Nota Técnica 98723

Data de conclusão: 04/10/2022 14:34:45

Paciente

Idade: 30 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Tramandaí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Capão da Canoa

Tecnologia 98723

CID: G43 - Enxaqueca

Diagnóstico: Enxaqueca

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: GALCANEZUMABE

Via de administração: SC

Posologia: 120mg aplicar SC 1x por mês

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: GALCANEZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Embora não exista alternativa com mecanismo de ação similar disponível pelo SUS, há inúmeras opções terapêuticas disponíveis, tais como amitriptilina, propranolol, entre outros

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: GALCANEZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: GALCANEZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: GALCANEZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Galzanezumabe é um um anticorpo monoclonal humano, que age inibindo o receptor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (do inglês, calcitonin gene-related peptide ou CGRP) (10–13). A fisiopatologia da enxaqueca associa-se a uma disfunção neuronal primária causadora de uma sequência de mudanças intra e extracranianas, denominada de depressão alastrante, que consiste em uma onda de despolarização neuronal e glial autopropagada que se espalha pelo córtex cerebral ativando aferências do nervo trigêmeo (2). A ativação do nervo trigêmeo leva a alterações inflamatórias nas meninges e, com isso, à dor de forte intensidade com as características da migrânea. O CGRP é um potente vasodilatador que parece mediar a transmissão da dor trigeminovascular dos vasos intracranianos para o sistema nervoso central (10). Nessa linha, sabe-se que a infusão de CGRP pode desencadear crises de cefaleia em pacientes com diagnóstico prévio de migrânea e que fármacos analgésicos (como sumatriptanos) podem normalizar os níveis séricos de CGRP em pacientes com enxaqueca (11,12).
O efeito do galcanezumane no tratamento profilático de enxaqueca foi avaliado em estudos clínicos randomizados (ECRs), todos de desenho e condução muito similares. Os estudos EVOLVE-1 (13) e EVOLVE-2 (14), publicados em 2018, incluíram pacientes com enxaqueca episódica, e randomizaram pacientes em proporção 2:1:1 para receber mensalmente placebo, galcanezumabe 120 mg, ou galcanezumabe 240 mg, com seguimento duplo-cego por seis meses. Os pacientes incluídos tinham enxaqueca por pelo menos 1 ano, início da enxaqueca antes dos 50 anos, 4-14 “dias com enxaqueca” (DCE) por mês. Como resultados principais, o estudo EVOLVE 1, na análise para 858 pacientes, encontrou que o tratamento com galcanezumabe reduziu significativamente os dias mensais de enxaqueca (ambos P < 0,001 para comparação com placebo): redução de 4,7 dias para dose de 120 mg, redução de 4,6 dias para dose de 240 mg, e redução de 2,8 dias para o grupo placebo. Para o estudo EVOLVE 2, na análise com 896 pacientes, as reduções foram de 4,3 dias; 4,2 dias; e 2,3 dias para os mesmos grupos, respectivamente (P<0.001 em comparação de ambos os tratamentos ativos com placebo). Mais recentemente foi publicado o estudo PERSIST (15), que teve desenho similar e foi conduzido na Rússia e China, e que encontrou resultados similares.
O estudo REGAIN (16) avaliou o cenário da enxaqueca crônica, randomizando pacientes com em proporção 2:1:1 para receber injeções subcutâneas mensais de placebo, galcanezumabe 120 mg, ou galcanezumabe 240 mg para o período duplo-cego de 3 meses. Participantes tinham diagnóstico de enxaqueca crônica conforme definido pela Classificação Internacional de Cefaléia, início da enxaqueca antes dos 50 anos de idade, pelo menos 15 dias de cefaleia por mês e dos quais pelo menos 8 eram enxaqueca por > 3 meses antes da triagem, e também pelo menos 1 dia livre de cefaleia por mês dentro de 3 meses antes da triagem e durante a avaliação de base. Foram avaliados 1113 pacientes na análise por intenção de tratar. As reduções médias nos dias de enxaqueca por mês foram de 2,7 dias no grupo placebo, 4,8 no grupo galcanezumabe 120mg, e 4,6 no grupo galcazenumabe 240mg (p<0,001 na comparação das intervenções contra placebo). Nos mesmos grupos, respectivamente, 15,4%; 27,6%; e 27,5% dos pacientes alcançaram taxa de resposta de 50% (p<0,001 na comparação das intervenções contra placebo). As taxas de respostas de 75% foram de 4,5%; 7% (P não significativo contra placebo); e 8,8% (P<0,001 contra placebo).
Duas metanálises buscaram sumarizar especificamente os estudos conduzidos com

galcanezumabe. Zhao e colaboradores incluiram um total de cinco ECRs em suas análises, e estimaram diferença média da intervenção versus placebo em -1,79 dias com enxaqueca por mês para a dose de 120mg e de -1,85 dias com enxaqueca por mês para a dose de 240mg (17). Yang e colaboradores incluíram sete estudos, e estimaram as diferenças em -1,51 e -1,58 para as mesmas doses, respectivamente, na comparação com placebo.
Publicada em 2020, revisão sistemática e metanálise avaliou ensaios clínicos randomizados acerca da eficácia de anticorpos monoclonais anti-CGRP em geral no manejo de enxaqueca episódica e crônica (19). Foram incluídos 14 estudos, somando 8.075 participantes com diagnóstico de migrânea episódica, bem como 6 estudos, totalizando 5.292 participantes com diagnóstico de migrânea crônica. Em comparação com o placebo, verificou-se que anticorpos monoclonais CGRP reduzem 1,5 dia de migrânea episódica ao mês e 2,2 dias de migrânea crônica ao mês. Estimou-se que 66% da eficácia dos anticorpos monoclonais anti-CGRP no tratamento de enxaqueca seja decorrente de efeitos contextuais - entre eles, o efeito placebo. Efeitos contextuais são de suma importância no tratamento da dor. Sabe-se que tratamentos invasivos - que, por exemplo, exigem aplicações subcutâneas - possuem maior efeito contextual quando comparados a opções terapêuticas menos invasivas (20). Além disso, não há comparações de fremanezumabe com medicamentos ativos, somente com placebo.
Outra revisão sistemática seguida de metanálise de ensaios clínicos randomizados, publicada em 2019, havia encontrado resultados similares sobre a eficácia de anticorpos monoclonais anti-CGRP no tratamento de migrânea episódica e crônica também mostrou benefício discreto, mas estatisticamente significativo, do tratamento (21). Destacou-se também que o benefício obtido diminui gradualmente do primeiro (RR de 1,99 com IC95% de 1,59 a 2,49) ao terceiro mês (RR de 1,48 com IC95% de 1,26 a 1,75) de tratamento.
O Galcalizumabe é produzido pela EMGALITY (ELI LILLY DO BRASIL). A tabela acima foi construída estimando o custo de um ano de tratamento, baseada em consulta à tabela CMED em setembro de 2022 e na prescrição médica disponível no processo.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade adequados à realidade brasileira.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico, avaliou o uso de galcazenumabe na prevenção de enxaqueca. O comitê responsável considerou que o galcanezumabe é um tratamento clinicamente eficaz em comparação com o placebo. No entanto, também considerou que havia incerteza sobre se o galcanezumabe é clinicamente mais eficaz do que outras opções de tratamento. Em reunião de discussão técnica, a empresa apresentou uma análise revisada, que incluía um esquema confidencial de acesso, com desconto simples para galcanezumabe; com essa e outras modificações, o comitê considerou que a razão de custo-efetividade incremental mais plausível provavelmente estará dentro do que o NICE normalmente considera um uso aceitável dos recursos do NHS. Dessa forma, galcanezumabe é recomendado como uma opção para prevenir a enxaqueca em adultos, apenas se: o paciente têm 4 ou mais dias de enxaqueca por mês; pelo menos 3 tratamentos medicamentosos preventivos falharam; e somente se a empresa fornecer o fármaco de acordo com o acordo comercial.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução de cerca de 2 dias de dor decorrente de enxaqueca crônica ao mês, em comparação com placebo, em eficácia avaliada por período de cerca de 3 a seis meses.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: GALCANEZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de decisão técnica complexa; compreende-se o desejo de buscar novas opções para o quadro clínico em tela, e há evidência de benefício para a medicação pleiteada baseada em diversos ensaios clínicos randomizados. No entanto, galcazenumabe mostrou apenas benefício discreto no manejo de migrânea, com redução de cerca de 2 dias de dor ao mês quando comparado a placebo, e existe considerável incerteza sobre sua eficácia comparada a outras intervenções. Ainda, existem alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS, de diversas classes farmacológicas, bem como destaca-se a existência, e eficácia, de tratamentos não-farmacológicos no tratamento de enxaqueca crônica, como medidas de higiene do sono e alimentação balanceada (1,5,7).
Ainda, trata-se de medicação de relativo alto custo, cujo avaliação de agência de incorporação de tecnologia de país de maior renda que o Brasil apenas foi favorável ao financiamento público da medicação após acordo de redução de preço que reduzisse a incerteza sobre seu custo efetividade. Análises econômicas são de fundamental importância no contexto de doenças altamente prevalentes, com potencial alto impacto orçamentário, como é a patologia em tela. Em 2006, estudo de base populacional estimou que a migrânea acomete 10,7% da população de Pelotas (306.193 habitantes) (23). Como exemplo, se apenas 2% das 32.763 pessoas com diagnóstico de enxaqueca dessa município necessitarem de tratamento profilático e se, dentre elas, 25% mostrarem-se refratária ao tratamento inicial, tem-se que aproximadamente 165 pelotenses poderão demandar uso do fármaco avaliado, representando o custo anual de mais de 3,8 milhões de reais.
Frente a esse cenário, considerando a incerteza quanto à eficácia comparado do tratamento; o possível perfil desfavorável de custo-efetividade e potencial de alto impacto orçamentário, na ausência de avaliação pela agência brasileira responsável pela avaliação de incorporação de tecnologias; e a disponibilidade de opções terapêuticas na rede pública, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.
É digno de nota que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar dos benefícios descritos no caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se na avaliação de benefícios a partir da literatura médica, a fim de evitar atribuições indevidas de causalidade. É importante constar que avaliações individuais são extremamente sujeitas a vieses, particularmente vieses de informação e de confusão; ainda, a ausência de cegamento possibilita interferência da relação médico-paciente na análise de benefícios. Tais limitações são reduzidas em, por exemplo, estudos comparados randomizados, nos quais possíveis variáveis de confusão estarão aleatoriamente igualmente distribuídas entre grupos, e o cegamento de avaliadores para os desfechos permitirá uma avaliação isenta dos mesmos.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Jonathan H Smith. Preventive treatment of migraine in adults. Walth MA UpToDate. 2020;
2. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. In ę Thieme Medical Publishers; 2010. p. 120–30.
3. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2012;16(1):86–92.

4. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The Acute Treatment of Migraine in Adults: The American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. Headache J Head Face Pain. 2015;55(1):3–20.
5. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care. J Headache Pain. 2019;20(1):1–52.
6. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine—current understanding and treatment. N Engl J Med. 2002;346(4):257–70.
7. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Can J Neurol Sci. 2012;39(2 Suppl 2):S1-59.
8. Giacomozzi ARE, Vindas AP, Junior AA da S, Bordini CA, Buonanotte CF, Roesler CA de P, et al. Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment. Arq Neuropsiquiatr. 2013;71(7):478–86.
9. Sociedade Brasileira de Cefaléia. Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaléia: Recomendações para tratamento profilático da migrânea. [Internet]. Sociedade Brasileira de Cefaléia. 2002 [citado 28 de março de 2021]. Disponível em: https://sbcefaleia.com.br/diretrizes.php
10. Michael Cutrer. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. In UpToDate, This topic last updated: May 04, 2022.
11. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc. 1993;33(1):48–56.
12. Goadsby P, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc. 1990;28(2):183–7.
13. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018 Sep 1;75(9):1080-1088. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1212. Erratum in: JAMA Neurol. 2019 Jul 1;76(7):872. PMID: 29813147; PMCID: PMC6143119.
14. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia. 2018 Jul;38(8):1442-1454. doi: 10.1177/0333102418779543. Epub 2018 May 31. PMID: 29848108.
15. Hu B, Li G, Li X, Wu S, Yu T, Li X, Zhao H, Jia Z, Zhuang J, Yu S. Galcanezumab in episodic migraine: the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled PERSIST study. J Headache Pain. 2022 Jul 28;23(1):90. doi: 10.1186/s10194-022-01458-0. PMID: 35896988; PMCID: PMC9330971.
16. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology. 2018 Dec 11;91(24):e2211-e2221. doi: 10.1212/WNL.0000000000006640. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30446596; PMCID: PMC6329331.
17. Zhao X, Xu X, Li Q. Efficacy and safety of galcanezumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2021 Jul;268(7):2364-2376. doi: 10.1007/s00415-020-09707-5. Epub 2020 Jan 31. Erratum in: J Neurol. 2021 Feb 8;: PMID: 32006159; PMCID: PMC8217057.
18. Yang, Y., Wang, Z., Gao, B. et al. Different doses of galcanezumab versus placebo in patients with migraine and cluster headache: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Headache Pain 21, 14 (2020). https://doi.org/10.1186/s10194-020-1085-x
19. Forbes RB, McCarron M, Cardwell CR. Efficacy and Contextual (Placebo) Effects of CGRP

Antibodies for Migraine: Systematic Review and Meta-analysis. Headache J Head Face Pain. 2020;
20. Zou K, Wong J, Abdullah N, Chen X, Smith T, Doherty M, et al. Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2016;75(11):1964–70.
21. Huang I, Wu P-C, Lin E-Y, Chen C-Y, Kang Y-N. Effects of anti-calcitonin gene-related peptide for migraines: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Mol Sci. 2019;20(14):3527.
22. NICE. Galcanezumab for preventing migraine. Technology appraisal guidance [TA659] Published: 18 November 2020. https://www.nice.org.uk/guidance/ta659/
23. Pahim LS, Menezes AM, Lima R. Prevalência e fatores associados à enxaqueca na população adulta de Pelotas, RS [Prevalence and factors associated to migraine in adult population, Southern Brazil]. Rev Saude Publica. 2006 Aug;40(4):692-8. Portuguese. doi: 10.1590/s0034-89102006000500020. PMID: 17063247.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, trata-se de paciente com diagnóstico de Epilepsia de difícil controle, associada com Migrânea crônica, e ainda com transtorno depressivo maior, transtorno dissociativo e Fibromialgia. Há descrição de tratamentos prévios sem controle adequado dos episódios de cefaléia, e relato de melhora com uso de Galcanezumabe, cuja manutenção do recebimento é pleiteada.
Migrânea (ou enxaqueca) é uma condição bastante comum: acomete 17% das mulheres e 6% dos homens (1,2). Traduz-se em cefaleia (dor de cabeça) de forte intensidade, geralmente associada à náusea e agravada por exposição à luz, sons e esforço físico (2). Pacientes que apresentam até 14 dias de cefaleia por mês são diagnosticados com migrânea episódica, enquanto que, se igual ou superior a 15 dias de cefaleia ao mês, corresponde à migrânea crônica, como diagnosticado no caso em tela (3).
O tratamento para a migrânea pode ser agudo ou preventivo. O tratamento agudo, também chamado de sintomático ou abortivo, consiste no manejo dos episódios de dor com analgésicos, enquanto que o tratamento crônico, profilático ou preventivo, é uma medida voltada à prevenção de novas crises (4). Beneficiam-se de tratamento profilático pacientes com migrânea frequente ou duradoura - ou seja, mais de quatro episódios de dor por mês ou dores de cabeça que duram mais de 12 horas; com crises de migrânea que gerem importante prejuízo em qualidade de vida a despeito do tratamento agudo apropriado; e com contraindicações, efeitos adversos ou falha de terapias agudas (1). Sendo assim, é razoável a recomendação de tratamento profilático ao caso em tela.
Para o tratamento profilático, diretrizes internacionais recomendam amitriptilina, venlafaxina, betabloqueadores (metoprolol ou propranolol) ou topiramato (1,5). Recomenda-se também verapamil, flunarizina, candesartana, valproato de sódio e gabapentina. Ademais, frisa-se a importância da promoção de alterações do estilo de vida, como atividades físicas, medidas de higiene do sono e alimentação balanceada. Sabe-se que 25% dos pacientes não apresentarão resposta ao tratamento inicial (6). Nesses casos, sugere-se mudar para outra medicação recomendada como primeira linha de tratamento (1,5,7).