uma alternativa terapêutica com potencial de redução do ônus da enxaqueca tanto para o paciente quanto para a sociedade.

Referências bibliográficas:

LINDE, M., GUSTAVSSON, A., STOVNER, L. J., STEINER, T. J., BARRÉ, J., KATSARAVA, Z., ..., ANDRÉE, C. (2012). The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *European Journal of Neurology*, 19(5):703-11. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x.

PARIS, N., VO, P., VALENA, T., BILITOU, A., VULPILLIERES, F. R., FANG, J., NAUJOKS, C., EVERHARD, F. & CADIOU, F. (2017). A descriptive analysis of the burden of migraine based on self-reported migraine diary using the Migraine Buddy application in Europe. Poster presented at 11th European Headache Federation Congress, Rome, Italy.

VO, P., BILITOU, A., FANG, J., LAFLAMME, A. K., SHALOO, G. (2017). Healthcare resource utilization among migraine sufferers in the EU5 from the patient perspective. 18th IHS Congress, Vancouver, Canada.

LOPES, N., SUZUKI, C., HUERTA, C., QUINTANA, R., CARBONI, V. & VO, P. (2018). Living with migraine: The impact on Brazilian patients lives from My Migraine Voice Survey. Poster presented at ISPOR 21st Annual European Congress, Barcelona, Spain.

SUZUKI, C., LOPES, N., HUERTA, C., QUINTANA, R., CARBONI, V. & VO, P. (2018). Economic burden of migraine in Brazil: results from My Migraine Voice Survey. Poster presented at ISPOR 21st Annual European Congress, Barcelona, Spain.

Apresente a proposta de atualização do Rol, especificando a indicação de uso da tecnologia em saúde no âmbito da Saúde Suplementar:

Solicitação de incorporação do medicamento PASURTA® (erenumabe), para o tratamento profilático da enxaqueca em pacientes adultos, no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

BLOCO III - PROBLEMA DE SAÚDE

Descrição da doença/condição de saúde relacionada a proposta de atualização do Rol:

- Visão geral da doença

A enxaqueca ou migrânea é uma doença neurológica caracterizada por dor de cabeça latejante unilateral de intensidade moderada a grave associada a uma série de sintomas sensoriais e disautônômicos (funcionamento inadequado do sistema nervoso autônomo) incluindo náusea, vômito, fotofobia (sensibilidade a luz) ou fonofobia (sensibilidade a sons altos) (Persico et al., 2015).

A enxaqueca tem sido classificada em duas categorias principais: enxaqueca com aura (isto é, alterações visuais, sensoriais e/ou relacionadas a fala; totalmente reversíveis) e enxaqueca sem aura. Em aproximadamente 30% dos pacientes, a aura ocorre durante ou imediatamente antes da dor de cabeça (Donnet et al., 2012).

Uma crise típica de enxaqueca pode consistir nas seguintes fases: fase pré-dor de cabeça, também chamada de pródromo (≤ 48 horas), aura (na enxaqueca com aura; 5-60 minutos), fase de dor de cabeça propriamente dita (4-72 horas) e a fase de pós-dor de cabeça ou pós-dromo (≤ 48 horas) (Charles, 2013; IHS, 2018). As crises de enxaqueca são recorrentes, altamente incapacitantes; um terço dos pacientes apresenta ≥ 4 dias de dor de cabeça por mês e um quinto, ≥ 15 dias de dor de cabeça por mês (Blumenfeld et al., 2011; Buse et al., 2012; Lipton et al., 2007). Baseado na frequência de dias com dor de cabeça, os pacientes podem ser categorizados como os que sofrem de enxaqueca episódica (EE) ou enxaqueca crônica (EC). A diferenciação entre EE e EC é arbitrária e há várias evidências de que ambas são um continuum de uma mesma enfermidade com a mesma base fisiopatológica (Aurora et al., 2005; Chen et al., 2011; Mainero et al., 2011).

A enxaqueca geralmente começa durante a puberdade e é mais prevalente entre 30-49 anos (Bigal et al., 2006; Lipton et al., 2007). A enxaqueca afeta de 11-15% da população adulta global, é duas vezes mais comum nas mulheres do que nos homens (Burstein et al., 2015). Uma variedade de fatores internos e externos pode ocasionar uma crise de enxaqueca, sendo os mais comuns o estresse, a fadiga e as alterações hormonais (nas mulheres). Entre os menos comumente associados incluem-se: atividade física, distúrbios do sono, alterações climáticas, exposição a odores, consumo de álcool e de certos alimentos (Peroutka, 2014).

• Etiologia e Fisiopatologia

A enxaqueca ocorre como resultado de uma disfunção do sistema trigeminal (Goadsby et al., 1990; Edvinsson & Goadsby, 1998; Cernuda-Morollón et al., 2013), que consiste de estruturas localizadas no sistema nervoso central e periférico (Ho et al., 2010; Durham, 2006). Localizado periféricamente, o gânglio trigeminal inerva vasos sanguíneos cerebrais sinalizando dor para o sistema nervoso central (SNC). No SNC, o complexo trigeminocervical (CCT), que inclui o núcleo trigêmeo caudal (NTC) presente no tronco cerebral, leva sinais de dor da periferia para o tálamo e então para o córtex. Eventos periféricos, resultam na sensibilização dos nociceptores (receptores de dor) neuronais do trigêmeo, incluindo a liberação de neuropeptídeos, vasodilatação e inflamação neurogênica (Russo, 2015; Raddant & Russo, 2011).

O peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) é um dos neurotransmissores principais no sistema trigeminal e um potente vasodilatador. A ativação do nervo trigeminal causa a liberação do CGRP no sistema periférico. Durante as crises de enxaqueca, os níveis de CGRP no plasma aumentam significativamente e voltam ao normal após o alívio da dor (Russo, 2015; Deen et al., 2017; Schuster & Rapoport, 2016). A hiperativação do CGRP desencadeia uma série de eventos fisiopatológicos relacionados à enxaqueca, como por exemplo, a sensibilização de nociceptores, a liberação de neuropeptídeos, a vasodilatação e inflamação neurogênica (Russo, 2015; Russell et al., 2014).

Sendo assim, acredita-se que a inibição da interação do CGRP com seu receptor, bloqueia a sinalização entre o sistema trigêmeo periférico e o central e, consequentemente, a dor da enxaqueca ou seus sintomas são interrompidos (Russo, 2015; Deen et al., 2017; Schuster & Rapoport, 2016). Desta forma, os antagonistas do CGRP surgem como alternativas promissoras para o tratamento da enxaqueca (Giamberardino & Martelletti, 2015).

• Sintomas e fases da enxaqueca

Uma única crise típica de enxaqueca impacta profundamente a vida dos pacientes e pode ser descrita didaticamente em quatro fases: fase pré-dor de cabeça (pródromo), fase de aura, fase de dor de cabeça e fase de pós-dor de cabeça (pós-dromo). É importante ressaltar que a enxaqueca é uma doença de apresentação clínica heterogênea, podendo haver diferenças significativas entre pacientes e até mesmo entre crises de um mesmo paciente. Isso significa que um mesmo paciente pode apresentar, por exemplo, crises com e sem aura.

1) Fase pré-dor de cabeça: com duração de algumas horas até alguns dias, caracteriza-se pela existência de sintomas premonitórios (pródromo) que indicam o início de uma crise.

2) Fase de aura: para 30% dos pacientes que sofrem de enxaqueca, a aura está presente entre as fase de pródromo e de cefaleia, instalando-se próxima ao início da fase de dor de cabeça propriamente dita. Durante a aura, com duração de 5-60 minutos, é comum o aparecimento de sintomas visuais, sensoriais e/ou na fala completamente reversíveis;

3) Fase de dor de cabeça: estágio de dor de cabeça propriamente dita, constitui-se na característica mais proeminente

da enxaqueca. A dor é, geralmente, unilateral e latejante, de moderada a forte intensidade, agravada por exercício físico habitual, podendo durar até 72 horas, e frequentemente acompanhada de sintomas associados (náuseas e vômitos, fotofobia, fonofobia, alodínea cutânea);

4) Fase de pós-dor de cabeça: também chamada de pós-dromo, essa fase é caracterizada por sintomas "residuais". Observa-se que esses sintomas possuem certa similaridade com os efeitos adversos de medicação aguda e afetam a vida do paciente, durante poucas horas até alguns dias.

- Classificação da enxaqueca

De acordo com a ICHD-III (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition), a enxaqueca vem sendo caracterizada em dois subtipos principais: enxaqueca com aura e enxaqueca sem aura (IHS, 2018). Baseado na frequência de dias com dor de cabeça, os pacientes podem ser categorizados como os que sofrem de enxaqueca episódica (EE) ou enxaqueca crônica (EC). A diferenciação entre EE e EC é arbitrária e há várias evidências de que ambas são um continuum de uma mesma enfermidade com a mesma base fisiopatológica (Aurora et al., 2005; Chen et al., 2011; Mainero et al., 2011).

A ICHD-III define a EE como 0-14 dias /mês de dor de cabeça e a EC como ≥ 15 dias/mês de dor de cabeça por mais de três meses, nos quais pelo menos ≥ 8 dias/mês com características de enxaqueca (com ou sem aura) (IHS, 2018).

- Impacto da enxaqueca sobre a qualidade de vida relacionada à saúde e utilização de recursos em saúde

Com o propósito de entender o impacto da enxaqueca no cotidiano do paciente, bem como avaliar o impacto econômico da enxaqueca, do ponto de vista do paciente, foi conduzido um estudo multinacional, transversal, realizado em 31 países, incluindo o Brasil. Nesse estudo, pacientes com idade a partir de 18 anos com pelo menos ≥ 4 dias de enxaqueca por mês, nos últimos três meses, foram selecionados para participar de uma pesquisa realizada principalmente online no período de setembro/2017 a fevereiro/2018. Os pacientes foram solicitados a responder perguntas específicas sobre como a enxaqueca afeta a sua vida pessoal e profissional, bem como perguntas sobre a utilização dos recursos em saúde na enxaqueca. Um total de 851 pacientes brasileiros com enxaqueca participaram da pesquisa (88% do sexo feminino; 93% com idade entre 18 e 49 anos; 38% trabalhadores em tempo integral; 38% com > 10 anos sendo acometidos por enxaqueca) (Lopes et al., 2018; Suzuki et al., 2018).

Os principais resultados deste estudo foram publicados como pôsteres no 21º Congresso Anual Europeu da ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes) de 2018, ocorrido em Barcelona entre 10 e 14 de novembro (Lopes et al., 2018; Suzuki et al., 2018).

Todos os pacientes relataram um impacto em sua vida devido à enxaqueca: 56% relataram que sentem que as pessoas não entendem sua dor; 42% sentiam-se deprimidos; 39% sentiam-se desamparados e 33% aprenderam a lidar com o impacto da enxaqueca em suas vidas. Além disso, foram reportados problemas relacionados ao sono (96%) e isolamento ou necessidade de estarem por longo período em ambiente escuro (93%). A gravidade da dor durante um ataque de enxaqueca também foi medida em uma escala de 0-10 (0: sem dor e 10: maior nível de dor), resultando em uma média de 7,8, com 63% dos pacientes relatando dor intensa (escala 8-10). O cancelamento de compromissos devido à enxaqueca no último mês também foi relatado por 83% dos pacientes e o impacto em seus relacionamentos e na vida social causado pela enxaqueca foi relatado por 72% e 83% dos pacientes, respectivamente (Lopes et al., 2018). Com relação à utilização dos recursos em saúde, aproximadamente 70% dos pacientes reportaram que necessitaram de atendimento de emergência (4,2 consultas) e 52% reportaram terem sido admitidos no hospital durante a noite devido a enxaqueca nos últimos 12 meses (3,5 noites). Um total de 49% dos pacientes relatou estar empregados em período integral ou meio período e 73% pacientes sentiram que sua enxaqueca afetou sua vida profissional, dos quais 55% relataram que não conseguiram se concentrar no trabalho. Entre os trabalhadores assalariados e autônomos, aproximadamente 60% relataram que tiveram pelo menos um dia de ausência no trabalho, no último mês, devido à enxaqueca. No geral, o comprometimento do trabalho devido à enxaqueca, relacionado à perda de produtividade foi de 48% quando nos referimos ao presenteísmo e de 15% em relação ao absenteísmo. Além disso, o comprometimento diário das atividades devido à enxaqueca foi de 51% (Suzuki et al., 2018).

De um modo geral, o estudo reporta os efeitos da enxaqueca no cotidiano dos pacientes brasileiros, tanto nos aspectos emocionais quanto funcionais, que acarretam dificuldades na realização de atividades diárias, redução da qualidade de vida, cancelamento de compromissos e efeitos negativos nas relações com familiares e parceiros e em vidas sociais, bem como confirma que a enxaqueca afeta negativamente a vida profissional e produtividade no trabalho, representando um ônus econômico para os pacientes brasileiros (Lopes et al., 2018; Suzuki et al., 2018).

Diagnóstico - Padrão ouro para o diagnóstico da doença/condição de saúde:

Não há nenhum teste laboratorial de diagnóstico para enxaqueca, sendo este baseado principalmente em anamnese e exame físico/neurológico detalhados, orientados pelos critérios da ICHD-III (Lipton et al., 2013).

Tratamento - Conjunto de intervenções em saúde atualmente utilizado no manejo da doença/condição de saúde:

O manejo da enxaqueca requer uma abordagem multifacetada, que inclui tratamento agudo ou de resgate, tratamento profilático (quando indicado), tratamentos complementares e abordagens não-farmacológicas (Gnerre et al., 2015). O objetivo do tratamento profilático é reduzir a frequência, gravidade e duração das crises com indicação para pacientes que apresentam ≥ 4 dias de enxaqueca por mês (WHO, 2007).

- **Tratamento agudo ou de resgate**

A terapia aguda ou de resgate inclui tratamentos que ajudam a trazer alívio dos sintomas como a dor, náusea, vômito, fotofobia e fonofobia, uma vez que a crise de enxaqueca já se iniciou. Tais tratamentos podem incluir medicamentos não-específicos [analgésicos simples e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) e medicamentos específicos como derivados ergóticos e triptanos (Gnerre et al., 2015; Öztürk, 2013).

As diretrizes atuais recomendam limitar a terapia aguda com o objetivo de prevenir o uso excessivo de medicamentos. O tratamento com analgésicos deve ser restrito para 10-15 dias por mês (Lanteri-Minet et al., 2014; Sarchielli et al., 2012).

- **Tratamento profilático**

O objetivo do tratamento profilático é reduzir a frequência, gravidade e duração das crises (WHO, 2007). Nos estudos clínicos, paciente que necessita de tratamento profilático tem sido caracterizado como aquele que apresenta ≥ 4 dias de enxaqueca por mês (Tfelt-Hanssen et al., 2012). Além disso, o tratamento profilático é amplamente recomendado para pacientes cuja terapia aguda é ineficaz ou contraindicada, a frequência e a gravidade da enxaqueca é elevada ou para aqueles que apresentam significativa incapacidade devido a aura e outros sintomas (Diener et al., 2005; Lanteri-Minet et al., 2014; Evers et al., 2009; Sarchielli et al., 2012; AGENAS, 2011, BASH, 2010).

Conforme Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaleia, os seguintes grupos farmacológicos têm sido utilizados na profilaxia da enxaqueca: Grupo 1: betabloqueadores (metoprolol e propranolol) ; Grupo 2: antidepressivos (amitriptilina e nortriptilina); grupo 3: bloqueadores dos canais de cálcio (flunarizina) ; Grupo 4: Antagonistas da serotonina (metisergida e pizotifeno) ; Grupo 5: Antiepilepticos (topiramato e ácido valproico); Grupo 6: Miscelânea (toxina botulínica tipo A) (SBC, 2002).

A literatura mostra que os tratamentos existentes são frequentemente associados à eficácia variável e a baixa segurança e tolerabilidade, levando a baixa adesão aos tratamentos, tanto em estudos clínicos quanto na prática clínica (Hepp et al., 2014; Hepp et al., 2017; Hepp et al., 2015).

- **Diretrizes para o tratamento profilático da enxaqueca**

Existem várias diretrizes para o tratamento profilático da enxaqueca, entre as principais citam-se: as recomendações da European Federation of Neurological Societies (EFNS), as recomendações da European Headache Federation (EHF), as recomendações da American Headache Society (AHS) e o Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaleia (SBC). Abaixo apresentamos os critérios de elegibilidade destas recomendações para a definição do tratamento profilático e do tratamento com anticorpo monoclonal anti-CGRP.

Critérios de elegibilidade para o tratamento profilático:

- American Headache Society (AHS, 2018): Crises interferem significativamente na rotina do paciente mesmo com tratamento agudo; Crises frequentes (≥ 4 dias mensais de enxaqueca); Contraindicação de falha ou uso excessivo de tratamento agudo, com uso excessivo definido como (10 ou mais dias por mês para derivados da ergotamina, triptanos, opióides, combinação de analgésicos, e uma combinação de medicamentos de diferentes classes que não são individualmente utilizados em excesso ou 15 ou mais dias por mês de analgésicos não opióides, acetaminofeno e anti-inflamatórios não esteroidais); EAs com tratamentos agudos e Preferência do paciente.

- European Federation of Neurological Societies – EFNS (Evers, 2009): Qualidade de vida, obrigações no trabalho, ou a frequência escolar são prejudicadas gravemente; Frequência de duas ou mais crises por mês; Crises de enxaqueca não respondem a tratamento agudo e Crises frequentes, de longa duração, ou quando ocorrem auras desconfortáveis ao paciente.

- European Headache Federation (WHO, 2007): Crises causam incapacidade em dois ou mais dias por mês; Terapia aguda otimizada não previne isso; O paciente está disposto a tomar medicação diariamente; Risco de uso excessivo de terapia aguda e Para crianças com faltas frequentes na escola.
- Sociedade Brasileira de Cefaleia (SBC, 2002): Três ou mais crises por mês; Grau de incapacidade importante (pessoal, familiar, social e produtiva): nesse caso, considerar a indicação de profilaxia, mesmo quando a frequência for menor do que a referida no item anterior (uma crise ao mês ou, mesmo, menos); Falência da medicação abortiva: ineficácia, uso abusivo ou excessivo, intolerância; Subtipos especiais de migrânea: basilar, hemiplégica, com aura prolongada, com auras frequentes e atípicas e infarto migranoso; Ineficácia da profilaxia não farmacológica quando tiver sido esta a preferência inicial do paciente.

Critérios de elegibilidade para o tratamento anticorpo monoclonal anti-CGRP:

- American Headache Society (AHS, 2018): Diagnóstico de enxaqueca da ICHD-3 com ou sem aura; Pacientes com 4 ou mais dias de enxaqueca ao mês. Para os pacientes com 4-7 dias mensais de enxaqueca, devem apresentar incapacidade moderada (escores MIDAS > 11, HIT-6 > 50); Intolerância ou resposta inadequada em 6 semanas de pelo menos 2 tratamentos profiláticos; ou para pacientes com enxaqueca crônica, intolerância ou resposta inadequada a no mínimo duas injeções trimestrais (6 meses) de toxina botulínica tipo A.
- European Headache Federation (Sacco et al., 2019): Pacientes com enxaqueca episódica ou crônica que falharam a pelo menos dois tratamentos médicos disponíveis ou que não podem utilizar outro tratamento preventivo por causa de comorbidades, eventos adversos, baixa adesão ao tratamento.

Prognóstico da doença/condição de saúde:

A enxaqueca está associada a uma substancial carga pessoal, econômica e social, afetando especialmente os indivíduos na sua fase produtiva.

A enxaqueca impõe uma substancial carga econômica aos sistemas de saúde e à sociedade, com um custo total estimado entre 18 e 27 bilhões de euros na Europa em 2010 (Olesen et al., 2012, Linde et al., 2012). Os principais custos são medicamentos para enxaqueca, hospitalizações, visitas a emergência, visitas a profissionais de saúde e procedimentos diagnósticos (Stokes et al., 2011, Linde et al., 2012, Blumenfeld et al., 2011, Bloudek et al., 2012). Estima-se que 77% a 93% do total dos custos associados à enxaqueca na Europa sejam atribuídos a custos indiretos, principalmente devido à redução da produtividade no trabalho e ao absenteísmo (Olesen et al., 2012, Linde et al., 2012). A enxaqueca afeta negativamente todos os aspectos da capacidade funcional e da qualidade de vida de um indivíduo durante, após e entre os episódios de enxaqueca e se estende além da pessoa com enxaqueca, ou seja, para seus familiares e amigos, afetando suas relações interpessoais, responsabilidades familiares e participação social (Linde et al., 2012).

No segmento de pacientes com enxaqueca com quatro ou mais dias de enxaqueca por mês, que falhou anteriormente em dois ou mais tratamentos profiláticos, encontramos uma grande utilização dos recursos de saúde e perda de produtividade do trabalho (presenteísmo e absenteísmo) (Vo et al., 2018). Nesse segmento de pacientes “difíceis de tratar”, os pacientes com enxaqueca relataram uma qualidade de vida significativamente mais baixa em todos os aspectos (pessoais, profissionais e sociais) das suas vidas (Vo et al., 2017, Paris et al., 2017). O comprometimento físico e emocional associado pode limitar a participação do paciente em atividades cotidianas, como trabalho, escola, trabalho doméstico, afetando negativamente a vida familiar e as atividades sociais de forma indesejável (Paris et al., 2017; Linde et al., 2012, Steiner et al., 2014, Blumenfeld et al., 2011). Aproximadamente 90% das pessoas com quatro ou mais dias de enxaquecas por mês relataram que não conseguem trabalhar com enxaqueca e os indivíduos que trabalham com enxaqueca relataram que um em cada quatro dias de enxaqueca levou ao absenteísmo, independentemente de sua frequência de enxaqueca (Paris et al., 2017).

A enxaqueca também está associada a comorbidades psiquiátricas como: transtornos de humor, ansiedade, depressão e transtornos do espectro associados (incluindo transtorno do espectro bipolar e hiperatividade com déficit de atenção adulto) (Minen et al., 2016, Buse et al., 2013, Antonaci et al., 2011). Além disso, certos transtornos de ansiedade, incluindo transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico e transtorno de ansiedade generalizada, têm uma forte correlação com a enxaqueca. As estimativas de prevalência de depressão entre pessoas com enxaqueca variaram de

41% a 47%, de ansiedade de 51% a 58% e de transtorno de estresse pós-traumático de 9% a 43% (Minen et al., 2016).

Qual a incidência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

No mundo, a incidência de enxaqueca tem sido objeto de investigação em um limitado número de estudos e as diferenças metodológicas dificultam a comparação entre eles. Estima-se que a taxa de incidência mundial seja de 1,5% (todas as idades) (GBD, 2016). Seguem as taxas de incidências encontradas nos seguintes locais: Estados Unidos: 0,37% (todas as idades) (Hirtz et al., 2007); Reino Unido: 0,37% (de 0 a 79 anos) (Becker et al., 2008); Turquia: a taxa anual de incidência foi estimada em 2,38% (de 18 a 70 anos) (BayKan et al., 2015). Não foram encontrados dados da taxa de incidência da enxaqueca no Brasil.

Qual a prevalência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

As prevalências estimadas de enxaqueca variam amplamente entre os estudos publicados, principalmente por causa das diferentes características de cada estudo e das mudanças nos critérios de diagnóstico (Woldeamanuel & Cowan, 2017). A distribuição da enfermidade é variável ao redor do globo, sendo a prevalência na América do Sul e Central estimada em 16,4% (Woldeamanuel & Cowan, 2017). No Brasil, a estimativa média de 15,2% foi obtida por um estudo epidemiológico de abrangência nacional que envolveu 3848 indivíduos, com idade entre 18-79 anos. A prevalência da enxaqueca foi 20,9% nas mulheres e 9,3% nos homens (proporção de 2,2:1, respectivamente). O pico da prevalência ocorreu na faixa de 30-39 anos com uma prevalência geral de 18,1% (ajustado pelo gênero), sendo mais baixa na faixa de 70-79 anos, tanto em mulheres (3,4%) quanto em homens (2,7%) (Queiroz et al., 2009).

Qual a taxa de mortalidade da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

Duas metanálises e um estudo de coorte sugerem que não há associação entre enxaqueca e mortalidade, por qualquer causa ou por comorbidade (Burcin et al., 2015, Schurks et al., 2011, Schürks et al., 2009).

População-alvo

Delimitar a população-alvo para a tecnologia em saúde em proposição.

A população-alvo para a utilização da tecnologia em proposição é composta por um grupo específico da população de pacientes com a doença/condição de saúde?

Sim, a população alvo é formada por um grupo específico de pacientes com a doença/condição de saúde.

Defina a população-alvo para utilização da tecnologia em saúde:

Pacientes adultos com ≥ 4 dias de enxaqueca por mês e com no mínimo duas falhas prévias a tratamentos profiláticos.

A população-alvo representa que percentual da população com a doença/condição de saúde?

Pacientes adultos com ≥ 4 dias de enxaqueca por mês e com no mínimo duas falhas prévias a tratamentos profiláticos representam 1,33% (72.118 indivíduos) do total da população com enxaqueca, levando em consideração a população adulta coberta pelo sistema de saúde suplementar. O detalhamento completo dos cálculos para a estimativa da população-alvo está apresentado no relatório de impacto orçamentário anexo ao Bloco VI deste formulário.

População-alvo - Estimativas anuais

Considerando a população-alvo e na perspectiva da Saúde Suplementar, fornecer uma estimativa anual quanto ao número de indivíduos que poderá utilizar a tecnologia nos primeiros cinco anos.

1º ano:

72118

2º ano:

72615

3º ano:

73078

4º ano:

73499

5º ano:

73861

Referências Bibliográficas

Referências bibliográficas completas utilizadas para citação dos dados epidemiológicos da doença/condição de saúde, bem como para delimitação da população-alvo (quando possível, incluir identificador de objeto digital - DOI/link para acesso web):

AGENZIA NAZIONALE PER I SERVIZI SANITARI REGIONALI (AGENAS, 2011) Cefalea nell'adulto: Linee guida nazionali di riferimento per la prevenzione e la terapia. Settembre, 2011.

AMERICAN HEADACHE SOCIETY (AHS, 2018). The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. Headache, 59:1-18. DOI:10.1111/head.13456.

ANTONACI, F., NAPPI, G., GALLI, F., MANZONI, G. C., CALABRESI, P. & COSTA, A. (2011). Migraine and psychiatric comorbidity: A review of clinical findings. Journal of Headache and Pain, 12(2):115-125. DOI: 10.1007/s10194-010-0282-4.

AURORA, S. K., BARRODALE, P., CHRONICLE, E. P. & MULLENERS, W. M. (2005) Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. Headache, 45(5):546-52. DOI:10.1111/j.1526-4610.2005.05108.x.

BAYKAN B., ERTAS, M., KARLI, N., ULUDUZ, D., UYGUNOGLU, U., EKIZOGLU, E.,... SIVA, A; (2015). Migraine Incidence in 5 Years: A Population-Based Prospective Longitudinal Study in Turkey. Journal of Headache and Pain; V.16; 12/15; p103; DOI:10.1186/s10194-015-0589-2.

BECKER C, BROBERT G.P, ALMQVIST P.M, JOHANSSON S., JICK S.S & MEIER C.R. (2008). Migraine incidence, comorbidity and health resource utilization in the UK. Cephalalgia, 28:57-64. DOI: org/10.1111/j.1468-2982.2007.01469.x

BIGAL, M. E., LIBERMAN, J. N. & LIPTON, R. B. (2006) Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. Neurology, 67:246-51. DOI: 10.1212/01.wnl.0000225186.76323.69.

BLOUDEK, L. M., STOKES, M., BUSE, D. C., WILCOX, T. K., LIPTON, R. B., GOADSBY, P. J., ..., MARTELLETTI, P. (2012). Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Journal of Headache and Pain, 13(5):361-78. DOI: 10.1007/s10194-012-0460-7.

BLUMENFELD, A. M., VARON, S. F., WILCOX, T. K., BUSE, D.C., KAWATA, A. K., MANACK, A., ..., LIPTON, R. B. (2011) Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Cephalalgia, 31, 301-15. DOI: 10.1177/0333102410381145.

BRITISH ASSOCIATION FOR THE STUDY OF HEADACHE (BASH, 2010). Guidelines for All Healthcare Professional in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type Headache, Cluster Headache, Medication-Overuse Headache. 3ª edição, 1ª Revisão.

- BURCIN, C., ROOS, C., TZOURIO, C & KURTH, T. (2015). Migraine and mortality in elderly. *International Headache Society*, 35(6):1:296. DOI: 10.1177/0333102415581304.
- BURSTEIN, R., NOSEDA, R. & BORSOOK, D. (2015). Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience*, 35(17):6619-29. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015.
- BUSE, D. C., MANACK, A. N., FANNING, K. M., SERRANO, D., REED, M. L., TURKEL, C. C. & LIPTON, R. B. (2012). Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: Results from the American migraine prevalence and prevention study. *Headache*, 52(10):1456-70. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x.
- BUSE, D. C., SILBERSTEIN, S. D., MANACK, A. N., PAPAPETROPOULOS, S. & LIPTON, R. B. (2013). Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *Journal of Neurology*, 260(8):1960-9. DOI: 10.1007/s00415-012-6725-x.
- CERNUDA-MOROLLÓN, E., LAROSSA, D., RAMÓN, C., VEGA, J., MARTÍNEZ-CAMBLOR, P., PASCUAL, J. (2013). Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*, 81:1191-6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb72.
- CHARLES, A. (2013). The evolution of a migraine attack - A review of recent evidence. *Headache*, 53(2):413-9. DOI: 10.1111/head.12026.
- CHEN, W. T., LIN, Y. Y., FUH, J. L., HÄMÄLÄINEN, M. S., KO, Y. C. & WANG, S. J. (2011). Sustained visual cortex hyperexcitability in migraine with persistent visual aura. *Brain*, 134(8):2387-95. DOI: 10.1093/brain/awr157.
- DEEN, M., CORRENTI, E., KAMM, K., KELDERMAN, T., PAPETTI, L., RUBIO-BELTRÁN, E., ..., European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS) (2017). Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. *The Journal of Headache and Pain*, 18(1):96. DOI: 10.1186/s10194-017-0807-1.
- DIENER, H. C., LIMMROTH, V., FRITSCH, G. & KROPP, P. (2005). Therapy of Migraine Attacks and Migraine Prophylaxis: Recommendations of the German Society for Neurology and the German Migraine and Headache Society.
- DONNET, A., DANIEL, C., MILANDRE, L., BERBIS, J. & AUQUIER, P. (2012). Migraine with aura in patients over 50 years of age: The Marseille's registry. *Journal of Neurology*, 259(9):1868-73. DOI: 10.1007/s00415-012-6423-8.
- DURHAM, P. L. (2006). Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Migraine. *Headache*, 46(1):S3-S8.
- EDVINSSON, L. & GOADSBY, P. J. (1998). Neuropeptides in headache. *European Journal of Neurology*, 5:329-41. DOI: 10.1046/j.1468-1331.1998.540329.x.
- EVERS, S., ÁFRA, J., FRESE, A., GOADSBY, P. J., LINDE, M., MAY, A. & SÁNDOR, P. S. (2009). EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*, 16:968-81. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x.
- GIAMBERARDINO, M. A. & MARTELLETTI, P. (2015). Emerging drugs for migraine treatment. *Expert opinion on emerging drugs*, 20(1): 137-47. DOI: 10.1517/14728214.2015.999040.
- GNERRE, P., PARA, O., DE ANTONIIS, F., CAVALIERI, D. & PIOMBO, M. (2015). The management of the patient with headache: From evidence to clinical practice. *Italian Journal of Medicine*, 9:37-48. DOI: 10.4081/ijm.2015.436.
- GOADSBY, P. J., EDVINSSON, L. & EKMAN, R. (1990). Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals in Neurology*, 28(2):183-7. DOI: 10.1002/ana.410280213.
- GBD, 2016. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 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):1211–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- HEPP, Z., BLOUDEK, L. M. & VARON, S. F. (2014). Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 20(1):22-33. DOI: 10.18553/jmcp.2014.20.1.22.
- HEPP, Z., DODICK, D. W., VARON, S. F., CHIA, J., MATTHEW, N., GILLARD, P., HANSEN, R. N. & DEVINE, E. B. (2017). Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*, 37(5):470-85. DOI: 10.1177/0333102416678382.
- HEPP, Z., DODICK, D. W., VARON, S. F., GILLARD, P., HANSEN, R. N. & DEVINE, E. B. (2015). Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*, 35(6):478-88. DOI: 10.1177/0333102414547138.
- HIRTZ, D., THURMAN, D. J., GWINN-HARDY, K., MOHAMED, M., CHAUDHURI, A. R., ZALUTSKY, R. (2007). How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*, 30:68(5):326-37. DOI: 10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3.
- HO, T. W., EDVINSSON, L. & GOADSBY, P. J. (2010). CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nature Reviews Neurology*, 6:573-82. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.127.
- INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS, 2018). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1):1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- LANTERI-MINET, M., VALADE, D., GERAUD, G., LUCAS, C. & DONNET, A. (2014). Revised French for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Journal of Headache and Pain*, 15(1):2. DOI: 10.1186/1129-2377-15-2.

- LINDE, M., GUSTAVSSON, A., STOVNER, L. J., STEINER, T. J., BARRÉ, J., KATSARAVA, Z., ..., ANDRÉE, C. (2012). The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *European Journal of Neurology*, 19(5):703-11. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x.
- LIPTON, R. B., BIGAL, M. E., DIAMOND, M., FREITAG, F., REED, M. L. & STEWART, W. F. (2007). Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*, 68(5):343-9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21.
- LIPTON, R. B., SERRANO, D., HOLLAND, S., FANNING, K. M., REED, M. L. & BUSE, D. C. (2013). Barriers to the diagnosis and treatment of migraine: Effects of sex, income, and headache features. *Headache*, 53(1):81-92. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02265.x.
- LOPES, N., SUZUKI, C., HUERTA, C., QUINTANA, R., CARBONI, V. & VO, P. (2018). Living with migraine: The impact on Brazilian patients lives from My Migraine Voice Survey. Poster presented at ISPOR 21st Annual European Congress, Barcelona, Spain.
- MAINERO, C., BOSHIAN, J. & HADJIKHANI, N. (2011). Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Annals of Neurology*, 70(5):838-45. DOI: 10.1002/ana.22537.
- MINEN, M. T., BEGASSE DE DHAEM, O., KROON VAN DIEST, A., POWERS, S., SCHWEDT, T. J., LIPTON, R. & SILBERSWEIG, D. (2016) Migraine and its psychiatric comorbidities. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(7):741-9. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312233.
- OLESEN, J., GUSTAVSSON, A., SVENSSON, M., WITTCHEN, H.U., JÖNSSON, B., CDBE2010 Study Group & European Brain Council (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, 19(1):155-62. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x
- ÖZTURK, V. (2013) Acute treatment of migraine. *Noro psikiyatri Arsivi*, 50(1):26-9. DOI: 10.4274/Npa.y7299.
- PARIS, N., VO, P., VALENA, T., BILITOU, A., VULPILLIERES, F. R., FANG, J., NAUJOKS, C., EVERHARD, F. & CADIOU, F. (2017). A descriptive analysis of the burden of migraine based on self-reported migraine diary using the Migraine Buddy application in Europe. Poster presented at 11th European Headache Federation Congress, Rome, Italy.
- PEROUTKA, S. J. (2014). What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Current Pain and Headache Reports*, 18(10):454. DOI: 10.1007/s11916-014-0454-z.
- PERSICO, A. M., VERDECCHIA, M., PINZONE, V. & GUIDETTI, V. (2015). Migraine genetics: current findings and future lines of research. *Neurogenetics*, 16(2):77-95. DOI: 10.1007/s10048-014-0433-x.
- QUEIROZ, L. P., PERES, M. F. P., PIOVESAN, E. J., KOWACS, F., CICARELLI, M. C., SOUZA, J. A. & ZUKERMAN, E. (2009). A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia*, 29:642-9. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01782.x
- RADDANT, A. C. & RUSSO, A. F. (2011). Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 13:e36. DOI: 10.1017/S1462399411002067.
- RUSSELL, F., KING, R., SMILLIE, S.-J., KODJI, X. & BRAIN, S. D. (2014). Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*, 94(4):1099-142. DOI: 10.1152/physrev.00034.2013.
- RUSSO, A. F. (2015). Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 55:533-52. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701
- SACCO, S., BENDTSEN, L., ASHINA, M., REUTER, U., TERWINDT, G., MITSIKOSTAS, D. D. & MARTELLETTI, P. (2019). European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *Journal of Headache and Pain*, 20:6. DOI: 10.1186/s10194-018-0955-y.
- SARCHIELLI, P., GRANELLA, F., PRUDENZANO, M. P., PINI, L. A., GUIDETTI, V., BONO, G., ..., ZANCHIN, G. (2012). Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *Journal of Headache and Pain*, 13(2):S31-70. DOI: 10.1007/s10194-012-0437-6.
- SCHUSTER, N. M. & RAPOPORT, A. M. (2016). New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. *Nature Reviews Neurology*, 12:635-50. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.143.
- SCHÜRKS, M., RIST, P. M., BIGAL, M. E., BURING, J. E., LIPTON, R. B. & KURTH, T. (2009). Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 339:b3914. DOI: 10.1136/bmj.b3914.
- SCHÜRKS, M., RIST, P. M., SHAPIRO, R. E. & KURTH, T. (2011). Migraine and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 31:1301-14. DOI: 10.1177/0333102411415879.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA (SBC, 2002) Recomendações para o tratamento profilático da enxaqueca. *Arquivo de Neuropsiquiatria*, 60(1):159-69. DOI: 10.1590/S0004-282X2002000100030.
- STEINER, T. J., STOVNER, L. J., KATSARAVA, Z., LAINEZ, J. M., LAMPL, C., LANTÉRI-MINET, M., ..., ANDRÉE, C. (2014). The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *The journal of headache and pain*,

15(1):31. DOI: 10.1186/1129-2377-15-31.

STOKES, M., BECKER, W. J., LIPTON, R. B., SULLIVAN, S. D., WILCOX, T.K., WELLS, L., ..., BLUMENFELD, A. M. (2011). Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache*, 51(7):1058-77. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01945.x

SUZUKI, C., LOPES, N., HUERTA, C., QUINTANA, R., CARBONI, V. & VO, P. (2018). Economic burden of migraine in Brazil: results from My Migraine Voice Survey. Poster presented at ISPOR 21st Annual European Congress, Barcelona, Spain.

TFELT-HANSEN, P., PASCUAL, J., RAMADAM, N., DAHLÖF, C., D'AMICO, D., DIENER, H. C., ..., SCHWEDT, T. (2012). Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*, 32(1): 6-38. DOI: 10.1177/0333102411417901.

VO, P., BILITOU, A., FANG, J., LAFLAMME, A. K., SHALOO, G. (2017). Healthcare resource utilization among migraine sufferers in the EU5 from the patient perspective. 18th IHS Congress, Vancouver, Canada.

VO, P., FANG, J., BILITOU, A., LAFLAMME, A. K. & GUPTA, S. (2018). Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Journal of Headache and Pain*, 19(1):82. DOI: 10.1186/s10194-018-0907-6.

WOLDEAMANUEL, Y. W. & COWAN, R. P. (2017). Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *Journal of the Neurological Sciences*, 372, 307-315. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.071.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO, 2007). Aids for management of common headache disorders in primary care. European Headache Federation. *Journal of Headache and Pain*, 8:52. DOI: 10.1007/s10194-007-0366-y.

BLOCO IV - TECNOLOGIA EM SAÚDE

Categorização da tecnologia em saúde:

Inovação tecnológica

Caracterização da tecnologia em relação à(s) existente(s) no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde vigente:

Até o momento não há tecnologia existente no Rol para a indicação proposta

Número de registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

100681160

Princípio ativo do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Erenumabe

Classe terapêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Analgésicos contra enxaqueca

Indicação de uso do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA :

O Pasurta® (erenumabe) é indicado para o tratamento profilático de pacientes com pelo menos 4 dias de enxaqueca (migrânea) por mês. Entendendo profilático como uma redução na frequência da enxaqueca e seu impacto. Observação sobre a bula do medicamento: Pasurta® é um medicamento novo registrado na ANVISA em 25/03/2019. Até o envio desta solicitação para a ANS o produto não estava em comercialização e a sua bula não havia sido submetida eletronicamente para a ANVISA, pois conforme a Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula, da Gerência Geral de Medicamentos (GMED) da ANVISA, de 13 de janeiro de 2014, capítulo 3.1.3: " No caso de medicamentos ou apresentações não comercializadas, o que inclui medicamentos com novo registro, suas bulas não devem ser submetidas eletronicamente. Caso a comercialização do medicamento ou de alguma apresentação inicie-se, as bulas relacionadas deverão ser submetidas eletronicamente em até 30 dias após o início da comercialização." Sendo assim,

encaminhamos via Formulário eletrônico (FormRol) da ANS, a bula do medicamento, a qual será submetida para a ANVISA assim que for iniciada a comercialização do produto.

Nome comercial do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Pasurta

Nome da empresa detentora do registro, conforme informações de registro na ANVISA:

Novartis Biociências S.A.

Data do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

25/03/2019

Vencimento do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

03/2024

Apresentação do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

70 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1 ML (apresentação registrada a ser comercializada); 70 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML (apresentação registrada ser comercializada); 70 MG/ML SOL INJ CT 2 CAN PREENC PLAS TRANS X 1 ML (apresentação registrada); 70 MG/ML SOL INJ CT 1 CAN PREENC PLAS TRANS X 1 ML (apresentação registrada)

Forma farmacêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Solução injetável

Via de administração do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Subcutânea

Posologia do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA:

Na indicação proposta, a dose recomendada é de 70 mg administrada uma vez ao mês. Alguns pacientes podem se beneficiar de uma dose de 140 mg administrada uma vez por mês, que é administrada em duas injeções consecutivas de 70mg cada.

A administração do medicamento é permitida apenas em ambiente hospitalar?

Não

A administração do medicamento poderá ocorrer em ambiente:

Hospitalar
Ambulatorial
Domiciliar

Descrever os impactos da tecnologia, em termos de benefícios clínicos, para a morbimortalidade e para qualidade de vida associada a doença/condição de saúde:

Quatro ensaios clínicos são considerados como evidências principais para avaliação da eficácia clínica de erenumabe na profilaxia da enxaqueca: Estudo 295 (Tepper et al., 2017), STRIVE (Goadsby et al., 2017) ARISE (Dodick et al., 2018) e LIBERTY (Reuter et al., 2018). Os pacientes com enxaqueca crônica ou episódica tratados com erenumabe 70 mg ou 140 mg alcançaram maiores reduções nos dias de enxaqueca mensais versus placebo, e uma maior proporção de pacientes tratados com erenumabe também alcançou uma redução $\geq 50\%$ nos dias de enxaqueca mensais versus

placebo. Os benefícios do tratamento com erenumabe foram consistentes no subgrupo de pacientes que falharam a tratamentos profiláticos anteriores. Os pacientes tratados com erenumabe 140 mg atingiram maiores reduções nos dias de enxaqueca mensais, do que os pacientes tratados com erenumabe 70 mg, sugerindo que a dose mais elevada pode ser mais adequada para esse subgrupo de pacientes.

A eficácia clínica do erenumabe se traduz em melhor qualidade de vida relacionada à saúde para pacientes com enxaqueca. Os pacientes tratados com erenumabe tiveram uma redução significativa nos escores do MSQ em comparação aqueles tratados com placebo. No estudo 295, STRIVE e ARISE, os pacientes tratados com erenumabe alcançaram maiores melhorias nos três domínios do escore MSQ desde a linha de base até a semana 12 versus placebo. Este resultado indica, portanto, que o erenumabe não só reduz o número de dias de enxaqueca experimentados pelos pacientes, mas também leva a melhorias funcionais. As pontuações do MSQ são apoiadas por reduções significativas nos escores HIT-6 observados em pacientes com enxaqueca tratados com erenumabe, em comparação com o placebo. O HIT-6 captura múltiplos aspectos do impacto de enxaqueca na vida diária, incluindo dor intensa, fadiga e limitação da atividade diária. Significativas diferenças versus placebo foram observadas a partir da semana 4 nos estudos (estudo 295, STRIVE e ARISE) e mantidas durante o período de acompanhamento do estudo (12 semanas no Estudo 295, ARISE e LIBERTY; 24 semanas em STRIVE), o que significa que os pacientes tratados com erenumabe experimentaram melhorias na qualidade de vida diária por um longo período de tempo.

Os estudos também demonstraram que os pacientes tratados com erenumabe apresentaram melhora significativa nos escore PROMIS e MIDAS, indicando que os pacientes tratados com erenumabe apresentam melhora significativa em várias medidas de qualidade de vida relacionada à saúde, nos efeitos sociais e na incapacidade devido à enxaqueca, bem como apresentam reduções significativas no absenteísmo e presenteísmo. Além disso os resultados do desfecho MPFID fornecem evidência estatisticamente significativa de que o erenumabe reduz a média mensal do comprometimento físico e das atividades diárias em pacientes com enxaqueca.

Referências bibliográficas:

DODICK, D. W., ASHINA, M., BRANDES, J. L., KUDROW, D., LANTERI-MINET, M., OSIPOVA, V., ..., LENZ, R. A. (2018).

ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*, 38(6):1026-37. DOI:

10.1177/0333102418759786.

GOADSBY, P. J., REUTER, U., HALLSTRÖM, Y., BROESSNER, G., BONNER, J. H., ZHANG, F., ..., LENZ, R. A. (2017). A

controlled trial of erenumab for episodic migraine. *New England Journal of Medicine*, 377:2123-32. DOI:

10.1056/NEJMoa1705848.

REUTER, U., GOADSBY, P. J., LANTERI-MINET, M., HOURS-ZESIGER, P., FERRARI, M. D. & KLATT, J. (2018). Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*, 392:2280-7. DOI:

10.1016/S0140-6736(18)32534-0.

TEPPER, S., ASHINA, M., REUTER, U., BRANDES, J. L., DOLEZIL, D., SILBERSTEIN, S., ..., LENZ, R. (2017). Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. DOI: 10.1016/ S1474-4422(17)30083-2.

Descrever os eventos adversos associados a utilização do medicamento, a gravidade destes eventos e a frequência com que ocorrem:

A segurança e tolerabilidade do erenumabe foi avaliada nos estudos de fase II e III que incluíram mais de 2.500 pacientes com enxaqueca. Um total de 1.613 pacientes receberam erenumabe durante um período controlado por placebo de 12 semanas, dos quais 507 receberam a dose de 140 mg. A população de segurança global para inclusão da fase de extensão aberta, em andamento, com erenumabe inclui 2537 pacientes (2310 pacientes-ano) que receberam pelo menos uma dose de erenumabe: 2066 pacientes foram expostos por pelo menos 6 meses e 1213 foram expostos para pelo menos 12 meses. Os eventos adversos mais frequentemente reportados nas doses de 70 mg e 140 mg incluíram reações no local da injeção (5,6% e 4,5%), constipação (1,3% e 3,2%), espasmos musculares (0,7% e 2,0%) e prurido (1,0% e 1,8%), respectivamente. A maioria destes eventos adversos foi classificada como leve ou moderada. Menos de 2% dos pacientes nesses estudos descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos (Bula do Pasurta®).

Durante a fase de tratamento do Estudo 295, 281 pacientes relataram ter experimentado pelo menos um evento adverso, compreendendo 39% (110/282), 44% (83/190) e 47% (88/188) dos pacientes em cada um dos grupos do placebo, erenumabe 70 mg e 140 mg, respectivamente. A incidência geral dos eventos adversos graves foi muito baixa,

ocorrendo em 2% (7/282), 3% (6/190) e 1% (2/188) dos pacientes, dos grupos do placebo, erenumabe 70 mg e 140 mg, respectivamente. Os eventos adversos mais comumente relatados incluíram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, náusea e dor no local da injeção. Para todos os pacientes, esses eventos adversos foram reportados como leve a moderado (Tepper et al., 2017).

Na estudo STRIVE, os eventos adversos ocorreram em 201/319 (63,0%), 180/314 (57,3%) e 177/319 (55,5%) dos pacientes nos grupos do placebo, erenumabe 70 mg e erenumabe 140 mg, respectivamente. Os eventos adversos relatados com maior frequência foram semelhantes aqueles que ocorreram no Estudo 295, e incluíram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, sinusite, constipação, artralgia, fadiga e náusea. A maioria dos eventos adversos foi leve ou moderado e os eventos adversos graves foram relatados em 2,2% (7/319), 2,5% (8/314) e 1,9% (6/319) dos pacientes nos grupos do placebo, erenumabe 70 mg e erenumabe 140 mg, respectivamente (Goadsby et al., 2017). Durante a fase de tratamento duplo-cego do ARISE, 136 (48,1%) pacientes do grupo do erenumabe 70 mg e 158 (54,7%) pacientes do grupo do placebo relataram eventos adversos ao tratamento. Os eventos adversos mais comuns reportados foram infecção do trato respiratório superior, dor no local da injeção, gripe, fadiga, náusea, enxaqueca, sinusite, nasofaringite e constipação. A grande maioria dos eventos adversos foi leve ou moderada. Apenas três pacientes no grupo do erenumabe 70 mg (1,1%) e cinco pacientes no grupo placebo (1,7%) apresentaram eventos adversos graves, e apenas cinco (1,8%) e um (0,3%) dos pacientes descontinuou o tratamento devido aos eventos adversos, respectivamente (Dodick et al., 2018).

No estudo LIBERTY, os eventos adversos foram relatados por 67/124 (54%) e 65/119 (55%) dos pacientes nos grupos do placebo e erenumabe 140 mg, respectivamente. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram dor no local da injeção, nasofaringite, dor nas costas e eritema no local da injeção. Os eventos adversos graves foram relatados por um paciente (1%) no grupo do placebo e dois pacientes (2%) no grupo do erenumabe 140 mg, sendo que um paciente no grupo do placebo interrompeu o tratamento devido a evento adverso, indicando que quase todos os eventos adversos reportados foram leve a moderado. No geral, uma frequência similar de eventos adversos foi observada em ambos os grupos do estudo (Reuter et al., 2018).

Referências bibliográficas:

DODICK, D. W., ASHINA, M., BRANDES, J. L., KUDROW, D., LANTERI-MINET, M., OSIPOVA, V., ..., LENZ, R. A. (2018).

ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*, 38(6):1026-37. DOI:

10.1177/0333102418759786.

GOADSBY, P. J., REUTER, U., HALLSTRÖM, Y., BROESSNER, G., BONNER, J. H., ZHANG, F., ..., LENZ, R. A. (2017). A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *New England Journal of Medicine*, 377:2123-32. DOI:

10.1056/NEJMoa1705848.

REUTER, U., GOADSBY, P. J., LANTERI-MINET, M., HOURS-ZESIGER, P., FERRARI, M. D. & KLATT, J. (2018). Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*, 392:2280-7. DOI:

10.1016/S0140-6736(18)32534-0.

TEPPER, S., ASHINA, M., REUTER, U., BRANDES, J. L., DOLEZIL, D., SILBERSTEIN, S., ..., LENZ, R. (2017). Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. DOI: 10.1016/ S1474-4422(17)30083-2

Existe a necessidade de outras tecnologias de apoio (diagnóstico ou terapêutico) para execução da tecnologia proposta?

Não

Considerando a indicação proposta para a tecnologia, quanto a avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC:

A tecnologia não foi submetida a avaliação da CONITEC

A tecnologia em proposição está contemplada em um PCDT do Ministério da Saúde?

Não

No âmbito da Saúde Suplementar, a tecnologia em proposição demanda o estabelecimento de uma DUT ou a alteração de uma DUT já existente (caso o procedimento já esteja contemplado no Rol)?

Sim

Apresente, de forma clara e objetiva, a proposta de DUT para tecnologia em saúde em proposição:

Propõe-se a alteração da DUT 65 (Terapia Imunobiológica Endovenosa ou Subcutânea). Cobertura obrigatória quando preenchidos os seguintes critérios:

Enxaqueca: pacientes com diagnóstico de enxaqueca crônica ou episódica, com 4 ou mais dias de enxaqueca mensais, que falharam a pelo menos dois tratamentos anteriores ou que não podem utilizar outro tratamento preventivo devido à intolerância ou resposta inadequada aos tratamentos anteriores.

Justifique a proposta de DUT para a tecnologia em saúde em proposição:

A DUT 65, atualmente, já contempla a cobertura de imunobiológicos para algumas enfermidades como artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, Doença de Chron e Esclerose Múltipla. O erenumabe é a primeira terapia imunobiológica aprovada no Brasil para o tratamento da enxaqueca, podendo, portanto, ser contemplado nesta DUT.

Anexar bula profissional do medicamento registrada na ANVISA - ENVIO OBRIGATÓRIO:[Download](#)**BLOCO V - TECNOLOGIA ALTERNATIVA (COMPARADOR)****O Rol de Procedimentos possui uma ou mais tecnologias alternativas a tecnologia em saúde em proposição?**

Não

BLOCO VI - EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**Anexar parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática - ENVIO OBRIGATÓRIO:**[Download](#)**Pergunta de Pesquisa**

Apresentação da estratégia PICO formulada para busca das evidências científicas incluídas no parecer técnico-científico – PTC/revisão sistemática.

Definir a População:

Pacientes adultos com ≥ 4 dias de enxaqueca por mês.

Definir a Intervenção:

Erenumabe

Definir o Comparador:

Sem restrição. No atual Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS não existe nenhum

procedimento/medicamento para o tratamento profilático da enxaqueca.

Definir o Desfecho (Outcome):

Desfechos de eficácia e segurança. Os principais desfechos de eficácia: dias de enxaqueca mensais (MMDs); taxa de resposta $\geq 50\%$ nos dias de enxaqueca mensais; taxa de resposta $\geq 75\%$ nos dias de enxaqueca mensais; taxa de resposta 100% nos dias de enxaqueca mensais; dias de medicação específica para enxaqueca aguda mensal; MPFID (Migraine Physical Function Impact Diary); HIT-6 (Headache Impact Test); MSQ (Migraine Specific Quality of Life); MIDAS (Migraine Disability Assessment); PROMIS (Patient Reported Outcomes Measurement Information System).

Textos completos

Anexar somente um documento em cada caixa de seleção. Tamanho máximo do arquivo em cada caixa: 1 mb.

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:****Download****Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:****Download****Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:****Download****BLOCO VII - DADOS ECONÔMICOS****Qual tipo de estudo de avaliação econômica em saúde (AES) foi realizado?**

Custo-efetividade

Anexar estudo de avaliação econômica em saúde (AES) - ENVIO OBRIGATÓRIO:**Download****Anexar análise de impacto orçamentário (AIO) - ENVIO OBRIGATÓRIO:****Download****BLOCO VIII - CAPACIDADE INSTALADA****A administração do medicamento requer recursos físicos ou humanos especializados?**

Sim

Especificar os recursos especializados necessários:

Erenumabe (Pasurta) deve ser administrado por via subcutânea. Erenumabe (Pasurta) pode ser auto-administrado pelo paciente.

A administração deve ser realizada por uma pessoa que foi treinada para administrar o produto. Para administrar a dose de 140 mg, administre duas injeções subcutâneas consecutivas de 70 mg cada de erenumabe.

Não requer recursos físicos especializados; no entanto, é comum a administração de imunobiológicos em clínicas especializadas.

Na perspectiva da saúde suplementar, estes recursos especializados estão disponíveis em âmbito nacional?

Sim

Justifique a afirmação quanto a disponibilidade de recursos físicos e/ou humanos especializados em âmbito nacional:

Os imunobiológicos já apresentam cobertura para outras enfermidades. Entende-se, portanto, que há recursos disponíveis no sistema de saúde suplementar.

Criação : 02/05/2019 19:27:49

Atualização : 03/05/2019 17:34:35

Enviar por Email

Caso queira enviar essa ficha por email preencha o nome e email do destinatário.

Nome:*

Texto:

Email:*



Enviar Email