NOTA TÉCNICA 3096

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Pedro Guimarães Pereira
PROCESSO Nº.:50011325320228130598
CÂMARA/VARA:Vara Única
COMARCA:Santa Vitória

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: FGAS

IDADE: 23 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Fremanezumabe 225mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): G448

FINALIDADE / INDICAÇÃO: controle dos sintomas

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG- 23758

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0003096

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Paciente padece da Cefaleia vascular (CID G.44.8), com crises frequentes e incapacitantes e afirma necessitar do medicamento de alto custo, Anticorpo Monoclonal (Fremanezumabe 225mg), 1 ampola subcutânea por mês, por um período de três meses seguidos. Afirma que tentou várias medicações fornecidas pelo SUS, porém, todas sem sucesso. Neste contexto, o medicamento é indicado para tratamento da referida patologia?

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

A cefaleia crônica diária é um termo descritivo que engloba vários diagnósticos específicos de cefaléia caracterizados por dores de cabeça frequentes. Os distúrbios primários de cefaleia crônica diária com cefaléias individuais de longa duração (ou seja, quatro horas ou mais) incluem enxaqueca crônica, cefaléia do tipo tensional crônica, hemicrania contínua e nova cefaléia persistente diária.

A fisiopatologia da enxaqueca centra-se no sistema trigeminovascular.

Embora a fisiopatologia da transformação da enxaqueca episódica em crônica não seja bem compreendida, existe a hipótese de que o processamento atípico da dor, hiperexcitabilidade cortical, inflamação neurogênica e sensibilização central estejam envolvidos . Além disso, em pacientes com enxaqueca, foram identificadas alterações funcionais e estruturais no cérebro que se correlacionam com maior duração da doença e aumento da frequência de cefaléia . No entanto, não está claro se essas alterações levam à enxaqueca crônica. Eles podem ser simplesmente marcadores de transformação ou efeitos secundários de ataques frequentes de enxaqueca.

EPIDEMIOLOGIA

A enxaqueca crônica afeta aproximadamente 2% da população mundial . Causa reduções significativas na qualidade de vida e é ainda mais incapacitante do que a enxaqueca episódica . Além disso, a enxaqueca crônica resulta em enormes despesas para a sociedade. Nos Estados Unidos, os custos diretos e indiretos da enxaqueca são estimados em mais de 20 bilhões de dólares anualmente, e uma proporção significativa desse custo é atribuível à enxaqueca crônica].

Alguns pacientes com padrão de enxaqueca episódica (<15 dias de dor de cabeça por mês) passam para um padrão de enxaqueca crônica (≥15 dias de dor de cabeça por mês), uma transição que tem sido chamada de "transformação" e "cronificação" . Entre os pacientes com enxaqueca episódica, a transformação para enxaqueca crônica ocorre em aproximada-

mente 3% ao ano [Aqueles com mais comorbidades, como distúrbios respiratórios, cardiovasculares, digestivos, psiquiátricos, do sistema nervoso central e dor, têm maior probabilidade de transformação para enxaqueca crônica .

Os fatores de risco não modificáveis para a transformação de enxaqueca episódica em crônica incluem os seguintes :

● sexo feminino

●genética

● Histórico de lesão na cabeça ou no pescoço

●Baixo nível de escolaridade

●Baixo status socioeconômico

● Eventos estressantes da vida (por exemplo, divórcio, perda de emprego)

● Menor idade

● Presença de alodinia cutânea

● Distúrbios de dor comórbidos

Os fatores de risco potencialmente modificáveis para esta transformação incluem :

● Maior frequência de cefaléia basal

● Uso de alta frequência ou uso excessivo de medicamentos para dor de cabeça

●Depressão

● ronco habitual

●Alto consumo de cafeína

● Obesidade

● Distúrbios do sono

●Baixa eficácia do tratamento da enxaqueca aguda

● Náuseas persistentes e frequentes

●Asma

Uma meta-análise de 2020 de 11 estudos de coorte descobriu que os fatores de risco mais fortes para transformação em enxaqueca crônica foram maior frequência de cefaléia basal, depressão, alodinia cutânea e uso excessivo de medicamentos . Mais estudos são necessários para determinar se a alteração dos fatores de risco modificáveis diminui a taxa de transformação da enxaqueca episódica em crônica.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Cefaléia – Muitos pacientes com enxaqueca crônica apresentam cefaleias de intensidade leve a moderada diárias ou quase diárias e características de enxaqueca leve com cefaleias de intensidade severa superpostas com características de enxaqueca mais proeminentes, como fotofobia, fonofobia, osmofobia, náuseas, vômitos e alodinia cutânea (ou seja, a percepção da dor produzida pela estimulação inócua da pele normal).
Condições comórbidas — Em estudos observacionais, pacientes com enxaqueca crônica apresentam alta frequência de comorbidades como distúrbios psiquiátricos, distúrbios do sono, distúrbios respiratórios, fadiga, distúrbios cardiovasculares, outros tipos de dor e sintomas gastrointestinais; a enxaqueca também está associada a um pequeno aumento no risco absoluto de acidente vascular cerebral isquêmico .

Em um estudo, as comorbidades psiquiátricas entre 152 pacientes com enxaqueca crônica incluíram depressão maior, distimia, transtorno do pânico e transtorno de ansiedade generalizada, observados em 57, 11, 30 e 8 por cento, respectivamente .

●Em outro estudo de 63 pacientes com enxaqueca crônica, dois terços atendem aos critérios para síndrome de fadiga crônica .

●Em um relatório de 101 pacientes com enxaqueca crônica, os critérios diagnósticos para fibromialgia foram preenchidos por 36 por cento .

●Em uma amostra de 1.283 migranosos que se apresentaram para avaliação em uma clínica terciária de cefaléia, os pacientes com enxaqueca crônica dormiam menos do que aqueles com enxaqueca episódica e eram mais propensos a relatar dificuldade em iniciar e manter o sono .
Em um estudo de 12.810 pacientes com enxaqueca, aqueles com enxaqueca crônica (9 %) eram mais propensos a relatar má qualidade do sono, ronco e sonolência .

●Entre 150 pacientes com enxaqueca crônica complicada por provável cefaléia por uso excessivo de medicamentos, as comorbidades mais comuns foram psiquiátricas e gastrointestinais, identificadas em 76 e 43 por cento, respectivamente .

●Evidências acumuladas suportam uma associação entre enxaqueca, particularmente enxaqueca com aura, e risco de AVC isquêmico. No entanto, o aumento absoluto no risco de acidente vascular cerebral é pequeno. A enxaqueca também pode estar associada a um risco aumentado de outras formas de doença cardiovascular, como infarto do miocárdio.

O reconhecimento e o tratamento dessas comorbidades podem resultar em melhora da saúde, maior qualidade de vida e potencialmente resultar em maiores taxas de sucesso no tratamento da enxaqueca.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de enxaqueca crônica depende de uma história clínica consistente.

Os critérios diagnósticos para enxaqueca crônica requerem a presença de cefaléia por 15 ou mais dias por mês por mais de três meses, com as características de enxaqueca presentes em pelo menos oito dias por mês . Esses critérios permitem a inclusão de enxaquecas que são tratadas logo após o início, antes do desenvolvimento das características típicas da enxaqueca, quando podem se assemelhar a dores de cabeça do tipo tensional.

TRATAMENTO

O tratamento da enxaqueca crônica deve se concentrar na terapia profilática, evitando os gatilhos da enxaqueca e limitando o uso de medicamentos para cefaléia aguda associados à cefaleia por uso excessivo de medicamentos . Intervenções profiláticas podem incluir farmacoterapia, terapia comportamental, fisioterapia e outras estratégias. O manejo geralmente requer o uso simultâneo dessas diferentes modalidades terapêuticas.

A identificação e o tratamento de comorbidades também são importantes.

O uso de medicamentos para cefaléia aguda deve ser limitado para minimizar o risco de cefaléia por uso excessivo de medicamentos, mas as crises de enxaqueca sobreposta graves são tratadas da mesma maneira que as crises de enxaqueca episódica.

Pacientes e médicos devem ter expectativas realistas de tratamento em relação à enxaqueca crônica. O objetivo geral é o controle das dores de cabeça em oposição à erradicação. É razoável esperar reduções na frequência, gravidade, duração e/ou incapacidade relacionada à cefaleia com um plano de tratamento bem considerado.

Farmacoterapia — Muitos medicamentos profiláticos usados para enxaqueca episódica também são usados para a prevenção de enxaqueca crônica com base na eficácia para prevenção de enxaqueca episódica, tolerabilidade, cobertura de seguro e custo. Os medicamentos preventivos para o tratamento da enxaqueca crônica são menos bem estudados do que para a enxaqueca episódica. Além disso, alguns estudos avaliando o tratamento da enxaqueca crônica são limitados por um ou mais problemas metodológicos, como tamanho pequeno, uso concomitante de

outros medicamentos profiláticos e/ou falta de um diagnóstico específico de cefaleia .

Agentes de primeira linha — Sugerimos começar com um dos agentes de primeira linha, com base nos fatores individuais do paciente.
Medicamentos profiláticos de primeira linha para enxaqueca crônica incluem:

●Propranolol

● Amitriptilina

● Topiramato

● Ácido valpróico e seus derivados (para homens e mulheres que não têm potencial para engravidar)

Espera-se que até 50% dos pacientes tratados com um desses medicamentos tenham pelo menos 50% de redução na frequência das dores de cabeça após três meses de tratamento, com doses adequadas. No entanto, os efeitos colaterais são comuns e podem limitar o uso desses agentes profiláticos.

O topiramato tem pelo menos dois ensaios randomizados controlados por placebo que apóiam seu uso na profilaxia da enxaqueca crônica . Há evidências de qualidade inferior para a profilaxia da enxaqueca crônica com ácido valpróico e derivados, gabapentina, tizanidina, amitriptilina, atenolol, memantina, zonisamida e pregabalina . No entanto, alguns desses agentes (por exemplo, propranolol, amitriptilina) são considerados de primeira linha para o tratamento da enxaqueca crônica com base na ex-

periência clínica e em fortes dados que sustentam seu benefício na enxaqueca episódica.

Agentes de segunda e terceira linha — O uso de agentes de segunda linha para a prevenção da enxaqueca crônica quando os medicamentos de primeira linha falharam ou são contraindicados e agentes de terceira linha quando os agentes de primeira linha e de segunda linha falharam ou são contra-indicados. Além disso, terapias alternativas podem ser usadas como terapia adjuvante quando o tratamento inicial fornece benefício parcial, mas abaixo do ideal. Estas recomendações são baseadas em nossa experiência clínica. Assim como os agentes de primeira linha, a escolha entre as terapias de segunda e terceira linha depende de fatores individuais do paciente.

Para pacientes com enxaqueca crônica refratária a testes adequados de agentes de primeira linha, vários outros medicamentos são alternativas potenciais, incluindo os seguintes:

● Agentes de segunda linha:

•OnabotulinumtoxinA

• Antagonistas do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (erenumabe, fremanezumabe, galcanezumabe, eptinezumabe)

• Venlafaxina

•Verapamil

•Outros betabloqueadores (atenolol, nadolol, metoprolol)

• Gabapentina

•Magnésio

• Riboflavina

•candesartana

•Outros antidepressivos tricíclicos (nortriptilina, protriptilina)

•Bloqueio do nervo occipital

● Agentes de terceira linha:

•Matricária

• Tizanidina

•Memantina

•Pregabalina

•Ciproheptadina

•Zonisamida

Há evidências de estudos randomizados controlados que apoiam a eficácia da onabotulinumtoxinA e dos antagonistas do CGRP para enxaqueca crônica.

A eficácia dos medicamentos de segunda linha restantes para enxaqueca episódica e crônica é incerta, pois a maioria foi estudada apenas de forma limitada.

Evidência de eficácia

Toxina botulínica — Ensaios randomizados iniciais avaliando a injeção de toxina botulínica para enxaqueca crônica (≥15 dias de dor de cabeça por mês) ou cefaleia crônica diária produziram resultados mistos , mas os achados de dois estudos controlados randomizados multicêntricos relativamente grandes de 24 semanas (PREEMPT 1 E PREEMPT 2) sugerem que a onabotulinumtoxinA é eficaz para o tratamento da enxaqueca crônica .

No PREEMT 1, um estudo de 679 pacientes com enxaqueca crônica, a redução nos episódios de cefaléia desde o início até a semana 24 foi semelhante nos grupos de tratamento e placebo (-5,2 versus -5,3 dias), mas os pacientes designados para onabotulinumtoxinA tiveram maiores melhorias no resultado secundário medidas, incluindo menos dias de dor de cabeça e menos dias de enxaqueca, do que aqueles atribuídos ao placebo .

No PREEMT 2, um estudo que incluiu 705 pacientes com enxaqueca crônica, os pacientes designados para onabotulinumtoxinA tiveram uma redução maior no número de dias mensais de dor de cabeça do que aqueles designados com placebo (9 versus 7 dias) . As melhorias nas medidas de resultados secundários também foram maiores com onabotulinumtoxinA.

Análises agrupadas de dados dos estudos PREEMPT 1 e PREEMPT 2, que juntos incluíram 1.384 adultos, encontraram diferenças a favor da onabotulinumtoxinA para uma diminuição na frequência de dias de dor de cabeça em relação à linha de base (o mesmo resultado primário do PREEMPT 2) e para quase todos os resultados secundários exceto a frequência de ingestão de medicamentos para dor de cabeça aguda [56,57]. A taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foi baixa, mas foi maior para onabotulinumtoxinA do que para placebo (3,8 versus 1,2 por cento). Além disso, a resposta ao placebo foi alta nesses ensaios, e a diferença entre a injeção de onabotulinumtoxinA e placebo para muitos dos resultados foi modesta, mesmo se estatisticamente significativa. Uma meta-análise de dados observacionais encontrados de forma semelhante sobre a toxina botulínica A foi associada a reduções no número de dias mensais de dor de cabeça e outras medidas de desfecho de dor de cabeça quando avaliadas em 24 e 52 semanas .

No geral, esses e outros dados suportam a utilidade da injeção de toxina botulínica como moderadamente eficaz para o tratamento da enxaqueca crônica . No entanto, vários fatores nos levaram a considerá-la como terapia de segunda linha. Esses fatores incluem o seguinte:
A administração deve ser realizada em um ambiente clínico, por um clínico experiente.

●O custo é alto em comparação com muitos agentes orais.

● As políticas restritivas de algumas seguradoras limitam o reembolso da onabotulinumtoxinA a pacientes que falham ou são incapazes de tolerar outros medicamentos profiláticos.

Além disso, alguns pacientes relatam um período de "desgaste" dias a semanas antes das próximas injeções de onabotulinumtoxinA, um fenômeno que não foi bem estudado. Durante este período, os pacientes geralmente relatam um aumento na frequência da dor de cabeça. Em um relatório prospectivo de 24 pacientes, o fenômeno de desgaste começou por volta da oitava semana após a injeção . Em um estudo retrospectivo de 143 pacientes, o desgaste ocorreu em 63%, geralmente duas a quatro semanas antes do prazo das injeções subsequentes . Durante esse período de desgaste, a terapia ponte com bloqueios de nervos periféricos craniocervicais, cetorolaco intramuscular e outros tratamentos podem ser usados .

O peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) é um alvo terapêutico na enxaqueca devido ao seu papel na mediação da transmissão da dor trigeminovascular e inflamação neurogênica.

A Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos aprovou o anticorpo monoclonal CGRP antagonistas erenumab , fremanezumab [40] e galcanezumab] em 2018, eptinezumab em 2020 e rimegepant e atogepant em 2021 para prevenção de enxaqueca.

Há pouca evidência para orientar o uso dos antagonistas do CGRP em populações específicas (por exemplo, crianças, idosos e pacientes grávidas ou lactantes). Devem ser evitados em gestantes ou com possibilidade de engravidar e em indivíduos com eventos isquêmicos cardiovasculares ou cerebrovasculares recentes, uma vez que o CGRP tem efeitos teóricos cardioprotetores e vasodilatadores . Embora provavelmente não relacionado ao tratamento, houve três mortes em participantes de ensaios clínicos que receberam anticorpos monoclonais CGRP . Preocupações adicionais foram levantadas sobre o potencial de efeitos adversos cardiovasculares, pulmonares e psiquiátricos com os antagonistas do

CGRP , embora estes não tenham sido observados em estudos randomizados . Casos de angioedema e anafilaxia também foram relatados . São necessários mais dados sobre a segurança a longo prazo desta classe de medicamentos .

Antagonistas do CGRP — Anticorpos monoclonais direcionados ao ligante do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) ou seu receptor estão disponíveis para a prevenção da enxaqueca crônica, incluindo eptinezumabe, erenumabe, fremanezumabe e galcanezumabe. No entanto, devido ao seu alto custo e estipulações de cobertura de seguro, consideramos esses antagonistas do CGRP como segunda linha, embora haja evidências de alta qualidade para sua eficácia (modesta) e tolerabilidade.

O CGRP é um alvo terapêutico na enxaqueca devido ao seu papel na mediação da transmissão da dor trigeminocervical e do componente vasodilatador da inflamação neurogênica.

●Fremanezumab – Um estudo randomizado controlado de 1130 adultos com enxaqueca crônica avaliou o fremanezumab, que se liga seletivamente ao CGRP . O estudo designou indivíduos aleatoriamente em uma proporção de 1:1:1 para injeções subcutâneas de fremanezumabe trimestralmente, fremanezumabe mensalmente ou placebo correspondente. Às 12 semanas, o fremanezumab foi modestamente eficaz na redução do número médio de dias de cefaleia por mês (-4,3 dias para o grupo fremanezumab trimestral, -4,6 dias para o grupo fremanezumab mensal e -2,5 dias para o grupo placebo). Os valores de redução do risco absoluto (RAR) correspondentes para os grupos trimestral e mensal de fremanezumab foram -1,8 e -2,1 dias. Os pacientes que receberam placebo e os pacientes recém-inscritos foram posteriormente randomizados para inje-

ções trimestrais ou mensais, e todos os pacientes foram acompanhados por mais nove meses. Aos 12 meses, a redução na carga basal de enxaqueca foi sustentada com fremanezumabe . Indivíduos designados para injeções trimestrais e mensais relataram 7,2 e 8,0 menos dias de enxaqueca por mês, respectivamente. Outro estudo de fremanezumabe demonstrou sua eficácia modesta entre indivíduos com enxaqueca crônica para os quais duas a quatro classes de medicação preventiva para enxaqueca falharam nos 10 anos anteriores .

Fremanezumab – Fremanezumab, um anticorpo monoclonal humano que se liga a ambas as isoformas do ligando CGRP, é eficaz na prevenção da enxaqueca episódica . Um estudo designou aleatoriamente 875 adultos com enxaqueca episódica em uma proporção de 1:1:1 para fremanezumabe 225 mg subcutâneo mensalmente por três meses, uma dose única de fremanezumabe 675 mg (destinado a apoiar um regime de dose trimestral) ou placebo . Aos três meses, em comparação com o placebo, o número médio de dias de enxaqueca por mês diminuiu 1,5 no grupo de dose mensal de fremanezumab e 1,3 dias no grupo de dose única mais elevada. A proporção de pacientes com redução de pelo menos 50% no número médio de dias mensais de enxaqueca foi de 48% no grupo de dose mensal de fremanezumabe e 44% no grupo de dose única mais alta de fremanezumabe, em comparação com 28% no grupo de placebo. Aos três meses, os pacientes designados para placebo foram randomizados novamente para receber injeções mensais ou trimestrais de fremanezumabe. Aos 12 meses, a redução na carga basal de enxaqueca foi sustentada nos regimes de dosagem mensal e trimestral de fremanezumabe em 5,1 e 5,2 dias por mês, respectivamente .

IV – CONCLUSÃO

- ✔ No caso concreto esta descrito na solicitaçao "*Paciente padece da Cefaleia vascular (CID G.44.8), com crises frequentes e incapacitantes* "não foram anexados relatórios médicos descrevendo os tratamentos já utilizados pela pacientes
- ✔ Entre os tratamentos descritos como de primeira linha no tratamento da enxaqueca estão disooníveis no SUS :Propranolol Amitriptilina, Normitriptilina, Ácido valpróico
- ✔ Os antagonistas do CGRP, entre eles fremanezumabe, são considerados como segunda linha no tratamento da enxaqueca , existem evidências de alta qualidade para sua **eficácia modesta** e tolerabilidade.
- ✔ Casos de angioedema e anafilaxia com o uso antagonistas do CGRP (entre eles o fremanezumabe) . São necessários mais dados sobre a segurança a longo prazo desta classe de medicamentos .

V – REFERÊNCIAS:

- ✔ Preventive treatment of episodic migraine in adultsAuthor:Todd J Schwedt, MD, MSCI Ivan Garza, MDSection Editor:Jerry W Swanson, MD, MHPEDeputy Editor:Richard P Goddeau, Jr, DO, FAHAContributor DisclosuresAll topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete.Literature review current through: Mar 2023. |This topic last updated: Apr 04, 2023.

VI – DATA:15/04 /2023

NATJUS TJMG