

# ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

CICLO 2019/2020

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	209	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Erenumabe	
Indicação de uso	Migrânea Crônica	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Medicamento	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
<b>PAR vinculadas</b>		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
43637.13gA7eGajKyFA	9738703	NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A.

\*PAR – Proposta de Atualização do Rol

## 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. 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 anos.

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 à exaustão.

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 vômito.

## TECNOLOGIA EM SAÚDE

Erenumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga ao receptor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). O CGRP é um potente vasodilatador peptídico atuando na transmissão da nocicepção (envio de sinais de dor ao cérebro). Níveis aumentados de CGRP foram relatados em pacientes com enxaqueca.

O Erenumabe, portanto, conforme indicação da bula, é indicado para a profilaxia de enxaqueca em adultos que tem pelo menos quatro dias de enxaqueca por mês. Erenumabe está disponível na dose de 70 mg, administrado por meio de uma ou duas injeções subcutâneas em intervalos de 4 semanas. A dose indicada de erenumabe é de

70 mg uma vez ao mês, no entanto, alguns pacientes podem se beneficiar de uma dose de 140 mg administrada mensalmente.

## SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Foram selecionados três ensaios clínicos randomizados (ECR) para avaliação das evidências, todos com baixo risco de viés.

O STRIVE (Goadsby, 2017) 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 com 24 semanas de seguimento em pacientes adultos (18 a 65 anos) com história de enxaqueca com ou sem áurea 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 período de três meses antes da triagem e mostrar pelo menos 80% de adesão ao diário eletrônico durante a fase de triagem, n=955.

O ARISE (Dodick, 2018) teve como objetivo 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 com 12 semanas de seguimento em pacientes adultos (18 a 65 anos) com história de enxaqueca ( $\geq 4$  a  $< 15$  dias de enxaqueca por mês e  $< 15$  dias de dor de cabeça por mês), n= 577.

O LIBERTY (Reuter e colaboradores, 2018), 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 com 12 semanas de seguimento em pacientes 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. Pacientes também tinham que ter sido tratados com outros dois tratamentos específicos, mas sem sucesso, n= 246.

Desfechos avaliados: Número médio de dias de enxaqueca por mês, mudança do valor basal de dias de enxaqueca por mês, redução de 50% ou mais do número médio de dias de enxaqueca por mês, redução de 75% ou mais dos episódios de enxaqueca por mês.

Goadsby, 2017.

- 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 à redução de 50% ou mais do número médio de dias 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 aos 26,6% no grupo placebo ( $p < 0,001$  para cada dose vs. placebo).

Dodick, 2018.

- Os pacientes que receberam erenumabe 70 MG 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;  $p = 0,002$ ).

Reuter e colaboradores, 2018.

- 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 (150 MG) 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 à 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).

## SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O demandante apresentou uma análise de custo efetividade de erenumabe em um modelo de Markov, modelado para um horizonte temporal de 35 anos (*lifetime*) e ciclos de 12 semanas, sob a perspectiva da saúde suplementar. A população-alvo considerada para esta submissão foi de pacientes adultos (acima de 18 anos) com enxaqueca, que falharam a dois ou mais tratamentos profiláticos. O tratamento padrão (medicação para tratamento agudo da enxaqueca) foi utilizado como o comparador. O modelo resultou em custo por dia de enxaqueca evitado de R\$ 206,89 para erenumabe 70 mg e de R\$ 423,23 para erenumabe 140 mg. Para a população de enxaqueca crônica, o custo por dia de enxaqueca evitado foi de R\$ 224,33 para erenumabe 70 mg e de R\$ 361,26 para erenumabe 140 mg. Na população de enxaqueca episódica, o custo por dia de enxaqueca evitado foi de R\$ 232,96 para erenumabe 70 mg e de R\$ 794,07 para erenumabe 140 mg.

Na análise de sensibilidade, a menor razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi obtida no cenário onde a taxa de desconto anual foi aplicada somente para os custos (R\$ 116,20 para erenumabe 70 mg e R\$ 251,60 para erenumabe 140 mg). Já a maior RCEI observada para erenumabe 70 mg foi no cenário de horizonte temporal de 10 anos (R\$ 282,26 para erenumabe 70 mg e R\$ 526,22 para erenumabe 140 mg).

A análise de impacto orçamentário da introdução de erenumabe como tratamento adjuvante, administrado por via subcutânea, foi calculada pela equipe técnica da ANS, na perspectiva da saúde suplementar e com horizonte temporal de cinco anos. Adotou-se como comparador a terapia padrão convencional, com cobertura não prevista pelo Rol da ANS, por se tratar de medicamento oral não coberto, excluído por Lei. Assim, em termos de custos, considerou-se apenas o custo de aquisição do medicamento (tabela CMED PF18%, de março de 2020).

Adotando-se o método epidemiológico e partindo-se da população adulta coberta no âmbito da saúde suplementar, estimou-se uma taxa média estimada de prevalência para o ano 1 de 14,39%. Aplicou-se então uma proporção de 49,8% da população prevalente com > 4 dias de enxaqueca por mês. Em seguida, aplicou-se a taxa de diagnóstico de enxaqueca de 39% e a proporção de pacientes em tratamento profilático e de pacientes com no mínimo 2 falhas prévias a tratamentos profiláticos de, respectivamente, 38,7% e 17,7%. Assim, foi estimada a população elegível média de 73.783 indivíduos a cada ano.

Para cálculo do Impacto orçamentário incremental, o cenário base (atual) considerou que 100% dos pacientes com enxaqueca são tratados com terapia padrão, tendo sido propostos dois cenários alternativos: (a) *market share* progressivo de 10% no primeiro ano até 30% no quinto ano (difusão conservadora); e (b) *market share* progressivo de 20% no primeiro ano até 60% no quinto ano (difusão intensa).

Como resultados, o impacto orçamentário incremental em cinco anos foi de R\$ 16,6 milhões para o cenário de difusão conservadora (média anual de R\$ 3,3 milhões), e de R\$ 33,2 milhões no cenário de difusão intensa (média anual de R\$ 6,6 milhões).

## CAPACIDADE INSTALADA

Existente.

## ANÁLISE TÉCNICA

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.

O erenumabe reduziu o número de episódios de enxaqueca por mês, mas é preciso entender se esse número é significativo do ponto de vista clínico. A redução, observada nos estudos, foi de no máximo 3,7 dias para a maior dosagem que não está registrada

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

É necessário aguardar a produção de mais evidências e em especial que o erenumabe seja comparado com as medicações tradicionalmente utilizadas para enxaqueca e não apenas com a placebo. E, posteriormente, que seja comparado com os outros medicamentos da mesma classe pois há outros três peptídeos ligados ao gene da calcitonina sendo estudados ou em fase de registro de produto em agências de medicamentos, são eles: Galcanezumabe, Eptinezumabe, fremanezumabe. Todos específicos para enxaqueca.

## PARTICIPAÇÃO SOCIAL

### REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 22

Data: 07/05/2020

URL: <https://www.youtube.com/watch?v=CDxNgZfNKHk>

Representante do proponente indicou a tecnologia para o tratamento de pacientes adultos com quatro ou mais dias de enxaqueca mensais com no mínimo duas falhas prévias a tratamentos profiláticos, apresentou dados sobre impacto global da doença e dos diversos impactos que ela causa. Especificou os impactos para os indivíduos e para o sistema de saúde no Brasil. Explicou os sintomas e a diferença entre Migrânea episódica (ME) e crônica (MC) bem como o tratamento para fase aguda e o profilático. Apresentou as evidências de ECR fase III, multicêntrico, randomizado, placebo controlado, duplo cego e de seguimento de 24 semanas favoráveis ao erenumabe para ambas as formas da doença, ME e MC. Informou também que os eventos adversos (EA) não foram muito diferentes daqueles apresentados pelos pacientes do grupo placebo e sem EA graves.

Informações econômicas: A avaliação econômica apresentada em modelo Markov, de horizonte temporal “lifetime”, para utilização de erenumabe após duas falhas terapêuticas anteriores, resultou em RCEI de R\$ 206 e de R\$ 423,00 por dia de enxaqueca evitada, para as doses de 70 mg, e de 140 mg, respectivamente. Quanto ao impacto orçamentário, considera a população adulta na saúde suplementar, prevalência de 14% e reduções referentes à taxa de diagnóstico, ao percentual em tratamento e à predisposição do médico para prescrever, resultando em 25.800 pacientes e impacto de R\$ 718 milhões no quinto ano.

Representante da Fensaúde e Abramge fez a análise crítica dos estudos apresentados apontando, especialmente, que dos estudos apresentados apenas 1 era relativo a pacientes com MC e os demais com ME. Relatou que os desfechos de eficácia e segurança são favoráveis ao erenumabe a curto prazo mas que existe “gap” de uso a longo prazo. A principal crítica feita ao estudo econômico diz respeito ao cálculo da população alvo, que estaria subestimado – informa que há outros estudos indicando prevalência de até 22% e questiona a aplicabilidade de estudos internacionais com relação aos redutores “taxa de diagnóstico” e “predisposição a prescrever”. Foi questionada a escolha de utilização de modelo econômico de prazo “lifetime” dado que apenas um estudo de longo prazo foi incluído na análise. O representante indicou que as representadas são contrárias à incorporação, mas, caso ela ocorra, a DUT proposta deve ser revisitada. Acrescentou que apenas a agência de avaliação de tecnologia escocesa recomendou a incorporação, mas com muitas regras. Conclui com posicionamento contrário à incorporação.

## RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

### NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

#### RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP

Não recomendar a incorporação do medicamento ERENUMABE para o tratamento da migrânea crônica no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

## DOCUMENTOS VINCULADOS

PROTOCOLO DE REVISÃO RÁPIDA - Erenumabe para tratamento de enxaqueca. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde (DGITIS/MS).