



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 721

**Erenumab en prevención de migraña en pacientes refractarios a todos los tratamientos habituales (beta bloqueantes, antidepresivos, anticonvulsivantes, bloqueadores del canal de calcio y toxina botulínica)**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que sugieren que no debería ser incorporada. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	✓ Considerable†	✓ Incierto	
✓ Baja*	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

\*Para la valoración de la calidad de la evidencia se consideró principalmente la evidencia indirecta por ausencia de estudios en pacientes refractarios a todos los tratamientos habituales.

†Para la valoración del beneficio neto se consideró que la migraña es un síntoma serio y en base a esto se interpreta la reducción de al menos un 50% de los días con migraña por mes respecto al estado basal.

**Erenumab versus otros tratamientos habituales (beta bloqueantes, antidepresivos, anticonvulsivantes, bloqueadores del canal de calcio y toxina botulínica) en prevención de migraña**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	✓ Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
✓ Muy baja / Nula	✓ Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Donato M, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Erenumab en prevención de migraña**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 721, Buenos Aires, Argentina. Junio 2019. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad sugiere que el tratamiento preventivo con erenumab en pacientes refractarios a todos los esquemas terapéuticos disponibles podría reducir en al menos un 50 y 75% los días de migraña por mes con respecto a la línea de base a los tres meses de seguimiento. Esta evidencia proviene de ensayos clínicos contra placebo en pacientes sin tratamiento previo o con refractariedad parcial y con un seguimiento de seis a doce meses. El efecto sobre la calidad de vida fue inconsistente para estos pacientes frente a placebo. Por un lado, podría mejorar de manera importante desenlaces reportados por pacientes como la prueba del impacto de la cefalea (HIT-6TM, su sigla del inglés *Headache Impact Test*), y dos subdominios del cuestionario de calidad de vida específico para migraña (MSQ, su sigla del inglés *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*) a los seis meses de seguimiento. Sin embargo, este beneficio no se observó en el cuestionario de evaluación de la discapacidad de la migraña modificado (MIDASm, su sigla del inglés *modified Migraine Disability Assessment Questionnaire*).

No se identificó evidencia que compare erenumab con otras opciones terapéuticas activas para prevención de migraña (beta bloqueantes, antidepresivos, anticonvulsivantes, bloqueadores del canal de calcio y toxina botulínica).

Con excepción de una guía de práctica clínica que recomienda su uso, el resto de las guías relevadas no mencionan el tratamiento preventivo con erenumab en migraña. De las políticas de cobertura relevadas, tres países de altos ingresos decidieron no incorporar al erenumab dentro de sus prestaciones debido a que no existe evidencia comparativa frente a otras alternativas válidas, se desconoce su efecto a largo plazo y/o su costo-efectividad no es aceptable. Otras dos políticas de cobertura de países de altos ingresos decidieron incorporarla, una para pacientes con refractariedad a todas las opciones terapéuticas y la otra con importantes restricciones en su indicación.

Las evaluaciones económicas relevadas provenientes de países de altos ingresos sugieren que en pacientes adultos con migraña con o sin aura, e indicación de tratamiento preventivo, la terapia con erenumab no es una opción costo-efectiva en comparación con placebo o con toxina botulínica A. Un informe preliminar del Instituto Nacional de Salud y Excelencia en el Cuidado de Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) también concluyó que erenumab no es costo-efectivo para el tratamiento de prevención de migraña.

## ERENUMAB IN MIGRAINE PREVENTION

### CONCLUSIONS

Low-quality evidence suggests that preventive treatment with erenumab in patients refractory to all the available therapeutic schemes might reduce the number of monthly migraine days by at least 50 and 75% when compared to baseline at three-month follow-up. This evidence comes from clinical trials against placebo in treatment-naïve or partially refractory patients and with a six to twelve-month follow-up. The effect on quality of life was not consistent for those patients against placebo. On the one hand, it could significantly improve patient-reported outcomes in the Headache Impact Test (HIT-6™) and two sub-domains of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire at six-month follow-up. However, this benefit was not observed in the modified Migraine Disability Assessment Questionnaire.

No evidence comparing erenumab with other active therapeutic options for migraine prevention (beta-blockers, antidepressants, anticonvulsants, calcium-channel blockers and botulinum toxin) was identified.

With the exception of one clinical practice guideline, the rest of the guidelines surveyed, do not mention erenumab as preventive treatment for migraine. Of the coverage policies analyzed, three high-income countries decided not to include erenumab among its benefits, because there is no comparative evidence against other valid alternatives, its long-term effect is unknown and/or its cost-effectiveness is not acceptable. Other two coverage policies from high-income countries decided to include it; one, for patients refractory to all therapeutic options and the other, with significant restrictions for its indication.

The economic assessments surveyed come from high-income countries and they suggest that in adult patients with migraine with or without aura, and indication for preventive treatment, erenumab treatment is not a cost-effective option when compared to placebo or botulinum toxin A. A preliminary report from the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) also concluded that erenumab is not cost-effective for the preventive treatment of migraine.

**To cite this document in English:** Donato M, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Erenumab in Migraine Prevention*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 721, Buenos Aires, Argentina. June 2019. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## 1. Contexto clínico

La migraña es una cefalea primaria frecuente e incapacitante.<sup>1</sup> Es una enfermedad neurológica crónica caracterizada por dolor punzante, a menudo se presenta como una cefalea unilateral que se exacerba con la actividad física y se asocia con fotofobia, fonofobia, náuseas, vómitos y, en muchos pacientes, alodinia cutánea.<sup>2</sup> El estado actual del conocimiento sugiere que es una disfunción neuronal primaria que conduce a una secuencia de cambios intra y extracraneales.<sup>3</sup>

La migraña es tres veces más común en mujeres que en hombres y afecta con mayor frecuencia a personas de entre 15 y 50 años. Mundialmente se estima que el 30% o más de los adultos de 18 a 65 años ha sufrido migraña en el año 2016.<sup>4</sup> En 2019 se realizó una encuesta nacional sobre la prevalencia de la migraña en Argentina, y sobre los 2500 encuestados se observó que el 53% de los mismos sufrió al menos un dolor de cabeza en los últimos 12 meses y que el 9,5% respondió afirmativamente a las preguntas que determinan que ese dolor fue migraña.<sup>5</sup>

La migraña puede provocar un deterioro de la vida diaria, las actividades sociales y de ocio, y la calidad de vida de los pacientes afectados, impactar sobre la productividad laboral y aumentar los gastos de atención médica.<sup>6</sup> La Encuesta sobre la carga global de la enfermedad 2017 (GBDS, su sigla del inglés *Global Burden of Disease Survey*) posiciona al dolor de cabeza, incluyendo migraña, como la segunda causa de discapacidad más prevalente del mundo.<sup>7</sup>

El diagnóstico de la migraña es una tarea clínica y se basa en una historia compatible, un examen físico y el cumplimiento de los criterios diagnósticos que describe la 3ª edición de la clasificación internacional de los trastornos de cefaleas (ICHD-3, su sigla del inglés *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*).<sup>1,3</sup> Los criterios diagnósticos para la migraña episódica requieren la presencia de cefalea en cuatro y hasta 14 días al mes, mientras que para la crónica de 15 a más días al mes durante más de tres meses, con las características de migraña presente en al menos ocho días por mes.<sup>8</sup>

Se han desarrollado varias puntuaciones para obtener medidas de calidad de vida y de resultados informados por el paciente. Entre ellas podemos nombrar al cuestionario de evaluación de la discapacidad de la migraña modificado (MIDASm, su sigla del inglés *modified Migraine Disability Assessment Questionnaire*) desarrollada para medir la discapacidad relacionada con la migraña durante el mes previo (ver **Anexo III**). Este puntaje es la suma de días perdidos debido a una migraña en las actividades laborales, escolares, domésticas y no laborales, y días de trabajo donde la productividad se redujo al menos a la mitad.<sup>9,10</sup> La prueba del impacto de la cefalea (HIT-6TM, su sigla del inglés *Headache Impact Test*) es una herramienta que evalúa el dolor de cabeza y las limitaciones en las actividades diarias del último mes (ver **Anexo III**).<sup>11</sup> Consiste en una serie de preguntas que se responden con un “nunca”, “rara vez”, “a veces”, “muy a menudo” y “siempre”; donde se le asignan un puntaje de 6, 8, 10, 11 y 13 respectivamente. Luego se produce un puntaje total que va de 36 a 78 puntos, donde puntuaciones más altas indican mayor impacto negativo debido al dolor de cabeza.<sup>10</sup> El cuestionario de calidad de vida específico para migraña (MSQ, su sigla del inglés *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*) mide los ataques de migraña que limitan las actividades sociales y relacionadas con el trabajo (función restringida), cómo previenen estas actividades (función preventiva) y las emociones asociadas con los ataques de migraña (función emocional, ver **Anexo III**).<sup>12</sup> Los pacientes responden a cada pregunta con un “ninguna de la vez”, “un poco del tiempo”, “parte del tiempo”, “una buena parte del tiempo”, “la mayor parte del tiempo”, y “todo el tiempo”, a los que se les asignan puntajes de 1 a 6, respectivamente. Las puntuaciones se convierten a una escala de 0 a 100, y las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida específica para la migraña.<sup>10,12</sup> El Diario de Impacto de la Función Física de la Migraña (MPFID, su sigla del inglés *Migraine Physical*

*Function Impact Diary*, ver **Anexo III**) evalúa el impacto en las actividades diarias, la discapacidad física y el impacto global de la migraña. Esta última es la única de las nombradas que no está recomendada por las pautas de la para ensayos controlados de tratamiento preventivo de migraña crónica en adultos de la Sociedad Internacional de Cefaleas (ISH, su sigla de inglés *International Headache Society*).<sup>13,14</sup>

El dolor y los síntomas asociados de la migraña, así como sus consecuencias en la calidad vida, pueden abordarse con tratamientos agudos, tratamientos preventivos o ambos. El tratamiento agudo debe ser de rápido inicio con la sintomatología y abarca desde el uso de analgésicos simples como los antiinflamatorios no esteroideos o el paracetamol hasta los triptanos, los antieméticos o la dihidroergotamina en diferentes vías de administración.<sup>15</sup> Tanto pacientes con migraña episódica o crónica pueden beneficiarse con la terapia preventiva, la misma debe centrarse en evitar los desencadenantes de migraña, minimizando el uso de medicamentos para el dolor de cabeza agudo y evitando las cefaleas por sobreuso de éstos. Las intervenciones preventivas pueden incluir, sola o en simultáneo, farmacoterapia, terapia conductual, terapia física y otras estrategias.<sup>8,16,17</sup> Los pacientes que se pueden beneficiar de esta terapia son los que presentan migrañas frecuentes o de larga duración, ataques migrañosos que causan discapacidad significativa o disminución de la calidad de vida a pesar del tratamiento agudo adecuado, contraindicación de tratamientos agudos, fracaso a los tratamientos agudos, efectos adversos graves a los tratamientos agudos, riesgo elevado de migraña por uso excesivo de tratamientos agudos y migraña menstrual. Los tratamientos preventivos que mostraron ser medianamente eficaces incluyen el metoprolol, propranolol, timolol (betabloqueantes), amitriptilina, venlafaxina (antidepresivos), topiramato, ácido valproico (anticonvulsivantes), en un segundo escalón verapamilo y flunarizina (bloqueadores del canal de calcio) y la toxina botulínica tipo A.<sup>16</sup> Los objetivos de esta terapia se deben centrar en la reducción la frecuencia, severidad y duración de los ataques, mejorar la capacidad de respuesta al tratamientos agudos, mejorar la función, reducir la discapacidad y evitar la progresión o transformación de la migraña episódica a la migraña crónica.<sup>8,16</sup>

Se postula que la terapia con erenumab, como opción a varios regímenes, podría reducir el número de días de migraña experimentados y mejorar la calidad de vida de los pacientes con indicación de prevención de migraña.

## 2. Tecnología

Erenumab o Erenumab-aooe (Aimovig®) es un anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC).<sup>16</sup> La dosis recomendada de erenumab es de 70 mg o 140 mg por inyección subcutánea autoadministrada una vez al mes.<sup>18</sup>

El receptor de PRGC se expresa dentro de los ganglios del trigémino, y se tiene conocimiento que el sistema trigeminal es crítico para controlar el tono de la vasculatura craneal y para transmitir información sensorial craneal. La acción del receptor de PRGC en la vasculatura craneal conduce a la vasodilatación de las arteriolas craneales, pero no a los senos venosos. Fisiológicamente, se propone que el PRGC induce vasodilatación en respuesta a la vasoconstricción cerebrovascular. PRGC está implicado en causar migraña a través de vasodilatación de vasos cerebrales, inflamación neurogénica y sensibilización del sistema nervioso.<sup>19</sup> Erenumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido contra el receptor de PRGC aprobado para su uso en pacientes con migraña.<sup>6</sup>

Erenumab ha sido aprobado en el 2018 por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) para el tratamiento preventivo de migraña en adultos.<sup>20</sup> La Agencia Europea de Medicamento (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) también en 2018 la aprobó para el tratamiento preventivo de migraña en adultos con al menos cuatro migrañas al

mes.<sup>21</sup> En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó en 2019 su comercialización para el tratamiento preventivo de migraña en adultos.<sup>18</sup>

### 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de erenumab para la prevención de migraña.

### 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

**Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO**

<b>Población</b>	Pacientes con indicación de prevención de migraña.
<b>Intervención</b>	Erenumab.
<b>Comparador</b>	Metoprolol, propanolol, timolol (betabloqueantes), amitriptilina, venlafaxina (antidepresivos), topiramato, ácido valproico (anticonvulsivantes), verapamilo y flunarizina (bloqueadores del canal de calcio), toxina botulínica tipo A, etc.
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Calidad de vida, disminución de episodios de migraña, disminución de intensidad de migraña, disminución de días con migraña, disminución del consumo de medicamentos para el tratamiento agudo, disminución de cefaleas provocadas por medicación, etc.  Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

## 5. Resultados

Se incluyeron una RS con meta-análisis (MA), tres ECA, siete ETS, cinco GPC, dos evaluaciones económicas, y once informes de políticas de cobertura de erenumab en prevención de migraña.

No se identificaron estudios que comparen erenumab frente a otras terapéuticas habituales en la prevención de migraña, tampoco se identificaron estudios con un seguimiento mayor a un año.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo III.

### 5.1 Eficacia y seguridad

Lattanzi y cols. publicaron en 2019 una RS y MA con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de erenumab (70 o 140 mg/mes) como tratamiento preventivo en adultos con migraña episódica y crónica con o sin aura.<sup>6</sup> Los resultados principales incluyeron los cambios desde el inicio del estudio en los número de días con migraña por mes (DMM) y del número de días con consumo de medicación específica para la migraña aguda por mes (DMEM) hasta la semana 24. También se evaluó el logro de al menos un 50% de reducción de la línea de base en la DMM, el cambio de la línea de base en las puntuaciones del Diario de Impacto de la Función Física de la Migraña (MPFID, su sigla del inglés *Migraine Physical Function Impact Diary*, ver **Anexo III**), la incidencia de eventos adversos (EA) y el retiro del tratamiento debido a un EA. Se incluyeron cinco ECAs (n=2712) controlados con placebo, dos de fase II y tres de fase III. Dos estudios evaluaron a adultos con antecedentes de migraña crónica y tres con migraña episódica, un solo estudio administró erenumab hasta la semana 24 mientras el resto hasta la semana 12. Los estudios incluyeron a participantes con fallas de hasta dos a tres clases de tratamientos previos para prevención de migraña, definido como un tratamiento de al menos seis semanas a la dosis recomendada sin beneficio sobre frecuencia, duración o gravedad de los ataques. Dos de los estudios permitían combinaciones de tratamientos para la prevención de migraña. La edad media de los participantes fue de 42,2 años y donde el 83,8% fueron mujeres. La edad media al inicio de la migraña fue de 21,2 años y la duración media de la enfermedad fue de 21,3 años. Los participantes con migraña episódica presentaban una media 8,6 de DMM y una media 3,9 de DMEM aguda, y los participantes con migraña crónica presentaron una media de 18,0 de DMM y una media de 9,3 de DMEM. Aproximadamente el 53% de los participantes tenía antecedentes de no respuesta terapéutica a otros tratamientos preventivos para migraña. La reducción en la DMM entre los pacientes tratados con erenumab a 70 mg/mes frente a placebo obtuvo una diferencia entre promedios (DP) de -1,26 (IC 95%: -1,55 a -0,97; I<sup>2</sup>=48,5%) para la semana 4, la semana 12 con una DP -1,3 (IC 95%: -1,66 a -0,95; I<sup>2</sup>=32,4%) y la semana 24 con una DP de -1,6 (IC 95%: -2,2 a -1,0). Para la dosis de 140 mg/mes la reducción de la DMM en la semana 4 se obtuvo una DP -1,94 (IC 95%: -2,38 a -1,50), la semana 12 con una DP de -1,87 (IC 95%: -2,33 a -1,41) y en la semana 24 con una DP de -2,1 (IC 95%: -2,7 a -1,5). En comparación con el placebo, erenumab a 70 mg y 140 mg/mes se asoció con una reducción en la DMEM en las semanas 4, 12 y 24. En la semana 4 la dosis de 70 mg presentó una DP de -0,9 (IC 95%: -1,5 a -0,4; I<sup>2</sup>=80,2%) mientras que la dosis de 140 mg una DP -1,5 (IC 95%: -1,8 a -1,2; I<sup>2</sup>=54,7%); en la semana 12 la dosis de 70 mg una DP de -1,0 (IC 95%: -1,6 a -0,4; I<sup>2</sup>=82,3%) y la de 140 mg una DP -1,8 (IC 95%: -2,5 a -1,1; I<sup>2</sup>=78,5%); y en la semana 24 la dosis de 70 mg una DP -1,1 (IC 95%: -1,5 a -0,7) mientras que la de 140 mg una DP -1,7 (IC 95%: -2,1 a -1,4). La probabilidad de tener al menos una reducción del 50% en los DMM frente a placebo para la de 70 mg obtuvo un RR 1,93 (IC 95%: 1,59 a 2,34), RR 1,52 (IC 95%: 1,34 a 1,73) y de RR 1,60 (IC 95%: 1,30 a 1,97) y en la dosis de 140 mg con un RR 2,48 (IC 95%: 1,97 a 3,12), RR 1,84 (IC 95% 1,56 a 2,16) y de RR 1,67 (IC 95%: 1,36 a 2,04) para las semanas 4, 12 y 24 respectivamente. Los participantes reportaron una mejoría significativa para las dos dosis con respecto al estado basal y comparado contra placebo para los subdominios de

realización de actividades diarias y de impacto físico del MPFID en las semanas 4, 12 y 24. Sin embargo, la interpretación de estos resultados no es simple dado que la diferencia mínimamente importante entre los grupos para esta escala aún no se ha establecido.<sup>13,14</sup> Los EA serios se produjeron en 28 (1,8%) de los participantes con erenumab y tratamiento se suspendió debido a un EA en 24 (1,6%). Todos los estudios incluidos en esta revisión fueron financiados por el productor de la tecnología.

Buse y cols. publicaron en 2018 los resultados informados por los pacientes sobre la discapacidad relacionada con la migraña, el impacto y la calidad de vida provenientes de un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, frente a placebo y de fase III (Goadsby y cols. 2018) que evalúa el tratamiento preventivo de migraña con erenumab en pacientes adultos con migraña episódica e incluido en la RS y MA previa.<sup>10,22</sup> Aproximadamente el 40% de los participantes tenía antecedentes de no respuesta terapéutica de hasta dos clases de tratamientos preventivos para migraña, definido como ningún beneficio en la frecuencia, gravedad o duración de los ataques de migraña después de al menos seis semanas de tratamiento a la dosis recomendada. El 3% de los pacientes tenían otro tratamiento combinado para la prevención de migraña. Durante las fases inicial y de tratamiento del estudio, los pacientes completaron una serie de cuestionarios validados (ver **Anexo III**) y autoadministrados, el cuestionario de evaluación de la discapacidad de la migraña modificado (MIDASm, su sigla del inglés *modified Migraine Disability Assessment Questionnaire*), la prueba del impacto de la cefalea (HIT-6TM, su sigla del inglés *Headache Impact Test*) y el cuestionario de calidad de vida específico para migraña (MSQ, su sigla del inglés *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*) utilizando un diario electrónico de mano. Se incluyeron 955 participantes donde un total de 858 (89.8%) completaron los seis meses de tratamiento, entre los cuales el 96% completó los cuestionarios. Las diferencias entre los tratamientos y placebo durante los meses 4 a 6 para los grupos de dosis de 70 y 140 mg/mes respectivamente, presentados como media de mínimos cuadrados, fueron de -2,1 y -2,8 mensual para el cuestionario MIDAS modificado. La diferencia mínimamente importante entre los grupos (definida como la diferencia más pequeña en las puntuaciones entre los grupos que los pacientes perciben como beneficiosos o importantes) para MIDAS es una disminución de 5 puntos. Para HIT-6TM se obtuvo una diferencia -2,1 y -2,3 para los 70 y 140 mg/mes respectivamente, siendo su diferencia mínimamente importante entre los grupos de -1,5. Para el cuestionario MSQ se obtuvo un puntaje de 5,1 y 6,5 para MSQ-RFR (función restrictiva), de 4,2 y 5,4 para MSQ-RFP (función preventiva), y de 5,2 y 6,7 para MSQ-EF (función emocional) para los 70 y 140 mg/mes respectivamente. Las diferencias mínimamente importantes entre los grupos para los dominios de este cuestionario son incrementos de 3,2, 4,6 y 7,5 puntos para MSQ-RFR, MSQ-RFP y MSQ-EF respectivamente. Este estudio fue financiado por el productor de la tecnología.

Ashina y cols. publicaron en 2017 los resultados del seguimiento a un año, en una fase de extensión abierta preplanificada proveniente de un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, frente a placebo y de fase II (Sun y cols. 2016), que evaluaba el tratamiento preventivo de migraña con diferentes dosis de erenumab en pacientes adultos con migraña episódica.<sup>23,24</sup> Para esta fase de extensión se incluyeron 383 participantes con una edad media al inicio de la migraña 20,9 años y duración media de la enfermedad de 20,9 años. Los participantes presentaban una media 8,7 de DMM y una media 4,9 de DMEM aguda, aproximadamente el 44% de los participantes tenía antecedentes de no respuesta terapéutica de hasta dos tratamientos preventivos para migraña. Para esta fase todos los pacientes recibieron 70mg/mes de erenumab por un año o hasta discontinuar el tratamiento. De un total de 383 participantes incluidos en esta fase, 273 (71%) continuaban con el tratamiento en el período de análisis donde 107 (28%) discontinuó el tratamiento. De los que discontinuaron, 54 habían solicitado salir del estudio, 14 habían presentado eventos adversos y once no tuvieron éxito con el tratamiento. Para la semana 64, 184 (65%) de los participantes habrían tenido al menos una reducción

del 50% en los DMM, 119 (42%) tenían al menos una reducción del 75% en los DMM y 73 (26%) tenía al menos una reducción del 100% en los DMM frente a placebo. En comparación con el placebo, erenumab a 70 mg/mes se asoció con una reducción media en los DMM de 5 días y una reducción media de DMEM aguda de 2,4. Los cuestionarios obtuvieron una diferencia de puntaje con respecto al estado basal y frente a placebo de 15 puntos de MIDAS, -9,2 para la prueba HIT-6TM, aproximadamente 24 para MSQ-RFR (función restrictiva), 16 para MSQ-RFP (función preventiva) y 17 para MSQ-EF (función emocional), obteniendo todas diferencias mínimamente importantes entre los grupos a las 64 semanas (ver **Anexo III**). Este estudio fue financiado por el productor de la tecnología.

Reuters y cols. publicaron en 2018 un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, frente a placebo y de fase III, e incluido en la RS y MA anterior, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de erenumab 140 mg/mes como tratamiento preventivo en adultos con migraña episódica, con o sin aura, y refractarios de dos a cuatro tratamientos preventivos previos frente a placebo.<sup>25</sup> Se incluyeron 333 participantes, donde la edad media de los participantes fue de 44,4 años y el 81% fueron mujeres. Los participantes presentaban una media 9,2 de DMM y una media 4,6 de DMEM aguda. Entre las fallas de tratamientos previos se encontraba el propranolol, metoprolol, topiramato, flunarizina, valproato, amitriptilina, venlafaxina, lisinopril, candesartán y otros tratamientos preventivos aprobados localmente (cinarizina en la República Checa, indoramina y oxeterona en Francia, nadolol en España y pizotifeno en Austria, República Checa, Francia, los Países Bajos, Suecia y el Reino Unido). No incluyeron pacientes con tratamiento previo con toxina botulínica. Un total de 43 y 52 (36 y 42%) participantes presentaban fallas a dos tratamientos preventivos previos, 44 y 49 (36 y 39%) a tres tratamientos previos, y 33 y 23 (27 y 18%) a cuatro tratamientos previos en el grupo de erenumab y placebo respectivamente. Al tercer mes el tratamiento preventivo con erenumab se obtuvo un OR de 2,7 (IC 95%: 1,4 a 5,2; p=0,002) y de 3,2 (IC 95%: 1,1 a 9,0; p=0,025) para la reducción de al menos un 50 y 75% de DMM respecto al estado basal y frente a placebo respectivamente. El análisis de subgrupo demostró que existieron diferencias para los participantes que presentaban 2 fallas previas frente los que presentaban de 2 a 4 fallas para la reducción del 50% con un OR de 2,9 (IC 95%: 1,2 a 7,0; p=0,019) a los tres meses de seguimiento en favor del segundo grupo; esta diferencia no se observó para la reducción del 75%. Este estudio fue financiado por el productor de la tecnología.

## **5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias**

El Consorcio de Medicinas Escocesas (SMC, su sigla del inglés *Scottish Medicines Consortium*) realizó en 2019 una ETS con el objetivo de evaluar el beneficio adicional y costo-efectividad de erenumab en adultos con migraña con al menos cuatro días de migrañas por mes.<sup>26</sup> El informe recomienda el tratamiento en pacientes con migraña crónica y que hayan fracasado al menos a tres tratamientos preventivos previos. El Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud de Alemania (IQWiG, su sigla del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) realizó en 2018 una ETS con el objetivo de evaluar el beneficio adicional de erenumab en adultos con migraña con al menos 4 días de migrañas por mes.<sup>27</sup> El mismo concluye que no hay beneficio adicional comprobado en pacientes que no fueron tratados previamente, o los que han respondido de manera inadecuada o no pueden tolerar al menos un medicamento para prevención frente a los comparadores habituales. El Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER, su sigla del inglés *Institute for Clinical and Economic Review*) publicó en 2018 una ETS que evaluó la efectividad clínica comparativa y el impacto económico del tratamiento preventivo con inhibidores del receptor de PRGC (erenumab, fremanezumab y galcanezumab) para adultos con migraña crónica o episódica.<sup>28</sup> El informe concluye que los inhibidores del receptor de PRGC tienen un impacto positivo en la salud de los pacientes con migraña crónica o episódica para quienes la terapia preventiva previa había fallado frente a ningún tratamiento. El Instituto Nacional de Salud y Excelencia en el Cuidado de Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National*

*Institute for Health and Clinical Excellence*) y la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) están desarrollando dos ETS para erenumab en prevención de migraña.<sup>29,30</sup> Un informe de CADTH de 2018 sobre tecnologías emergentes concluye que erenumab disminuye de manera estadísticamente significativa en la frecuencia de las migrañas pero que se espera que la tecnología tenga un impacto presupuestario significativo.<sup>31</sup> El Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos (PBAC, su sigla del inglés *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) publicó en 2018 un informe que evalúa la eficacia de erenumab en adultos con migraña crónica, donde el mismo recomendó no incorporarlo al listado de beneficios de Australia.<sup>32</sup>

### **5.3 Costos de la tecnología**

La tecnología se comercializa en Argentina en jeringas prellenadas de 70mg. El costo de venta al público mensual para el tratamiento de prevención de migraña para las dosis de 70 y 140 mg/mes es de ARS 24.725 a 49.450 (USD 529,4 a 1.058,9 dólares estadounidenses Mayo/2019) respectivamente.<sup>33,34</sup> Por información del productor, el mismo ofrecería en determinadas circunstancias un esquema de riesgo compartido, como ser el de financiar los primeros meses de tratamiento y así seleccionar a los pacientes respondedores, o financiar los tratamientos con dosis de 140 mg al precio de 70 mg.

En 2019 un informe preliminar de NICE concluyó que erenumab no es un medicamento costo-efectivo para el tratamiento de prevención de migraña dentro del sistema de salud nacional de Reino Unido.<sup>35</sup>

El Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER, su sigla del inglés *Institute for Clinical and Economic Review*) publicó en 2018 una ETS que evaluó la efectividad clínica comparativa y el impacto económico de los inhibidores del receptor de PRGC (erenumab, fremanezumab y galcanezumab) para pacientes con migraña crónica o episódica.<sup>28</sup> En análisis de caso base, que utilizó un precio para erenumab de USD 708,3 por mes (ARS 33.079 pesos argentinos Mayo/2019), la relación de costo-efectividad incremental (RCEI) por años vida ajustados a calidad (AVAC) ganados está por debajo del umbral fijado de USD 150.000 (ARS 7.005.000 pesos argentinos Mayo/2019) en comparación con ningún tratamiento o con la toxina botulínica tipo A. En el análisis de sensibilidad se vió que la variable costo de la medicación fue la más influyente en el modelo económico, en escenarios que tomaron una perspectiva social.<sup>33</sup>

Sussman y cols. publicaron en 2018 un estudio de costo-efectividad de erenumab 140mg mensual para el tratamiento preventivo de la migraña desde la perspectiva de la sociedad y del pagador de Estados Unidos.<sup>36</sup> Se construyó un simulador híbrido de Monte Carlo y un modelo de cohorte de Markov para comparar erenumab con ningún tratamiento preventivo y toxina botulínica tipo A entre pacientes adultos con migraña episódica y migraña crónica que no tuvieron éxito en la terapia preventiva previa. El estudio concluye que, con un precio anual de medicamento de erenumab de USD 575 mensual (ARS 26.852,5 pesos argentinos Mayo/2019), el tratamiento con erenumab desde la perspectiva social varía desde una estrategia dominante frente a ningún tratamiento preventivo en pacientes con migraña crónica hasta una RCEI por AVAC ganados de USD 122.167 (ARS 5.705.199 pesos argentinos Mayo/2019) frente a ningún tratamiento preventivo en pacientes con migraña episódica. Desde la perspectiva del pagador las RCEI por AVAC ganados son costo-efectivas entre los pacientes con migraña crónica con USD 23.079 y 65.720 (ARS 1.077.789 y 3.069.124 pesos argentinos Mayo/2019) frente a ningún tratamiento preventivo y toxina botulínica tipo A respectivamente, pero no entre los pacientes de migraña episódica con USD 180.012 (ARS 8.406.560 pesos argentinos Mayo/2019) frente al ningún tratamiento preventivo.<sup>33</sup> En el análisis de sensibilidad se vió que las variables: días

mensuales de migraña, servicios de salud y costos de tratamiento, fueron las más influyentes en el modelo económico.

#### **5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura**

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

La guía de práctica clínica sobre el manejo de migraña (con o sin aura) del NICE de 2019, el consenso de la Sociedad Americana de Cefaleas (AHS, su sigla del inglés *American Headache Society*) del 2019, la guía sobre el manejo farmacológico de la migraña de la Red de Guías Intercolegiadas de Escocia (SIGN, su sigla del inglés *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) del 2018 y la guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la cefalea tensional y migraña del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del año 2016 no mencionan el tratamiento preventivo con erenumab en pacientes con migraña.<sup>2,37-39</sup> El consenso sobre el uso de inhibidores del receptor de PRGC para la prevención de migraña de la Federación Europea de Cefaleas (EHF, su sigla del inglés *European Headache Federation*) del 2019 recomienda el tratamiento preventivo con erenumab como una alternativa en pacientes con migraña.<sup>40</sup>

En Argentina la Superintendencia de Servicios de Salud no incluye al erenumab para esta indicación o cualquier otra dentro del Programa Médico Obligatorio (P.M.O) y tampoco es reembolsada por el Sistema Único de Reintegro (S.U.R).<sup>30,31</sup> Los países de Latinoamérica relevados tampoco incluyen la tecnología en la indicación evaluada.<sup>43-48</sup> El Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos (PBAC, su sigla del inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) de Australia, la Alta Autoridad de Salud (HAS, su sigla del francés *Haute Autorité de Santé*) de Francia y el NICE de Reino Unido, este último de forma preliminar, concluyeron que la evidencia que respalda el empleo de erenumab no se comparó contra otras alternativas válidas, se desconoce su efecto a largo plazo y que su costo-efectividad no es aceptable para sus sistemas de salud nacionales.<sup>29,32,49</sup> El Comité Conjunto Federal (G-BA, su sigla del alemán *Der Gemeinsame Bundesausschuss*) de Alemania lo aprueba en pacientes sin respuesta a metoprolol, propranolol, flunarizina, topiramato, amitriptilina, valproato de sodio y toxina botulínica tipo A.<sup>50</sup> La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de Canadá están desarrollando en este momento sus evaluaciones sobre la incorporación del tratamiento con erenumab para la población evaluada.<sup>30,50</sup> Los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS, su sigla inglés *Centers for Medicare and Medicaid Services*) de Estados Unidos y el Resumen de la Financiación Provincial (del inglés *Provincial Funding Summary*) de Canadá, no mencionan al erenumab entre sus prestaciones.<sup>51,52</sup> La aseguradora privada de Estados Unidos Aetna cubre erenumab para pacientes refractarios a tres tratamientos, dos de los cuales deben pertenecer a los grupos de betabloqueantes, anticonvulsivantes o antidepresivos. Otras aseguradoras como Anthem y Cigna no mencionan la tecnología para la indicación evaluada.<sup>53-55</sup>

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Indicación
Políticas de Cobertura	<b>ARGENTINA</b>			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) 30,31	Argentina	2004/2016	NM*/NM*
	<b>OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA</b>			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS <sup>43</sup>	Brasil	2019	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar <sup>44</sup>	Brasil	2019	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) <sup>45</sup>	Chile	2016	NM*
	POS (#) <sup>46</sup>	Colombia	2019	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) <sup>47</sup>	México	2017	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) <sup>48</sup>	Uruguay	2019	NM*
	<b>OTROS PAÍSES</b>			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) <sup>50</sup>	Alemania	2019	Si†
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) <sup>32</sup>	Australia	2019	No
	Provincial Funding Summary <sup>52</sup>	Canadá	2019	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>30</sup>	Canadá	2019	NM (en preparación)
	Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>49</sup>	Francia	2019	No
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) <sup>51</sup>	EE.UU.	2019	NM
	Aetna <sup>53</sup>	EE.UU.	2019	Si†
Anthem <sup>54</sup>	EE.UU.	2019	NM	
Cigna <sup>55</sup>	EE.UU.	2019	NM	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>29</sup>	Reino Unido	2019	No (en preparación)	
Guías de práctica	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>37</sup>	Reino Unido	2019	NM
	European Headache Federation (EHF) <sup>40</sup>	Europa	2019	Si
	American Headache Society (AHS) <sup>2</sup>	EE.UU.	2019	NM
	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <sup>38</sup>	Escocia	2018	NM
	Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) <sup>39</sup>	México	2016	NM

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM\*" en color rojo. †En pacientes sin respuesta a metoprolol, propranolol, flunarizina, topiramato, amitriptilina, valproato de sodio y toxina botulínica tipo A; ‡ En pacientes refractarios a tres tratamientos, dos de los cuales deben pertenecer a los grupos de betabloqueantes, anticonvulsivantes o antidepresivos.

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. a Novartis, Sociedad Neurológica Argentina y a la Sociedad de Neurología de La Plata.

## Informe de Respuesta Rápida

### ***Erenumab en prevención de migraña***

Fecha de realización: Junio del 2019

ISSN 1668-2793

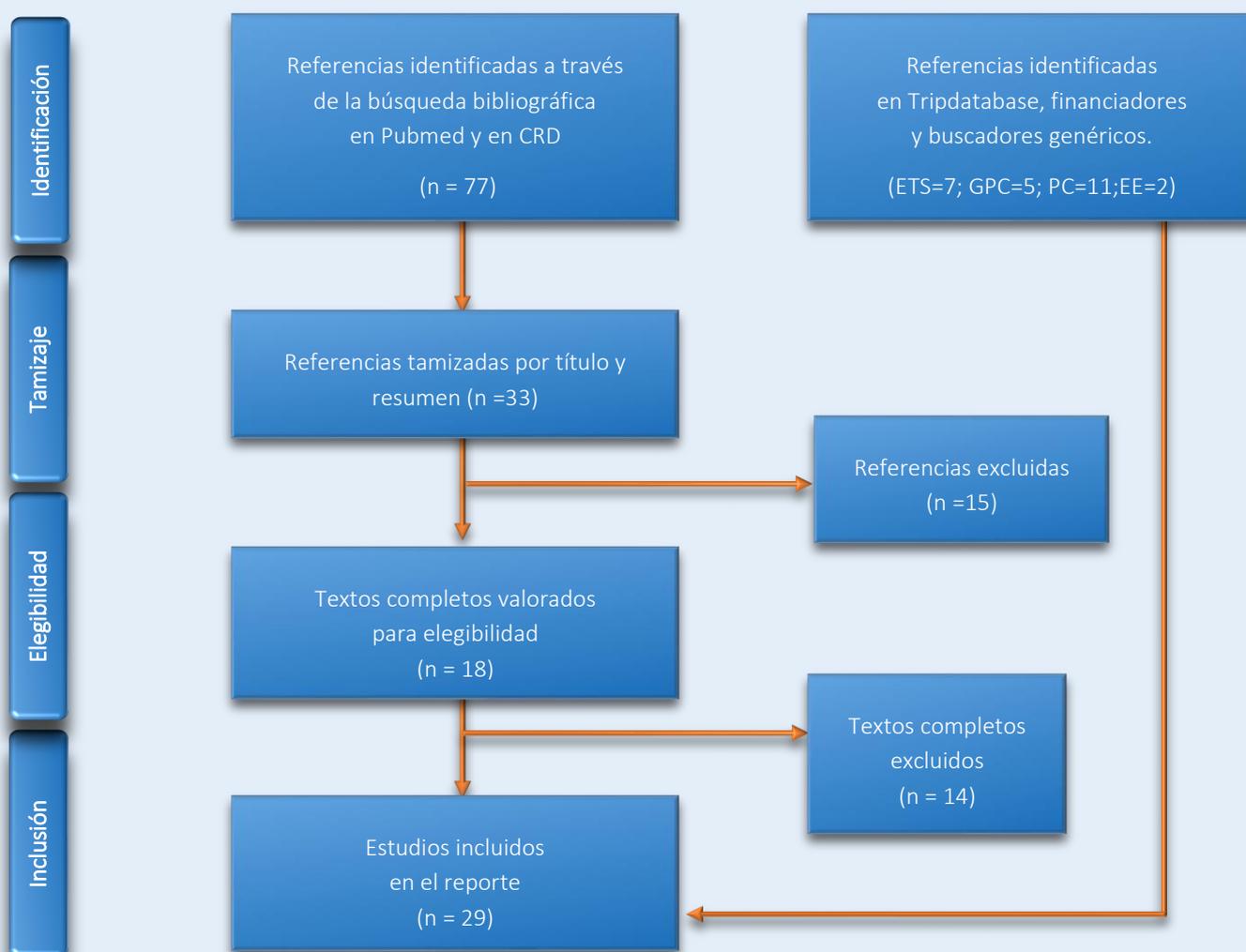
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 28 de mayo del 2019. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (erenumab[Supplementary Concept] OR erenumab[tiab] OR Aimovig[tiab]) AND (Migraine Disorders[Mesh] OR Migrain\*[tiab] OR Headache Disorders[Mesh] OR Headache\*[tiab])

**Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados**



ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, Políticas de cobertura. EE, Estudios económicos

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

**Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato**

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>\leq 0,85</math>) ó</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>\leq 0,75</math>)</li> </ul>
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,85</math> y <math>\leq 0,95</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,75</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>\leq 0,80</math>)</li> </ul>
Menor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,95</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,90</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>&gt; 0,80</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)</li> </ul>
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.</li> </ul>

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad  $< 0,85$  pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

### C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó</li> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup> ó</li> <li>▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado<sup>¥</sup>, 2) la población afectada es pequeña<sup>£</sup>, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup>.</li> </ul>
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó</li> <li>▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)</li> </ul>

\***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

<sup>§</sup>**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

<sup>¥</sup>**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

<sup>£</sup>**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: [www.iecs.org.ar/metodosETS](http://www.iecs.org.ar/metodosETS)

## ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Erenumab en prevención de migraña para pacientes refractarios a cuatro tratamientos previos

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



### SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Adultos con migraña con o sin aura que presenten:

- Por lo menos cuatro migrañas por mes, o por más de doce horas de duración, o que les genere gran deterioro de la calidad de vida.
- Indicación de tratamiento para la prevención de migraña por un neurólogo especialista en migrañas.
- Refractarios, intolerantes o con contraindicación a betabloqueantes, anticonvulsivantes, antidepresivos y toxina botulínica.



### DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Erenumab 70 mg o 140 mg en administración subcutánea una vez al mes. La aprobación inicial se realizará por 6 meses. Como criterio de mantenimiento se requiere una reducción de por lo menos un 50% de los días con migraña por mes. Suspender en caso de aparición de reacciones de hipersensibilidad serias hasta una semana después de la administración.



### REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura del tratamiento con erenumab el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos:

- Solicitud por parte de un neurólogo especialista en migraña
- Resumen de historia clínica que certifique la presencia de por lo menos cuatro migrañas por mes, o por más de doce horas de duración, o que les genere gran deterioro de la calidad de vida documentada con las escalas HIT-6TM, MSQ o MIDASm.
- Detalle de los tratamientos previos para la prevención de migraña, con duración y justificación de la falla terapéutica. Documentación por parte del especialista que detalle los tratamientos que utiliza actualmente para la migraña aguda con dosis y cantidad de días al mes que la utiliza.

## ANEXO III. PRUEBAS Y CUESTIONARIOS

Tabla 5. Cuestionario de evaluación de la discapacidad de la migraña.<sup>9</sup>

Pregunta	Número de días
1. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha podido ir a trabajar por su cefalea?	
2. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en el trabajo por sus cefaleas? (No incluya los días que ha incluido en la pregunta 1)	
3. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha realizado sus tareas domésticas por sus cefaleas?	
4. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en la realización de tareas domésticas por la presencia de cefalea? (No incluya los días mencionados en la pregunta 3)	
5. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se perdió actividades familiares, sociales o lúdicas por sus cefaleas?	
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>	
A. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses sufrió de cefalea? (Si el dolor ha durado más de un día, contabilizar días por separado)	
B. En una escala de 0-10, ¿cómo se podría puntuar el dolor sufrido con su cefalea? (Donde 0=sin dolor, y 10=dolor intenso)	

Las puntuaciones totales de 0 a 5 que representan una discapacidad mínima o poco frecuente (grado 1); 6–10, discapacidad leve o infrecuente (grado 2); 11-20, discapacidad moderada (grado 3); y 21, discapacidad severa (grado 4).

Tabla 6. Prueba de impacto de la cefalea.<sup>11</sup>

Preguntas
<p>1. Cuando tiene dolores de cabeza, ¿con qué frecuencia el dolor es intenso?</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Rara vez <input type="checkbox"/> A veces <input type="checkbox"/> Muy a menudo <input type="checkbox"/> Siempre</p>
<p>2. ¿Con qué frecuencia le duele la cabeza su capacidad para hacer actividades diarias, trabajo en casa, trabajo, escuela o actividades sociales?</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Rara vez <input type="checkbox"/> A veces <input type="checkbox"/> Muy a menudo <input type="checkbox"/> Siempre</p>
<p>3. Cuando tienes un dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia desearías poder recostarte?</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Rara vez <input type="checkbox"/> A veces <input type="checkbox"/> Muy a menudo <input type="checkbox"/> Siempre</p>
<p>4. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansado para hacer algún trabajo o actividades diarias debido a su dolores de cabeza?</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Rara vez <input type="checkbox"/> A veces <input type="checkbox"/> Muy a menudo <input type="checkbox"/> Siempre</p>

5. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido cansado o irritado debido a sus dolores de cabeza?

Nunca  Rara vez  A veces  Muy a menudo  Siempre

6. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia limitaron sus dolores de cabeza su capacidad de concentrarse en el trabajo o diariamente? actividades?

Nunca  Rara vez  A veces  Muy a menudo  Siempre

### Sumatoria

Columna 1 (6 puntas cada uno)

Columna 2 (8 puntos cada uno)

Columna 3 (10 puntos cada uno)

Columna 4 (11 puntos cada uno)

Columna 5 (13 puntos cada uno)

**Puntaje Total:**

*El rango de puntuación es 36-78. Los puntajes se clasifican en cuatro grados, con un puntaje de menor o igual a 4: poco o ningún impacto, 50-55: algo de impacto, 56-59: impacto sustancial y 60-78: impacto severo debido a dolor de cabeza.*

**Tabla 7. Cuestionario de calidad de vida específico para migraña (Versión abreviada).<sup>12</sup>**

Dimensión	Número	Variable	Contenido abreviado
Función restrictiva	1	Familia	Interfirió con lo bien que trataste a tu familia, amigos y otros...
	2	Ocio	Interfiere con tus actividades de ocio como leer o hacer ejercicio...
	3	Actividad	Tuvo dificultad para realizar trabajos o actividades diarias...
	4	Trabajo	Te impidió hacer tanto en el trabajo o en casa...
	5	Concentración	Limita tu habilidad para concentrarte en el trabajo o las actividades diarias...
	6	Cansado	... te dejó demasiado cansado para hacer trabajo o actividades diarias.
	7	Energía	...limitó la cantidad de días que sintió con energía.
Función preventiva	8	Cancelaciones	Trabajo cancelado o actividades diarias...

Función emocional	9	Ayuda	Necesito ayuda en el manejo de tareas rutinarias...
	10	Parar	Parar el trabajo o actividades diarias
	11	Social	No puedo ir a actividades sociales...
	12	Frustración	... me sentí hartado o frustrado
	13	Carga	... sentí como una carga para los demás
	14	Miedo	...miedo de decepcionar a otros

Se asignan puntuaciones de 0 a 6 y se convierten a una escala de 0 a 100. Las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida específica para la migraña.

**Tabla 8. El Diario de Impacto de la Función Física de la Migraña.<sup>14</sup>**

Dimensión	Impacto en las actividades cotidianas	Discapacidad física
1. Tareas del hogar		-
2. Actividades fuera del hogar		-
3. Rutina diaria		-
4. Concentrarse		-
5. Preparándome para el día		-
6. Evita la interacción		-
7. Período de descanso		-
8. Dificultad general con las actividades habituales		
9. Dificultad para mover la cabeza	-	
10. Dificultad para mover el cuerpo	-	
11. Levantate de la cama	-	
12. Inclínate	-	
13. Actividades que requieren esfuerzo físico	-	

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad internacional de Cefaleas. Clasificación internacional de las cefaleas. III Edición. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202
2. American Headache Society (AHS). The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019;59(1):1-18. doi:10.1111/head.13456
3. Cutrer M, Bajwa ZH. Pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis of migraine in adults. UpToDate. www.uptodate.com. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
4. Organización Mundial de la Salud. Cefaleas. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>. Published 2016. Accessed May 8, 2019.
5. Poliarquia Consultores. Encuesta nacional sobre la prevalencia de la migraña en la Argentina. <http://poliarquia.com/encuesta-nacional-sobre-la-prevalencia-de-la-migrana-en-la-argentina/>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
6. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Vernieri F, Corradetti T. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine : A Systematic Review and Meta - Analysis of Efficacy and Safety. *Drugs*. 2019;79(4):417-43.
7. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Study 2017. [http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy\\_report/2019/GBD\\_2017\\_Booklet.pdf](http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Booklet.pdf). Published 2017. Accessed May 8, 2019.
8. Schwedt TJ, Disclosures C. Chronic Migraine. UpToDate. www.uptodate.com. Published 2019. Accessed May 9, 2019.
9. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(suppl 1):S20 LP-S28. doi:10.1212/WNL.56.suppl\_1.S20
10. Buse DC, Lipton RB, Hallstro Y, et al. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. 2018;0(0):1-10. doi:10.1177/0333102418789072
11. Yang M, Rendas-baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6 TM) across episodic and chronic migraine. 2010;31(3):357-367. doi:10.1177/0333102410379890
12. Martin BC, Pathak DS, Sharfman MI, et al. Validity and Reliability of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ Version 2.1). 1999:204-215.
13. Tassorelli C, Diener H, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. 2018;38(5):815-832. doi:10.1177/0333102418758283
14. Kawata AK, Hsieh R, Bender R, et al. Research Submissions Psychometric Evaluation of a Novel Instrument Assessing the Impact of Migraine on Physical Functioning: The Migraine Physical Function Impact Diary. *Headache*. 2017. doi:10.1111/head.13162
15. Bajwa AZH, Smith JH. Acute treatment of migraine in adults. UpToDate. www.uptodate.com. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
16. Bajwa, Zahid H Smith JH. Preventive treatment of migraine in adults. UpToDate. www.uptodate.com. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
17. Garza AI, Schwedt TJ. Medication overuse headache : Etiology , clinical features , and diagnosis. UpToDate. www.uptodate.com. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 43/19. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/enero\\_2019/Dispo\\_MSYDS\\_0043-19.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2019/Dispo_MSYDS_0043-19.pdf). Published 2019. Accessed May 8, 2019.
19. Urits I, Jones MR, Gress K, et al. CGRP Antagonists for the Treatment of Chronic Migraines : a Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(29):1-10.
20. U.S Food & Drug Administration (FDA). Erenumab-aooe (Aimovig). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Published 2018. Accessed May 8, 2019.
21. European Medicines Agency (EMA). Erenumab-aooe (Aimovig). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig>. Published 2018. Accessed May 8, 2019.
22. Goadsby P J, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123-2132. doi:10.1056/NEJMoa1705848
23. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine. *Neurology*. 2017;89(12):1237-1243.
24. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):382-390.

25. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, 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. *Lancet*. 2018;392(10161):2280-2287.
26. Scottish Medicines Consortium (SMC). Erenumab 70mg solution for injection in pre-filled pen (Aimovig®). <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4317/erenumab-aimovig-final-march-2019-amended-030419-for-website.pdf>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Erenumab (prophylaxis of migraine). <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-71-erenumab-prophylaxis-of-migraine-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.10907.html>. Published 2018. Accessed May 8, 2019.
28. Institute for Clinical and Economic Review. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Inhibitors as Preventive Treatments for Patients with Episodic or Chronic Migraine: Effectiveness and Value. 2018. [https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER\\_Migraine\\_Draft\\_Report\\_041118.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER_Migraine_Draft_Report_041118.pdf).
29. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Erenumab for preventing migraine. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10302>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Erenumab. <https://www.cadth.ca/erenumab>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
31. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH issues in emerging health technologies. Issue 167. <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0063.pdf>. Published 2018. Accessed May 8, 2019.
32. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Erenumab: Injection 70 mg in 1 mL single dose pre-filled pen; Aimovig®. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/erenumab-psd-july-2018.pdf>. Published 2018. Accessed May 8, 2019.
33. Banco de la Nación Argentina. Cotización de divisas. <http://www.bna.com.ar>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
34. Kairos web. Aimovig. <http://ar.kairosweb.com/precio/producto-aimovig-27556/>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
35. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). News and features. <https://www.nice.org.uk/news/article/new-migraine-drug-not-cost-effective-nice-says-in-draft-guidance>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
36. Sussman M, Benner J, Neumann P, Menzin J. Cost-effectiveness analysis of erenumab for the preventive treatment of episodic and chronic migraine: Results from the US societal and payer perspectives. 2018;0(0):1-14. doi:10.1177/0333102418796842
37. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Management of migraine (with or without aura). <https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches/management-of-migraine-with-or-without-aura>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
38. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine Key to evidence statements and recommendations. SIGN 155. <https://www.sign.ac.uk/assets/sign155.pdf>. Published 2018. Accessed May 8, 2019.
39. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y tratamiento de cefalea tensional y migraña. Primer y Segundo Nivel de Atención.
40. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, 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. 2019;20(6).
41. Ministerio de Salud. Salud Pública. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio (PMO). Anexo II. Catálogo de prestaciones. <https://www.sssalud.gov.ar/normativas/consulta/000595.pdf>. Published 2004. Accessed May 8, 2019.
42. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Resolución 400/2016. Anexo IV. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/152932/20161028>. Published 2016. Accessed May 8, 2019.
43. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Erenumab. <http://conitec.gov.br/busca?searchword=erenumab&ordering=newest&searchphrase=all>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
44. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Erenumab. <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?q=erenumab&f=1>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
45. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Listado de prestaciones específicas. Régimen de Garantías Explícitas en Salud 2016 - 2018. Anexo Decreto N°3. [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep\\_incluye-Decreto-8-de-2018.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep_incluye-Decreto-8-de-2018.pdf). Published 2016. Accessed May 8, 2019.

46. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Erenumab. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=erenumab&scope=Todos>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
47. Consejo de Salubridad General (CSG) de México. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION\\_2017\\_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf). Published 2017. Accessed May 8, 2019.
48. Fondo Nacional de Recursos. Uruguay. Medicina Altamente Especializada. Erenumab. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/ERENUMAB>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
49. Haute Autorité de Santé (HAS). Erenumab. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2908652/fr/aimovig](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2908652/fr/aimovig). Published 2019. Accessed May 8, 2019.
50. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva sobre drogas/Anexo XII: Erenumab. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_D-407.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407.pdf). Published 2019. Accessed May 8, 2019.
51. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Erenumab. [https://search.cms.gov/search?utf8=âœ" &affiliate=cms-new&dc=&query=erenumab&commit=Search](https://search.cms.gov/search?utf8=âœ). Published 2019. Accessed May 8, 2019.
52. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Provincial Funding Summary. Erenumab. <https://www.cadth.ca/search?keywords=erenumab>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
53. Aetna. Erenumab. <https://www.aetnabetterhealth.com/pennsylvania/assets/pdf/pharmacy/Guidelines/Penn-Calcitonin-Gene-Related-Peptide-CGRP-Receptor-Antagonists-11.2018-2018-FINAL-Approved-ua.pdf>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
54. Anthem. Erenumab. <https://www.anthem.com/search/?q=erenumab>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.
55. Cigna. Erenumab. <https://www.cigna.com/search?query=ERENUMAB>. Published 2019. Accessed May 8, 2019.