

Erenumabe para tratamento de enxaqueca

PROTOCOLO DE REVISÃO RÁPIDA

Sumário

Contexto	1
Registro da tecnologia na Anvisa	2
Estágio de incorporação ao SUS	2
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais	2
Pergunta	2
Métodos	3
Critérios de inclusão e de seleção.....	3
Definição da estratégia e realização da busca	3
Referências	7
Identificação dos responsáveis pela elaboração	7
Declaração de potenciais conflitos de interesses dos responsáveis pela elaboração;	Erro!
Indicador não definido.	

Contexto

A enxaqueca é um distúrbio incapacitante bastante comum, sendo que sua alta prevalência foi documentada, assim como os impactos socioeconômicos e pessoais. De acordo com o *Global Burden of Disease Study* (GBD 2010), a enxaqueca foi classificada como a terceira maior causa de incapacidade, tanto em homens quanto em mulheres ¹. No Brasil, a prevalência é de 15,8%, ocorrendo em aproximadamente 22% das mulheres e 9% dos homens, com pico de prevalência entre 30 e 50 anos².

A cefaleia é diagnosticada como enxaqueca quando há crises recorrentes com até cinco fases, não sendo necessárias a ocorrência de todas: 1) sintomas premonitórios: irritabilidade, raciocínio lento, desânimo; 2) aura: conjunto de sintomas neurológicos que se desenvolvem gradativamente, incluindo sintomas visuais. Em alguns casos pode ocorrer parestesia unilateral ou disfasia; 3) cefaleia: ocorre de maneira forte e intensa, latejante/pulsátil, unilateral, com duração de 4 a 72 horas; 4) sintomas associados: náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia; 6) fase de recuperação: alguns pacientes precisam de repouso devido a exaustão ^{2,3}.

Pode ser classificada em enxaqueca com aura ou sem aura. A enxaqueca com aura é uma síndrome clínica caracterizada por ataques recorrentes, com sintomas visuais, sensoriais ou outros relacionados ao sistema nervoso central, unilaterais e reversíveis. Geralmente são seguidos por uma dor de cabeça associada a sintomas de enxaqueca. Já a enxaqueca sem aura é caracterizada por um transtorno de cefaleia recorrente que se manifesta em ataques que duram de 4 a 72 horas e tem características de dor de moderada a grave, unilateral, pulsátil, e pode ser acompanhada de náusea, fotofobia, fonofobia ou vômito⁴.

O tratamento não medicamentoso da enxaqueca consiste em medidas simples como deitar em ambiente calmo, escuro e fresco. Tal medida também auxilia no sono durante uma crise. Já o tratamento medicamentoso pode ser realizado com medicamentos específicos ou inespecíficos (anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e analgésicos simples). Dentre os medicamentos específicos temos os triptanos (sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano) e os alcaloides de ergot (ergotamina, diidroergotamina)⁵.

Registro da tecnologia na Anvisa

Erenumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga ao receptor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). É indicado para a profilaxia de enxaqueca em adultos que tem pelo menos quatro dias de enxaqueca por mês.

Estágio de incorporação ao SUS

O Erenumabe ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Atualmente, não existem diretrizes de tratamento ou protocolos clínicos para enxaqueca no Sistema Único de Saúde. Não está inserida em protocolos brasileiros. Foi encontrado um protocolo da Academia Brasileira de Neurologia, que não inclui o erenumabe como opção terapêutica.

Pergunta

P	Pacientes adultos ≥ 4 dias de enxaqueca por mês e com no mínimo duas falhas prévias a tratamentos profiláticos
I	Erenumabe
C	Sem restrição
O	Redução dos episódios de enxaqueca

O erenumabe reduz os episódios de enxaqueca em pacientes adultos com 4 dias ou mais de enxaqueca por mês e com no mínimo duas falhas prévias a tratamentos profiláticos?

Métodos

CrITÉRIOS de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram revisões sistemáticas ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia do erenumabe para o tratamento de enxaqueca em pacientes com quatro episódios ou mais por mês e que não foram controlados com no mínimo dois tratamentos profiláticos. Serão incluídos apenas artigos em inglês.

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas no MedLine (via PubMed) e NICE *Evidence Search*, em 04 de junho de 2019. As estratégias de busca utilizadas foram baseadas nos termos do acrônimo PICO e encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Base	Estratégia	Resultados
MedLine (via PubMed)	(((((("Migraine Disorders"[Mesh]) OR "Migraine Disorders/drug therapy"[Mesh]) OR "Migraine"[tw])) AND (("erenumab" [Supplementary Concept]) OR Aimovig)) AND ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	15
MedLine (via PubMed)	(((((("Migraine Disorders"[Mesh]) OR "Migraine Disorders/drug therapy"[Mesh]) OR "Migraine"[tw])) AND (("erenumab" [Supplementary Concept]) OR Aimovig)) AND systematic [sb]	3
NICE Evidence ^a	erenumab AND migraine	3

^a utilizando o filtro *Systematic Reviews e Health Technology Assessment*.

Seleção das evidências

Foram identificadas 21 referências utilizando a estratégia de busca descrita acima. Após a leitura do texto completo de 18 artigos, foram selecionados 3⁶⁻⁸ estudos que preenchiam os critérios de elegibilidade.

Avaliação da qualidade das evidências

As evidências incluídas foram avaliadas de acordo com a ferramenta *Risk of Bias* da *Cochrane*, específica para avaliar ensaios clínicos randomizados.

Evidências

O estudo STRIVE (Goadsby, 2017)⁶ foi conduzido em 121 centros da América do Norte, Europa e Turquia entre julho de 2015 e setembro de 2016. Teve como objetivo avaliar a eficácia do erenumabe. O estudo ARISE (Dodick, 2018)⁷ teve como objetivo de confirmar a eficácia e segurança demonstrada no estudo fase 2, realizado em 69 centros na América do Norte e Europa (incluindo Rússia), no período de julho de 2015 a julho de 2016. O outro estudo incluído foi de Reuter e colaboradores (2018)⁸, LIBERTY, de fase 3b, foi realizado em 59 lugares em 16 países da Europa e Austrália. Teve como objetivo comparar a efetividade e tolerabilidade do erenumabe com placebo em pacientes com enxaqueca que não responderam a outros dois tratamentos anteriores.

As características gerais dos estudos estão descritas no quadro abaixo (Quadro 1):

Quadro 1. Características dos estudos incluídos.

Parâmetros	Goadsby, 2017 ⁶	Dodick, 2018 ⁷	Reuter, 2018 ⁸
Desenho do estudo	Ensaio clínico, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, fase 3	Ensaio clínico, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, fase 3	Ensaio clínico, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, fase 3b
Grupos	1:1:1 Erenumabe 70mg (n= 317) Erenumabe 140mg (n=319) Placebo (n=319)	1:1 Erenumabe 70mg (n=286) Placebo (n=291)	1:1 Erenumabe 140mg (n=) Placebo (n=)
Pacientes	Adultos (18 a 65 anos) com história de enxaqueca com ou sem aura por pelo menos 12 meses antes da triagem. Pacientes tinham que ter pelo menos 4 e menos de 15 dias de enxaqueca por mês durante o	Adultos de 18 a 65 anos com história de enxaqueca (≥4 a < 15 dias de enxaqueca por mês e < 15 dias de dor de cabeça por mês)	Adultos de 18 a 65 anos com história de enxaqueca com ou sem aura por pelo menos 12 meses, com episódios de enxaqueca na média de 4-14 dias por mês durante os 3 meses antes da triagem.

	período de três meses antes da triagem e mostrar pelo menos 80% de adesão ao diário eletrônico durante a fase de triagem.		Pacientes também tinham que ter sido tratados com outros dois tratamentos específicos, mas sem sucesso
Acompanhamento	24 semanas	12 semanas	12 semanas
Desfechos	Mudança do número médio de enxaqueca por mês. Pelo menos 50% de redução em relação ao valor basal no número médio de dias de enxaqueca por mês Mudança em relação ao valor basal no número médio de dias de uso de medicação específica para enxaqueca aguda Mudança em relação aos escores MPFID-PI e MPFID-EA	Mudança do valor basal de dias de enxaqueca por mês Pelo menos 50% de redução em relação ao valor basal no número médio de dias de enxaqueca por mês Mudança no valor basal do uso de medicamentos específicos par enxaqueca por mês Redução de pelo menos 5 pontos no MPFID-PI e MPFID-EA	Proporção de pacientes que atingiram pelo menos 50% de redução do número de enxaqueca por mês. Mudança em relação ao valor basal dos dias de enxaqueca por mês, uso de medicamentos específicos, proporção de pacientes com 75% ou 100% de redução nos dias de enxaqueca por mês. Eventos adversos
Avaliação da qualidade	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés

De acordo com a avaliação da qualidade, os estudos apresentaram baixo risco de viés (Figura 1). Os estudos de Goabsby (2017)⁶ e Dodick (2018)⁷ não deixaram claro se os pesquisadores que realizaram as coletas de desfecho ou análise de dados estava cegados. Todos os três estudos⁶⁻⁸ foram financiados pela indústria farmacêutica, sendo que, apesar de relatarem o papel da empresa financiadora, em todos elas tiveram papel de análise e escrita dos dados.

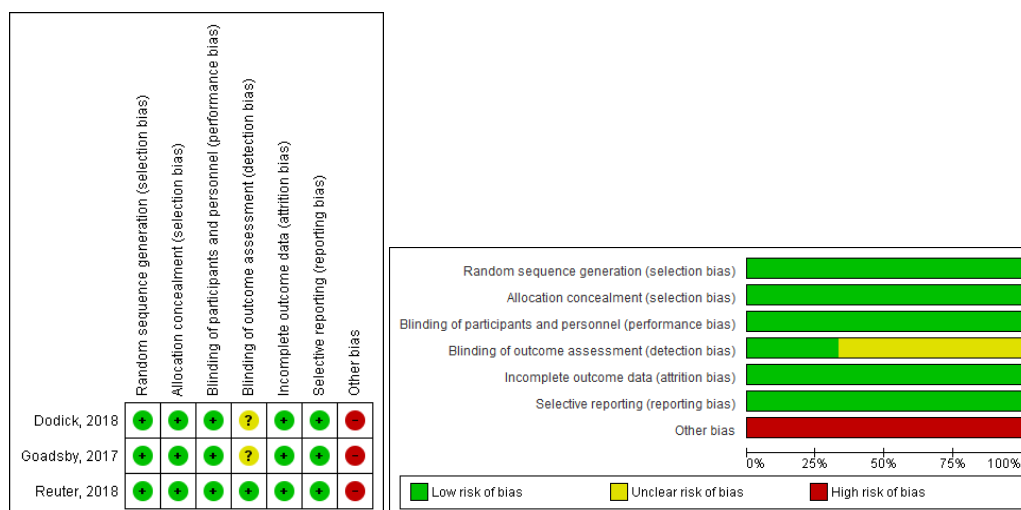


Figura 1. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

Síntese dos resultados

No estudo de Goadsby e colaboradores (2017)⁶, o número médio de dias de enxaqueca por mês no início do estudo foi de 8,3. Entre os meses 4 e 6, houve redução em 3,2; 3,7 e 1,8 dias nos grupos erenumabe 70mg, erenumabe 140mg e placebo, respectivamente ($p < 0,001$ para cada dose vs. placebo). Em relação a redução de 50% ou mais do número médio de enxaqueca por mês, 43,3% dos pacientes do grupo erenumabe 70mg e 50% dos pacientes do grupo erenumabe 140mg alcançaram esse desfecho, em comparação ao 26,6% no grupo placebo ($p < 0,001$ para cada dose vs. placebo).

Os pacientes do estudo ARISE (Dodick, 2018)⁷ que receberam erenumabe apresentaram uma redução de 2,9 dias nos dias de enxaqueca por mês, em comparação com o grupo placebo ($p < 0,001$). A redução de 50% foi percebida em 39,7% dos pacientes em uso do erenumabe vs. 29,5% do grupo placebo ($p = 0,010$), representando uma redução de 1,2 dias e 0,6 dias para os grupos erenumabe e placebo, respectivamente. Essa diferença no tratamento representou 0,6 dias ($1 - 0,2$; $p = 0,002$).

Já o estudo de Reuter e colaboradores (2018)⁸, a média mensal de dias com enxaqueca por mês foi de 9,2 no grupo intervenção e 9,3 no placebo. Durante as 12 semanas de acompanhamento, 30% dos pacientes que estavam em uso do erenumabe e 14% dos pacientes placebo alcançaram a redução de 50% ou mais do número mensal de enxaquecas/dia (OR 2,7; IC 95% 1,4-5,2; $p = 0,002$). Em relação a redução de 75% ou mais dos episódios de enxaqueca por mês, 12% do grupo erenumabe e 4% do grupo placebo alcançaram essa redução (OR 3,2; IC 95% 1,1-9; $p = 0,025$).

Conclusão

Os três estudos incluídos foram considerados com baixo risco de viés, sendo todos ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo e duplo-cego. O erenumabe mostrou-se superior no desfecho redução do número de episódios de enxaqueca. Porém, em todos os ensaios clínicos, o erenumabe está sendo comparado com o placebo. Essa é uma limitação dos estudos, uma vez que há tratamentos existentes (específicos e inespecíficos) para a enxaqueca. No entanto, o erenumabe tem indicação para a profilaxia da enxaqueca, evitando que ela ocorra em pessoas com essa doença.

Outro ponto importante a ser relatado é que, mesmo que erenumabe tenha reduzido o número de episódios de enxaqueca por mês, é preciso entender se esse número é significativo do ponto clínico. A redução, observada nos estudos, foi de no máximo 3,7 dias para a maior dosagem.

Referências

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 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. *Lancet* 2016; 388: 1545–1602.
2. Speciali JC, Kowacs F, Jurno ME, Bruscky IS, et al. Protocolo nacional para o diagnóstico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do Brasil – 2018. Disponível em: <https://sbcefaleia.com.br/diretrizes.php>. Acessado em 16/07/2019.
3. Speciali JG. Entendendo a enxaqueca. Ribeirão Preto: Funpec; 2003.
4. Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edn. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
5. Bordini CA, Roesler C, Carvalho DS, Macedo DD, et al. Recommendations for the treatment of migraine attacks – a Brazilian consensus. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(3):262-271.
6. Goadsby P, Reuter W, Hallstrom Y, Broessner G, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. 2017. *N Engl J Med*, v.377, p. 2123-2132.
7. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, et al. ARISE: A phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. 2018. *Cephalalgia*, v. 38 (6), p. 1026-1037.
8. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. 2018. *The Lancet*, v. 392 (10161), p. 2280-2287.

Identificação dos responsáveis pela elaboração

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde (DGITIS/MS)