

Tratamento profilático da enxaqueca com antagonistas do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina: erenumabe e galcanezumabe.

Porto Alegre, junho de 2020.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências - Unimed Federação RS

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Tratamento profilático da enxaqueca com antagonistas do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina: erenumabe e galcanezumabe.

Revisores e Consultores: Dr. Vítor M. Martins, Dr^a. Mariana A. Fonseca, Dr. Fernando H. Wolff, Dr. Alexandre M. Pagnoncelli, Dr^a. Angélica Dal Pizzol. **Data da Revisão:** junho de 2020.

Síntese da Recomendação

Objetivo: avaliar a segurança e eficácia de erenumabe e galcanezumabe no tratamento profilático da enxaqueca.

Introdução: A enxaqueca é uma doença neurológica crônica caracterizada por ataques de dor de cabeça, geralmente unilateral exacerbada pela atividade física e associada a fotofobia, fonofobia, náuseas, vômitos e alodínea cutânea. Muitos pacientes com enxaqueca podem se beneficiar do tratamento preventivo. Diferentes classes de drogas são usadas para a prevenção da enxaqueca, como beta-bloqueadores (metoprolol, propranolol), antidepressivos (amitriptilina, venlafaxina), anticonvulsivantes (topiramato) e, mais recentemente, antagonistas do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (erenumabe, galcanezumabe). Erenumabe (Pasartha®, Novartis) é um anticorpo monoclonal indicado para tratamento profilático de pacientes com enxaqueca crônica ou episódica. A dose recomendada de Pasartha® é de 70 mg uma vez ao mês, via subcutânea. Galcanezumabe (Emgality®, Eli Lilly) é outro anticorpo monoclonal indicado para a profilaxia da enxaqueca. A dose recomendada é de 120 mg via subcutânea uma vez por mês, com uma dose de ataque de 240 mg como dose inicial.

Sumário das evidências

- O tratamento preventivo com erenumabe e galcanezumabe está associado a redução nos dias de enxaqueca mensais e nos dias de tratamento agudo mensais, comparados com placebo.

- O tratamento preventivo com erenumabe e galcanezumabe não mostrou diferença significativa na ocorrência de eventos adversos graves, em comparação com placebo. As reações no local da injeção foram os efeitos adversos mais comumente observados com erenumabe e galcanezumabe.
- Dados baseados em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados.

Recomendações:

1. Os anticorpos monoclonais anti-CGRP pertencem a uma nova classe de medicamentos no tratamento profilático da enxaqueca. As evidências disponíveis até o momento demonstram uma diminuição na frequência da enxaqueca episódica e crônica com o uso de erenumabe e galcanezumabe. Estes medicamentos apresentam adequado perfil de segurança, sem complicações graves relatadas durante o período de observação disponível. **Nível de evidência A.**
2. Erenumabe e galcanezumabe não devem ser a primeira escolha para o tratamento preventivo da enxaqueca. Embora existam evidências de sua eficácia e tolerabilidade, esses medicamentos possuem custo elevado, e a segurança a longo prazo é uma preocupação.
3. Erenumabe e galcanezumabe podem ser considerados para a prevenção da enxaqueca em pacientes com falha prévia, intolerância ou contraindicação a pelo menos duas terapias preventivas de primeira linha contra a enxaqueca (ex: propranolol, amitriptilina e topiramato).
4. Embora sejam necessárias mais evidências para determinar o perfil de segurança a longo prazo, dado o regime de administração conveniente, eficácia e perfil de tolerabilidade a curto prazo, erenumabe e galcanezumabe constituem opções emergentes para a prevenção da enxaqueca episódica e crônica.
5. Estudos farmacoeconômicos são necessários para avaliar o impacto econômico desses medicamentos, levando em consideração os custos diretos e indiretos globais relacionados à enxaqueca não tratada e à enxaqueca tratada com as outras terapias preventivas disponíveis.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação:

Dr. Vítor Magnus Martins

Dr^a. Mariana Alves Fonseca

Consultor Metodológico:

Dr. Fernando H. Wolff

Médico Consultor em Neurologia:

Dr^a. Angélica Dal Pizzol

Coordenador:

Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
 - Health Technology Assessment (HTA - NHS)*
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)*
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PubMed, Cochrane e SUMSearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PubMed, Cochrane e SUMSearch). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro da UNIMED de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

<u>Graus de Recomendação</u>	
A	Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas
B	Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados
C	Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas

1. Condição Clínica

A enxaqueca é uma doença neurológica crônica caracterizada por ataques de dor de cabeça, geralmente unilateral exacerbada pela atividade física e associada a fotofobia, fonofobia, náuseas, vômitos e alodínea cutânea. É uma condição comum que acomete aproximadamente 12% da população em geral, e é mais frequente em mulheres do que em homens. As crises de enxaqueca, que costumam ser recorrentes, se desenvolvem através de uma cascata de eventos que ocorrem ao longo de várias horas a dias. Uma crise típica de enxaqueca progride por quatro fases: o pródromo, a aura, a dor de cabeça e o pós-dromo.

Supõe-se que a depressão alastrante cortical cause a aura da enxaqueca, ative os aferentes do nervo trigêmeo e altere a permeabilidade da barreira hematoencefálica. A ativação do sistema trigeminovascular desempenha um papel central na fisiopatologia da enxaqueca, incluindo o aparecimento de inflamação neurogênica, que está ligada à dor da enxaqueca. A sensibilização, um processo no qual os neurônios se tornam cada vez mais responsivos à estimulação nociceptiva e não-nociceptiva, provavelmente é responsável por muitos dos sintomas clínicos da enxaqueca. O peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP, do inglês calcitonin gene-related peptide) tem um papel fundamental na fisiopatologia da enxaqueca. O CGRP é um neuropeptídeo de 37 aminoácidos que é expresso nos nervos dos gânglios trigêmeos e é um potente vasodilatador dos vasos cerebrais e durais. A CGRP parece mediar a transmissão da dor trigeminovascular dos vasos intracranianos para o sistema nervoso central, bem como o componente vasodilatador da inflamação neurogênica.

Muitos pacientes com enxaqueca podem se beneficiar do tratamento preventivo. As principais indicações para a terapia de prevenção da enxaqueca são dores de cabeça frequentes ou duradouras, que causam incapacidade significativa ou diminuição da qualidade de vida. Os principais objetivos da terapia preventiva são: reduzir a frequência, gravidade e duração das crises; melhorar a responsividade ao tratamento de crises agudas; melhorar a função e reduzir a incapacidade; e prevenir a progressão ou transformação da enxaqueca episódica (<15 dias de dor de cabeça por mês) em enxaqueca crônica (≥15 dias de dor de cabeça por mês).

Medidas de estilo de vida, incluindo boa higiene do sono, horários de refeições regulares, exercícios e controle dos gatilhos da enxaqueca são apropriados para todos os pacientes com enxaqueca. As medidas não farmacológicas que podem ser benéficas para a prevenção da dor de cabeça da enxaqueca incluem exercício aeróbico, biofeedback, terapias cognitivo-comportamentais, acupuntura e estimulação elétrica nervosa transcutânea.

Diferentes classes de drogas são usadas para a prevenção da enxaqueca. Os medicamentos que são eficazes em estudos controlados incluem beta-bloqueadores (metoprolol, propranolol, timolol), antidepressivos (amitriptilina, venlafaxina), anticonvulsivantes (valproato, topiramato) e antagonistas do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (erenumabe, galcanezumabe e fremanezumabe). A escolha entre os agentes preventivos de eficácia semelhante deve ser individualizada de acordo com características específicas do paciente, comorbidades, perfil de efeito colateral, custo da medicação e valores e preferências do paciente.

2. Descrição da Intervenção

O peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) é um alvo terapêutico na enxaqueca devido ao seu papel hipotético na mediação da transmissão da dor trigeminovascular e no componente vasodilatador da inflamação neurogênica. O Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou os antagonistas do CGRP erenumabe, fremanezumabe e galcanezumabe em 2018 e eptinezumabe em 2020 para prevenção da enxaqueca.

Erenumabe (Pasurta®, Novartis) é um anticorpo monoclonal antagonista humano contra o receptor de CGRP sem atividade farmacológica significativa nos receptores de adrenomedulina, calcitonina e amilina e não possui atividade agonista no receptor de CGRP. É indicado para tratamento profilático de pacientes com pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês. Cada seringa preenchida de Pasurta® contém 70 mg de erenumabe em 1 mL de solução injetável. A dose recomendada de Pasurta® é de 70 mg administrados uma vez ao mês, via subcutânea. Alguns pacientes podem se beneficiar de uma dose de 140 mg administrada uma vez por mês.

Galcanezumabe (Emgality®, Eli Lilly) é um anticorpo monoclonal humanizado de IgG4, que se liga ao CGRP e impede sua atividade biológica, sem bloquear o receptor do CGRP. Galcanezumabe tem como alvo o CGRP e se liga com alta afinidade e elevada especificidade. É indicado para a profilaxia da enxaqueca em adultos que apresentam pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês. Cada embalagem contém 1 auto-injetor pré-preenchido, para dose única, com 1 mL de solução contendo 120 mg de galcanezumabe. A dose recomendada é de 120 mg, injetada pela via subcutânea uma vez por mês, com uma dose de ataque de 240 mg como dose inicial.

3. Objetivo da Recomendação

Determinar se há evidências científicas na literatura de benefício associado ao uso de erenumabe e galcanezumabe no tratamento profilático da enxaqueca.

4. Resultados da Busca da Literatura

4.1 Avaliações de tecnologia em saúde e diretrizes nacionais e internacionais:

§ NICE (NHS - Inglaterra): não foram encontradas revisões sobre este material.

§ CADTH (Canadá-Governo Federal): não foram encontradas revisões sobre este material.

§ HTA - NHS: não foram encontradas revisões sobre este material.

§ Outras diretrizes: consenso da Sociedade Americana de Cefaléia sobre novos tratamentos para enxaqueca (2018) e diretriz da Federação Europeia de Cefaléia no uso de anticorpos monoclonais para prevenção de enxaqueca (2019).

4.2 Revisões Sistemáticas, Metanálises e Análises de Dados Agregados: 9.

4.3 Ensaios Clínicos Randomizados (não incluídos nas revisões descritas): 1.

5. Síntese dos Estudos

Resultados da busca na literatura e síntese dos estudos metodologicamente mais adequados:

5.1 Avaliações de tecnologia em saúde e diretrizes

- O consenso da Sociedade Americana de Cefaléia¹ sobre novos tratamentos para enxaqueca, publicado em 2018, faz as seguintes recomendações para tratamento com anticorpos monoclonais para o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina ou seu receptor:
 - **O uso é aprovado quando TODOS os itens a seguir são atendidos:**
 - *Prescrito por um médico licenciado*
 - *Paciente tem pelo menos 18 anos de idade*
 - *Diagnóstico da Classificação Internacional de Distúrbios de Cefaléia (ICHD-3) de enxaqueca com ou sem aura (4-7 dias de dor de cabeça por mês) e ambos os seguintes:*
 - *a) Incapacidade de tolerar (devido a efeitos colaterais) ou resposta inadequada a um teste de 6 semanas com pelo menos 2 dos seguintes: 1. Topiramato 2. Divalproex sódico / valproato de sódio 3. Betabloqueador: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol 4. Antidepressivo tricíclico: amitriptilina, nortriptilina 5. Inibidor da recaptação de serotonina-noradrenalina: venlafaxina, duloxetine 6. Outros tratamentos de nível A ou B (eficácia estabelecida ou provavelmente eficaz)*
 - *b) Incapacidade pelo menos moderada [Migraine Disability Assessment (MIDAS) > 11, Headache Impact Test-6 (HIT-6) > 50]*
 - *Diagnóstico da ICHD-3 de enxaqueca com ou sem aura (8-14 dias de dor de cabeça por mês) e incapacidade de tolerar (devido a efeitos colaterais) ou resposta inadequada a um teste de 6 semanas com pelo menos 2 dos seguintes itens:*
 - *1. Topiramato 2. Divalproex sódico / valproato de sódio 3. Betabloqueador: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol 4. Antidepressivo tricíclico: amitriptilina, nortriptilina 5. Inibidor da recaptação de serotonina-noradrenalina: venlafaxina, duloxetine 6. Outros tratamentos de nível A ou B (eficácia estabelecida ou provavelmente eficaz)*
 - *Diagnóstico da ICHD-3 de enxaqueca crônica e a ou b:*
 - *a) Incapacidade de tolerar (devido a efeitos colaterais) ou resposta inadequada a um teste de 6 semanas com pelo menos 2 dos seguintes: 1. Topiramato 2. Divalproex sódico / valproato de sódio 3. Betabloqueador: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol 4. Antidepressivo tricíclico: amitriptilina, nortriptilina 5. Inibidor da recaptação de serotonina-noradrenalina: venlafaxina, duloxetine 6. Outros tratamentos de nível A ou B (eficácia estabelecida ou provavelmente eficaz)*
 - *b) Incapacidade de tolerar ou resposta inadequada a um mínimo de 2 injeções trimestrais (6 meses) de onabotulinumtoxinA.*

- A Diretriz da Federação Europeia de Cefaléia² no uso de anticorpos monoclonais que atuam sobre o CGRP para prevenção de enxaqueca, publicada em 2019, faz as seguintes recomendações:
 - *Quando o tratamento com anticorpos monoclonais anti-CGRP deve ser oferecido a pacientes com enxaqueca?*
 - Em pacientes com enxaqueca episódica ou crônica que falharam em pelo menos dois dos tratamentos médicos disponíveis ou que não podem usar outros tratamentos preventivos devido a comorbidades, efeitos colaterais ou baixa adesão, sugerimos o uso de erenumabe, fremanezumabe ou galcanezumabe.
 - *Quando o tratamento com anticorpos monoclonais anti-CGRP deve ser interrompido em pacientes com enxaqueca?*
 - Em pacientes com enxaqueca episódica ou crônica, sugerimos considerar interromper o tratamento com erenumabe, fremanezumabe e galcanezumabe após 6 a 12 meses de tratamento.
 - *Em quais pacientes os anticorpos monoclonais anti-CGRP não devem ser utilizados?*
 - Em pacientes com enxaqueca, sugerimos evitar anticorpos monoclonais anti-CGRP em mulheres grávidas ou amamentando, em indivíduos com abuso de álcool ou drogas, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares e com transtornos mentais graves.

5.2 Revisões Sistemáticas, Metanálises e Análises de Dados Agregados

Erenumabe

- A metanálise de Lattanzi et al³ publicada em 2019 (última busca em outubro de 2018) incluiu ensaios clínicos randomizados (ECRs) avaliando a eficácia e segurança do erenumabe vs. placebo como tratamento preventivo em pacientes com enxaqueca (episódica ou crônica).
 - Cinco estudos foram considerados na revisão e incluídos na metanálise. Todos os estudos incluídos foram multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo; dois eram fase II [Sun et al., 2016; Tepper et al., 2017] e três eram estudos de fase III [Goadsby et al. (STRIVE), 2017; Dodick et al. (ARISE), 2018; Reuter et al. (LIBERTY), 2018]. Quatro ensaios clínicos incluíram pacientes com história de enxaqueca episódica [Sun et al., 2016; Goadsby et al. (STRIVE), 2017; Dodick et al. (ARISE), 2018; Reuter et al. (LIBERTY), 2018] e um com história de enxaqueca crônica [27]. Todos os estudos foram patrocinados pelo fabricante do erenumabe.
 - Os desfechos de eficácia incluíram mudanças da linha de base no número de dias de enxaqueca por mês (MMD) e dias de tratamento agudo específico para enxaqueca (triptanos ou derivados da ergotamina) por mês (MSMD) nas semanas 4, 12 e 24. Também foi avaliada a obtenção de uma redução de pelo menos 50% da linha de base no MMD. Os resultados de segurança incluíram as proporções de participantes que experimentaram qualquer evento adverso (EA) ou qualquer EA

grave (EAG) e que se retiraram do tratamento devido a EA. Os EAs relatados em $\geq 2\%$ dos pacientes em qualquer grupo em qualquer estudo foram resumidos em mais detalhes.

- Um total de 1181 participantes foram randomizados para receber placebo, 901 para erenumabe 70 mg e 630 para erenumabe 140 mg (administrados como duas injeções subcutâneas de erenumabe 70 mg). A idade média dos pacientes foi de 42,2 anos e 83,8% eram mulheres. A idade média no início da enxaqueca foi de 21,2 anos e a duração média da doença foi de 21,3 anos. O MMD (média 8,6) e MSMD (média 3,9) relatada na linha de base foram semelhantes em todos os estudos que recrutaram pacientes com histórico de enxaqueca episódica. Em pacientes com enxaqueca crônica, o MMD basal médio e MSMD foram 18,0 e 9,3, respectivamente.
- A redução no MMD basal foi significativamente maior entre os pacientes tratados com erenumabe na dose mensal de 70mg (na semana 4: DM - 1,3, IC95% - 1,6 a - 1,0, $p < 0,001$; na semana 12: DM - 1,3, IC 95% - 1,7 a - 1,0, $p < 0,001$; na semana 24: DM - 1,6, IC 95% - 2,2 a - 1,0, $p < 0,001$) ou 140 mg (na semana 4: DM - 1,9, IC 95% - 2,4 a - 1,5, $p < 0,001$; na semana 12: DM - 1,9, IC 95% - 2,3 a - 1,4, $p < 0,001$; na semana 24: DM - 2,1, IC 95% - 2,7 a - 1,5, $p < 0,001$) do que com placebo.
- Em comparação com o placebo, o erenumabe em uma dosagem mensal de 70 mg e 140 mg foi associado a uma redução significativamente maior no MSMD basal na semana 4 (erenumabe 70 mg: DM - 0,9, IC 95% - 1,5 a - 0,4, $p = 0,002$; erenumabe 140 mg: DM - 1,5, 95% CI - 1,8 a - 1,2, $p < 0,001$), na semana 12 (erenumabe 70 mg: DM - 1,0, 95% CI - 1,6 a - 0,4, $p < 0,001$; erenumabe 140 mg: DM - 1,8 (IC 95% - 2,5 a - 1,1), $p < 0,001$) e na semana 24 (erenumabe 70 mg: DM - 1,1, IC 95% - 1,5 a - 0,7, $p < 0,001$; erenumabe 140 mg: DM - 1,7, IC 95% - 2,1 a 1,4, $p < 0,001$). As análises de subgrupo demonstraram que o erenumabe foi eficaz na redução de MMD e MSMD em pacientes com enxaqueca episódica ou crônica.
- Em comparação aos pacientes tratados com placebo, os participantes randomizados para erenumabe apresentaram maior probabilidade de ter pelo menos uma redução de 50% no MMD basal na dose de 70 mg (na semana 4: RR 1,93, IC 95% 1,59-2,34, $p < 0,001$; na semana 12: RR 1,52, IC 95% 1,34-1,73, $p < 0,001$; na semana 24: RR 1,60, IC 95% 1,30-1,97, $p < 0,001$) e na dose de 140 mg (na semana 4: RR 2,48 IC95% 1,97-3,12, $p < 0,001$; na semana 12: RR 1,84; IC95% 1,56-2,16, $p < 0,001$; na semana 24: RR 1,67; IC95% 1,36-2,04, $p < 0,001$).
- Os EAs foram relatados por 786 (51,7%) e 618 (53,0%) pacientes tratados com erenumabe e placebo, respectivamente; o RR geral para desenvolver qualquer EA durante o tratamento com erenumabe foi de 0,95 (IC 95% 0,88 a 1,02, $p = 0,166$). Os EAGs ocorreram em 1,8% dos pacientes randomizados para erenumabe e em 1,7% daqueles tratados com placebo (RR 0,96, IC 95% 0,54-1,71, $p = 0,893$). As taxas de incidência dos EAs mais comuns nos participantes tratados com erenumabe versus placebo foram as seguintes: dor no local da injeção 3,5% versus 2,3%, infecção do trato respiratório superior 4,7% versus 3,3%, nasofaringite 7,0% versus 7,1%, influenza 2,3 % versus 2,8%, fadiga 2,6% versus 2,1%, náusea 2,4%

versus 2,7%, enxaqueca 1,7% versus 2,2%, sinusite 2,6% versus 2,1%, constipação 2,2% versus 1,2%, dor nas costas 2,1% versus 2,2%, artralgia 2,0% versus 2,3%, infecção do trato urinário 1,9% versus 2,2%, espasmo muscular 2,1% versus 1,4%, hipertensão 0,8% versus 2,2%. A dor no local da injeção foi mais comum em pacientes tratados com erenumabe do que com placebo (RR 1,69, IC 95% 1,01-2,82; $p = 0,047$).

- **Conclusão dos autores da revisão sistemática:** O erenumabe é um tratamento preventivo eficaz e bem tolerado em pacientes adultos com enxaqueca episódica e crônica.

- A metanálise de Zhu et al⁴ publicada em 2019 (última busca em outubro de 2018) incluiu ensaios clínicos randomizados (ECRs) avaliando a eficácia e segurança do erenumabe vs. placebo como tratamento preventivo em pacientes com enxaqueca (episódica ou crônica).
 - Cinco estudos foram considerados na revisão e incluídos na metanálise, já citados na revisão anterior: Sun et al., 2016; Tepper et al., 2017; Goadsby et al. (STRIVE), 2017; Dodick et al. (ARISE), 2018; Reuter et al. (LIBERTY), 2018.
 - Uma taxa de resposta de $\geq 50\%$ em dias de enxaqueca por mês foi considerada apropriada como o desfecho primário nas semanas 9 a 12. Os desfechos secundários foram as médias de dias de enxaqueca mensais da linha de base e dias de medicação específica para enxaqueca da linha de base. Os resultados de segurança foram qualquer evento adverso (maior ou menor) que foi definido de acordo com cada ECR incluído.
 - A análise combinada mostrou reduções significativas na taxa de resposta de 50% (RR 1,55; $P < 0,0001$; I2 = 49%). Além disso, a média de dias de enxaqueca mensais da linha de base no grupo erenumabe em comparação com o placebo (DM -1,32; $P < 0,001$; I2 = 100%) e os dias de medicação específica para enxaqueca da linha de base (DM -1,41; $P < 0,001$; I2 = 100%) diminuíram significativamente no grupo erenumabe em comparação com o placebo. Além disso, os dias de medicação específica para enxaqueca da linha de base no grupo de 140 mg de erenumabe foram significativamente reduzidos quando comparados ao grupo de 70 mg (DM = 0,55; $P < 0,001$; I2 = 90%).
 - Não houve diferença significativa entre o grupo erenumabe e o placebo para qualquer evento adverso e evento adverso grave.
 - **Conclusão dos autores da revisão sistemática:** entre os pacientes com enxaqueca, 70 e 140 mg de erenumabe foram associados a redução de dias de medicação específica para enxaqueca e uma maior taxa de redução de 50%, na ausência de um risco aumentado de qualquer evento adverso grave.

- A análise de dados agregados de Kudrow et al⁵, publicada em 2020, incluiu 4 ECRs [Sun et al., 2016; Tepper et al., 2017; Goadsby et al. (STRIVE), 2017; Dodick et al. (ARISE), 2018] e suas extensões abertas em pacientes com enxaqueca crônica ou episódica.

Objetivo era avaliar a segurança cardiovascular, cerebrovascular e vascular periférica do erenumabe nos estudos de prevenção de enxaqueca.

- Nos estudos avaliados, 2.443 pacientes receberam placebo (n = 1.043), erenumabe 70 mg (n = 893) ou erenumabe 140 mg (n = 507) por via subcutânea, uma vez por mês. Independentemente do uso agudo de medicamentos específicos para enxaqueca ou de fatores de risco vasculares na linha de base, a incidência de eventos adversos (EA) foi semelhante nos grupos de tratamento com placebo e erenumabe. EAs de hipertensão foram relatados para 0,9% (placebo), 0,8% (erenumabe 70 mg) e 0,2% (erenumabe 140 mg) dos pacientes. Os EAs vasculares, que foram semelhantes nos tratamentos duplo-cego e aberto, geralmente tinham fatores de confusão, com etiologias alternativas plausíveis. Em 18 pacientes com eventos revisados pelo comitê independente, 4 eventos foram adjudicados positivamente como de origem cardiovascular: 2 óbitos e 2 eventos vasculares. Todos os quatro eventos cardiovasculares adjudicados positivamente ocorreram durante o tratamento aberto com erenumabe.
 - **Conclusão dos autores do estudo:** O uso de erenumabe para prevenção da enxaqueca teve um perfil de segurança vascular comparável ao do placebo por 12 semanas, sem aumento da emergência de eventos ao longo do tempo. São necessários estudos adicionais de segurança a longo prazo com erenumabe em pacientes com enxaqueca.
- A análise de dados agregados de Ashina et al⁶, publicada em 2019, incluiu 4 ECRs [Sun et al., 2016; Tepper et al., 2017; Goadsby et al. (STRIVE), 2017; Dodick et al. (ARISE), 2018] e suas extensões abertas em pacientes com enxaqueca crônica ou episódica. Objetivo era avaliar a tolerabilidade a longo prazo e segurança não vascular do erenumabe. Os desfechos de segurança incluíram a incidência de eventos adversos (EAs), eventos adversos graves (EAGs) e anticorpos anti-erenumabe.
- No total, 2375 dos pacientes randomizados nos quatro estudos receberam pelo menos uma dose de erenumabe (70 mg ou 140 mg), com exposição cumulativa de 2641,2 pacientes-ano. As taxas de eventos adversos ajustados à exposição durante a fase de tratamento duplo-cego foram semelhantes ao placebo, com exceção das reações no local da injeção (17,1 vs. 10,8 por 100 pacientes-ano), constipação (7,0 vs. 3,8 por 100 pacientes-ano) e espasmo muscular (2,3 vs. 1,2 por 100 pacientes-ano). Durante as extensões de longo prazo, os eventos adversos relatados foram semelhantes aos observados durante a fase de tratamento duplo-cego, e as taxas de reações no local da injeção, constipação e espasmo muscular foram relatadas em taxas mais baixas do que na fase de tratamento duplo-cego. Houve duas mortes relatadas, ambas confundidas por condições pré-existentes.
 - **Conclusão dos autores do estudo:** Esta análise de segurança agrupada revelou um perfil de eventos adversos estável e favorável ao longo do tempo para o erenumabe com mais de três anos de exposição.

Galcanezumabe

- A metanálise de Zhao et al⁷ publicada em 2020 (última busca em março de 2019) incluiu ensaios clínicos randomizados (ECRs) avaliando a eficácia e segurança do galcanezumabe como tratamento preventivo em pacientes com enxaqueca (episódica ou crônica).
 - Cinco estudos foram considerados na revisão e incluídos na metanálise. Os estudos incluídos foram 2 fase II [Dodick et al., 2014; Skljarevski et al., 2018] e 3 fase III [Detke et al. (REGAIN), 2018; Stauffer et al. (EVOLVE-1), 2018; Skljarevski et al. (EVOLVE-2), 2018] e foram multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. Os estudos incluídos cobriram um total de 3565 pacientes com enxaqueca episódica ou crônica. Foram relatadas doses diferentes de galcanezumabe: 5, 50, 120, 150, 240 e 300 mg.
 - O desfecho primário foi a redução no número de dias de enxaqueca por mês (MMDs). Os desfechos secundários incluíram redução dos dias de tratamento agudo específico para enxaqueca (MSMDs), o número de participantes mostrando uma redução nos MMDs na linha de base de $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ e 100% e a incidência de eventos adversos (EAs).
 - A análise de subgrupos realizada em relação à dose demonstrou que galcanezumabe em 120, 150, 240 e 300 mg reduziu significativamente os MMDs (120 mg: DM - 1,79, IC 95% - 2,06 a - 1,53, $P < 0,00001$; 150 mg: DM - 1,20, IC 95% - 1,28 a - 1,12, $P < 0,00001$; 240 mg: DM - 1,85, IC 95% - 1,94 a - 1,76, $P < 0,0001$; 300 mg: DM - 0,62, IC 95% - 0,73 a - 0,51, $P < 0,00001$). A metanálise também revelou uma redução estatisticamente significativa de MSMDs para galcanezumabe de 120 e 240 mg vs. placebo.
 - Comparado ao grupo placebo, os pacientes do grupo galcanezumabe apresentaram maior probabilidade de apresentar um aumento significativo de 50%, 75% e 100% nas taxas de resposta da redução da linha de base nos MMDs (50%: RR 1,50, IC95% 1,36-1,65, $P = 0,20$; 75%: RR 1,88, IC 95% 1,64-2,16, $P = 0,78$; 100%: RR 1,95, IC95% 1,56-2,44, $P = 0,58$).
 - Um total de 2998 pacientes relataram EAs. O total de EAs observados em pacientes com galcanezumabe não foi significativamente diferente daqueles que ocorreram no grupo placebo, com base na metanálise (RR 0,91, IC 95% 0,86-0,96, $P = 0,82$). Os EAs emergentes do tratamento mais frequentemente relatados foram dores no local da injeção. Os resultados dos estudos REGAIN, EVOLVE-1 e EVOLVE-2 revelaram reações no local da injeção, eritema no local da injeção, prurido no local da injeção e edema no local da injeção a uma taxa maior em um ou ambos os grupos de tratamento, quando comparado ao grupo placebo. Todos os estudos relataram reações adversas graves, mas nenhuma dessas ocorreu em mais de um paciente.
 - **Conclusão dos autores da revisão sistemática:** O galcanezumabe é um tratamento seguro e eficaz para pacientes adultos com enxaqueca episódica e crônica.

- A metanálise de Gklinos et al⁸ publicada em 2020 (última busca em setembro de 2019) incluiu ensaios clínicos randomizados (ECRs) fase III avaliando a eficácia e segurança do galcanezumabe como tratamento preventivo em pacientes com enxaqueca (episódica ou crônica).
 - Dois estudos foram incluídos na metanálise de eficácia [Stauffer et al. (EVOLVE-1), 2018; Skljarevski et al. (EVOLVE-2), 2018] e três na metanálise de segurança [Detke et al. (REGAIN), 2018; Stauffer et al. (EVOLVE-1), 2018; Skljarevski et al. (EVOLVE-2), 2018]. Esses estudos publicados em 2018 envolveram 2886 pacientes, 1434 dos quais foram tratados com galcanezumabe (722 com 120 mg e 712 com 240 mg) e 1452 com placebo.
 - O desfecho primário foi a mudança média nos dias de enxaqueca por mês (MMDs). As proporções de pacientes que relataram pelo menos um evento adverso (EA), pelo menos um evento adverso grave (EAG) ou retirado do estudo foram usadas como resultados de segurança.
 - O tratamento preventivo da enxaqueca com galcanezumabe, nas doses de 120 mg e 240 mg, foi associado a uma redução significativamente maior no número médio de MMDs versus placebo (120 mg, DM = -1,98, IC95% = -2,33 a -1,63; p <0,0001) ou (240 mg, DM = -1,86, IC 95% = -2,20 a -1,53; p <0,0001). Verificou-se que o galcanezumabe foi mais eficaz em todos os principais resultados secundários.
 - Os EAs foram relatados por 913 (64%) e 827 (57%) pacientes tratados com galcanezumabe e placebo, respectivamente; o RR geral para desenvolver qualquer EA durante o tratamento com galcanezumabe foi de 1,12 (IC 95% = 1,05-1,18), p = 0,0002. EAGs ocorreram em 24 (1,7%) e 14 (1%) pacientes tratados com galcanezumabe e placebo, respectivamente; RR: 1,74 (IC 95% = 0,90-3,34), p = 0,0989. O tratamento foi interrompido em 36 (2,5%) e 23 (1,6%) casos nos grupos galcanezumabe e placebo, respectivamente. As taxas de incidência dos EAs mais comuns nos pacientes tratados com galcanezumabe versus placebo foram as seguintes: dor no local da injeção 10,9% versus 9,5% (p = 0,2157); eritema no local da injeção 3,4% versus 1,4% (p = 0,0005); prurido no local da injeção 2,7% versus 0,1% (p <0,0001); reação no local de injeção 4,7% versus 1% (p = 0,0159); nasofaringite 5,8% versus 6,5% (p = 0,4402); infecções do trato respiratório superior 3,7% versus 2,4 (p = 0,0465).
 - **Conclusão dos autores da revisão sistemática:** O galcanezumabe é um tratamento preventivo eficaz e bem tolerado para enxaqueca. É necessário realizar ensaios clínicos maiores, com períodos de acompanhamento mais longos, a fim de fornecer mais dados de segurança do medicamento acima mencionado.

- A metanálise de Ren et al⁹ publicada em 2019 (última busca em outubro de 2018) incluiu ensaios clínicos randomizados (ECRs) fase III avaliando a eficácia e segurança do galcanezumabe como tratamento preventivo em pacientes com enxaqueca (episódica ou crônica).
 - Seis estudos foram incluídos [Oakes et al., 2018; Ayer et al., 2018; Skljarevski et al., 2018; Detke et al. (REGAIN), 2018; Stauffer et al. (EVOLVE-1), 2018; Skljarevski

et al. (EVOLVE-2), 2018]. Os seis estudos foram publicados em 2018 e os tamanhos das amostras variaram de 207 a 836, com um total de 3148. Os tratamentos de intervenção foram galcanezumabe 120 mg por injeção subcutânea mensal versus placebo.

- Os desfechos primários foram $\geq 50\%$ de resposta, $\geq 75\%$ de resposta e 100% de resposta [proporção de pacientes com $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ e redução de 100% da linha de base nos dias de enxaqueca por mês (MMD)].
 - Comparado ao grupo controle, o galcanezumabe resultou em resposta $\geq 50\%$ significativamente mais alta (DM padrão = 1,54; IC 95% = 1,32-1,79; P <0,00001); resposta $\geq 75\%$ (DM padrão = 1,90; IC 95% = 1,59 -2,27; P <0,00001) e resposta de 100% (DM padrão = 1,98; IC95% = 1,50-2,61; P <0,00001).
 - Em comparação com o grupo controle, o galcanezumabe foi associado a aumento de eventos adversos (RR = 1,08; IC95% = 1,01-1,15; P = 0,02). Eventos adversos graves entre dois grupos não apresentaram diferença estatística (RR = 2,0; IC95% = 0,95-4,21; P = 0,07).
 - **Conclusão dos autores da revisão sistemática:** O galcanezumabe mostrou promoção favorável para o tratamento preventivo de pacientes com enxaqueca.
-
- A análise de dados agregados de Bangs et al¹⁰, publicada em 2020, incluiu dados de três ECRs duplo-cegos para o grupo de exposição ao galcanezumabe até 6 meses (N = 1435) e de cinco ECRs para o grupo de exposição ao galcanezumabe até 1 ano (N = 2276). Objetivo era avaliar a segurança e a tolerabilidade do galcanezumabe em comparação com o placebo na prevenção da enxaqueca episódica ou crônica.
 - Os pacientes receberam uma injeção subcutânea mensal de 120 mg de galcanezumabe (com uma dose inicial de 240 mg no mês 1), 240 mg de galcanezumabe ou placebo. Os desfechos medidos foram eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs), EAs graves (EAGs) e descontinuação devido a EAs (DEAs). Resultados laboratoriais, sinais vitais, eletrocardiograma (ECG), ideação suicida e resultados de comportamento foram avaliados.
 - Os EAETs que ocorreram com mais frequência em pacientes tratados com galcanezumabe incluíram dor no local da injeção, reações no local da injeção excluindo dor, constipação, vertigem e prurido. A proporção de DEAs entre os pacientes tratados com galcanezumabe variou entre 1,8 e 3,0% e diferiu do grupo placebo para galcanezumabe 240 mg (P <0,05). Menos de 2,0% dos pacientes em ambos os grupos de dose de galcanezumabe, em comparação com 1,0% dos pacientes tratados com placebo, relataram EAGs. Não houve diferenças clinicamente significativas entre o galcanezumabe e o placebo em medidas laboratoriais, sinais vitais incluindo pressão arterial, ECG, EAs relacionados a doenças cardiovasculares ou ideação e comportamento suicidas.
 - **Conclusão dos autores do estudo:** O galcanezumabe demonstrou um perfil favorável de segurança e tolerabilidade por até 1 ano de tratamento para a prevenção da enxaqueca.

- A análise de dados agregados de Oakes et al¹¹, publicada em 2019, incluiu dados de três ECRs [Detke et al. (REGAIN), 2018; Stauffer et al. (EVOLVE-1), 2018; Skljarevski et al. (EVOLVE-2), 2018] em pacientes com enxaqueca episódica ou crônica tratados com galcanezumabe em comparação com placebo. Objetivo era comparar eventos adversos cardiovasculares emergentes do tratamento (EAET CV).
 - Entre os grupos de galcanezumabe 120 mg (n = 705) e 240 mg (n = 730) e placebo (n = 1451), a porcentagem de pacientes que relataram ≥1 EAET CV foi baixa e semelhante entre os grupos galcanezumabe 120 mg (2,6%; odds ratio [OR] = 0,9; intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,5-1,5), galcanezumabe 240 mg (3,3%; OR = 1,1; IC95%: 0,7-1,9) e placebo (2,9%).
 - Os eventos adversos graves cardiovasculares que ocorreram no grupo galcanezumabe 240 mg (n = 3; infarto agudo do miocárdio, embolia pulmonar e ataque isquêmico transitório) e grupo placebo (n = 3; embolia pulmonar, trombose venosa profunda e infarto do miocárdio) não foram considerados relacionados ao tratamento. Quatro pacientes tratados com placebo e 1 galcanezumabe foram descontinuados devido a um EAET CV.
 - **Conclusão dos autores do estudo:** Neste estudo de tratamento de 6 meses, as porcentagens de pacientes tratados com galcanezumabe e placebo que relataram EAET CV ou eventos adversos graves foram baixas e semelhantes entre os grupos com poucas descontinuações. Estudos adicionais de longo prazo em uma coorte maior são necessários para caracterizar melhor a segurança cardiovascular.

5.3 Ensaios clínicos randomizados (não incluídos nas revisões sistemáticas apresentadas)

Erenumabe

- O estudo de Sakai et al¹² foi um ECR de fase II, publicado em 2019, com objetivo de avaliar a eficácia e segurança do erenumabe na prevenção da enxaqueca episódica em pacientes japoneses. Os pacientes foram randomizados para receber placebo ou erenumabe 28, 70 ou 140 mg, administrados por via subcutânea, uma vez por mês, durante 6 meses. O desfecho primário foi a mudança da linha de base nos dias de enxaqueca por mês nos meses 4-6 da fase de tratamento duplo-cego. Os desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes que atingiram uma redução ≥50% da linha de base nos dias de enxaqueca por mês (resposta ≥50%) e a mudança da linha de base nos dias de tratamento agudo específico para enxaqueca (MSMD) e a média dos escores do Headache Impact Test (HIT-6TM). Os desfechos de eficácia também foram determinados nos meses 1, 2 e 3.
 - Quatrocentos e setenta e cinco pacientes foram randomizados 2:1:2:2 para placebo e erenumabe 28, 70 e 140 mg, respectivamente. Observaram-se maiores reduções nos dias de enxaqueca por mês para erenumabe versus placebo, com diferenças de -1,25 (IC 95%: -2,10 a -0,41; P = 0,004), -2,31 (IC95%: -3,00 a -1,62; P < 0,001) e -1,89 (IC 95%: -2,58 a -1,20; P <0,001) dias para o erenumabe 28, 70 e 140 mg. As

chances de ter uma resposta $\geq 50\%$ foram 3,2, 5,6 e 4,7 vezes maiores para o erenumabe 28 mg (IC 95%: 1,30-7,88; P = 0,009), 70 mg (IC 95%: 2,60-12,06; P < 0,001) e 140 mg (IC 95%: 2,24-9,99; P <0,001) do que o placebo. Foram observadas reduções maiores da linha de base na MSMD aguda média mensal para erenumabe versus placebo, com diferenças de -1,07 (IC 95%: -1,80 a -0,35; P = 0,004), -2,07 (IC95%: -2,66 a -1,49; P <0,001) e -2,04 (IC 95%: -2,63 a -1,45; P <0,001) dias para o erenumabe 28, 70 e 140 mg. O erenumabe 70 e 140 mg também resultou em melhoras nos escores do HIT-6TM. O perfil de segurança foi semelhante entre os grupos de tratamento. O evento adverso mais comum foi nasofaringite, que ocorreu em 29,4% dos pacientes no grupo placebo e em 28,9%-33,3% dos pacientes nos grupos erenumabe.

- **Conclusão dos autores do estudo:** Erenumabe demonstrou eficácia estatisticamente significativa e numericamente máxima com um perfil de segurança favorável, sugerindo que o erenumabe é uma nova terapia potencial para prevenção de enxaqueca no Japão.

6. Sumário das evidências

- O tratamento preventivo com erenumabe e galcanezumabe está associado a redução nos dias de enxaqueca mensais e nos dias de tratamento agudo mensais, quando comparados com placebo.
- O tratamento preventivo com erenumabe e galcanezumabe não mostrou diferença significativa na ocorrência de eventos adversos graves em comparação com placebo. As reações no local da injeção foram os efeitos adversos mais comumente observados com erenumabe e galcanezumabe.
- Dados baseados em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados.

7. Considerações finais

1. Os anticorpos monoclonais anti-CGRP pertencem a uma nova classe de medicamentos no tratamento da enxaqueca. As evidências disponíveis até o momento demonstram uma diminuição na frequência da enxaqueca episódica e

crônica com o uso de erenumabe e galcanezumabe. Estes medicamentos apresentam adequado perfil de segurança, sem complicações graves relatadas durante o período de observação disponível. **Nível de evidência A.**

2. Erenumabe e galcanezumabe não devem ser a primeira escolha para o tratamento preventivo da enxaqueca. Embora existam evidências de sua eficácia e tolerabilidade, esses medicamentos possuem custo elevado, e a segurança a longo prazo é uma preocupação.

3. Erenumabe e galcanezumabe podem ser considerados para a prevenção da enxaqueca em pacientes com falha prévia, intolerância ou contra-indicação a pelo menos duas terapias preventivas de primeira linha contra a enxaqueca (ex: propranolol, amitriptilina e topiramato).

4. Embora sejam necessárias mais evidências para determinar o perfil de segurança a longo prazo, dado o regime de administração conveniente, eficácia e perfil de tolerabilidade a curto prazo, erenumabe e galcanezumabe constituem opções emergentes para a prevenção da enxaqueca episódica e crônica.

5. Estudos farmacoeconômicos são necessários para avaliar o impacto econômico desses medicamentos, levando em consideração os custos diretos e indiretos globais relacionados à enxaqueca não tratada e à enxaqueca tratada com as outras terapias preventivas disponíveis.

8. Bibliografia

1. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice [published correction appears in Headache. 2019 Apr;59(4):650-651]. Headache. 2019;59(1):1-18.

2. Sacco S, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention [published correction appears in J Headache Pain. 2019 May 23;20(1):58]. J Headache Pain. 2019;20(1):6.
3. Lattanzi S, et al. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. Drugs. 2019;79(4):417-431.
4. Zhu C, et al. Erenumab safety and efficacy in migraine: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Medicine (Baltimore). 2019;98(52):e18483.
5. Kudrow D, et al. Vascular safety of erenumab for migraine prevention [published correction appears in Neurology. 2020 Jun 9;94(23):1052]. Neurology. 2020;94(5):e497-e510.
6. Ashina M, et al. Long-term tolerability and nonvascular safety of erenumab, a novel calcitonin gene-related peptide receptor antagonist for prevention of migraine: A pooled analysis of four placebo-controlled trials with long-term extensions. Cephalalgia. 2019;39(14):1798-1808.
7. Zhao X, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jan 31]. J Neurol. 2020;10.1007/s00415-020-09707-5.
8. Gklinos P, et al. Galcanezumab in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ther Adv Neurol Disord. 2020;13:1756286420918088.
9. Ren Z, et al. The treatment efficacy of galcanezumab for migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials [published correction appears in Clin Neurol Neurosurg. 2020 Feb;189:105671]. Clin Neurol Neurosurg. 2019;186:105428.
10. Bangs ME, et al. Safety and tolerability of monthly galcanezumab injections in patients with migraine: integrated results from migraine clinical studies [published correction appears in BMC Neurol. 2020 Mar 13;20(1):90]. BMC Neurol. 2020;20(1):25.
11. Oakes TM, et al. Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Adult Patients With Episodic or Chronic Migraine Treated With Galcanezumab: Data From Three Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Studies. Headache. 2020;60(1):110-123.
12. Sakai F, et al. A Randomized Phase 2 Study of Erenumab for the Prevention of Episodic Migraine in Japanese Adults. Headache. 2019;59(10):1731-1742.