

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE****CICLO 2019/2020**

<b>RESUMO EXECUTIVO</b>		
<b>Ciclo</b>	2019/2020	
<b>Nº UAT</b>	140	
<b>Fonte</b>	FormSus	
<b>Tecnologia em Saúde</b>	TRATAMENTO PREVENTIVO DA MIGRÂNEA CRÔNICA - TOXINA BOTULÍNICA A	
<b>Indicação de uso</b>	Tratamento profilático da migrânea crônica	
<b>Tipo de Tecnologia em Saúde</b>	Procedimento cirúrgico/invasivo	
<b>Tipo de PAR*</b>	Inclusão de DUT em tecnologia em saúde já existente no Rol	
<b>PAR vinculadas</b>		
<b>Nº de protocolo</b>	<b>Unidade</b>	<b>Proponente</b>
37435.63nbor9Ytypto	9693905	ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA

\*PAR – Proposta de Atualização do Rol

**CONTEXTO**

A migrânea (ou enxaqueca) é um distúrbio neurológico caracterizado por episódios recorrentes de cefaleia, geralmente de intensidade moderada a grave, localização unilateral, caráter pulsátil e agravada por esforço físico. O quadro crônico de migrânea é definido pela presença de cefaleia com características migranosas em 15 dias ou mais dias ao mês, por pelo menos três meses, levando ao comprometimento de qualidade de vida e a impactos econômicos relevantes para os sistemas de saúde e sociedade.

Prevalência mundial da migrânea estimada em 11,6%, com estimativa de prevalência de 16,4% para os países das Américas Central e do Sul. A migrânea crônica ocorre entre 1,4 a 2,2% da população geral.

O proponente fez a indicação da tecnologia para tratamento profilático da migrânea crônica nos pacientes adultos. Em que pese o proponente ter indicado a inclusão de DUT em procedimento existente no ROL, o “Bloqueio com Toxina Botulínica do tipo A para tratamento de distonias focais, espasmo hemifacial e espasticidade”, não apresentou uma diretriz específica. Assim, depreende-se que o tratamento proposto seria para primeira linha.

**TECNOLOGIA EM SAÚDE**

A toxina onabotulínica A é uma neurotoxina derivada da bactéria gram positiva *Clostridium botulinum A*, sendo classificada como agente paralisante neuromuscular. A ação da tecnologia ocorre pelo bloqueio da condução neuromuscular devido à ligação nos receptores terminais dos nervos simpáticos motores, inibindo a liberação de acetilcolina. O processo presumido para o mecanismo de ação em paciente com migrânea crônica é o bloqueio de sinais periféricos para o sistema nervoso central, inibindo a sensibilização central. Outros possíveis mecanismos de ação da toxina onabotulínica A incluem a liberação de neuropeptídeos e neurotransmissores associados com a origem da dor, tais como o CGRP, o glutamato e a substância P.

Em que pese a existência de sete produtos de diferentes fabricantes com registro válido na ANVISA, apenas a bula do produto da Allergan (Botox®) possui indicação para migrânea crônica.

## SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A revisão sistemática (RS) Herd, 2018 incluiu 28 ECR dos quais 10 tinham como população alvo pacientes com migrânea crônica. Destes, apenas um ECR comparou a toxina com o Topiramato 100mg e os demais compararam com placebo. A RS analisou os seguintes desfechos:

- número de dias com migrânea ao mês: comparada ao placebo, a toxina botulínica A mostrou-se eficaz com redução de aproximadamente três dias de dor ao mês (DM= 3,07; IC95% = -4,73 a -1,41) – Nível de certeza da evidência: baixo;
- número de dias com cefaleia ao mês: comparada ao placebo, a toxina botulínica A mostrou-se eficaz com redução de 1,9 dias com cefaleia ao mês (DM = -1,86; IC95% -2,74 a -0,98) - Nível de certeza da evidência: alto;
- número de ataques de migrânea ao mês: comparada ao placebo, não houve associação do uso da toxina com redução do número de ataques de migrânea ao mês (DM = 0,10; IC95% =-0,71 a 0,91) - Nível de certeza da evidência: moderado;
- intensidade da dor: A utilização de toxina botulínica associou-se à redução da dor (DMP = -2,70; IC95% = -3,31 a -2,09) - Nível de certeza da evidência: moderado;
- avaliação de incapacidade: comparada ao topiramato, não foi observada diferença de efetividade estatisticamente significativa entre os dois grupos (DM = 22,8; IC95% = -2,56 a 48,16) - Nível de certeza da evidência: muito baixo;
- uso de medicação sintomática: comparada ao placebo, não houve diferença em termos do número de analgésicos utilizados (DM = -1,29; IC95% = -3,09 a 0,52) - Nível de certeza da evidência: moderado;
- eventos adversos totais: comparada ao placebo, aumento do risco de desenvolver eventos adversos de qualquer natureza (RR = 1,22; IC95% = 1,07 a 1,40) - Nível de certeza da evidência: alto comparada ao topiramato, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos (RR = 1,03; IC95% = 0,94 a 1,14) - Nível de certeza da evidência: baixo;
- eventos adversos relacionados ao tratamento: comparada ao placebo, aumento do risco de desenvolver eventos adversos relacionados ao tratamento (RR = 2,32; IC95% = 1,85 a 2,91) - Nível de certeza da evidência: moderado comparada ao topiramato, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos (RR = 0,80; IC95% = 0,60 a 1,08) - Nível de certeza da evidência: moderado: baixo;
- interrupção do tratamento por eventos adversos: comparado ao placebo, a utilização de toxina botulínica A se associou a aumento do risco de interrupção do tratamento em virtude dos eventos adversos (RR = 3,71; IC95% = 1,38 a 9,98) - Nível de certeza da evidência: moderado comparada ao topiramato, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos (RR = 0,38; IC95% = 0,11 a 1,28) - Nível de certeza da evidência: muito baixo.

O NICE e o SIGN ( Scottish Intercollegiate Guidelines Network) recomendam a utilização de toxinas botulínicas tipo A, independentemente do tipo específico de toxina, como tratamento profilático da migrânea em adultos

com migrânea crônica, exclusivamente para pacientes que não tenham respondido a três terapias profiláticas farmacológicas prévias e que estejam sob manejo adequado do quadro de abuso de analgésicos.

## SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente realizou uma análise de custo-efetividade comparando o tratamento com toxina onabotulínica A à ausência de tratamento. A perspectiva empregada foi a da Saúde Suplementar e os horizontes temporais avaliados foram de 24, 48 e 96 semanas. A população-alvo foi definida como pacientes adultos com migrânea crônica que tenham falhado a pelo menos duas tentativas de medicamentos profiláticos orais, e os desfechos clínicos avaliados foram dias com cefaleia; dias com cefaleia moderada/severa; episódios de cefaleia; dias com migrânea; e episódios de migrânea.

O proponente calculou as seguintes razões de custo-efetividade: de R\$ 128,89 por dia de cefaleia evitado, R\$ 140,85 por dia com cefaleia moderada a severa evitada, R\$ 179,70 por episódio de cefaleia evitada, R\$ 133,82 por dia com migrânea evitado e R\$ 133,82 por episódio de migrânea evitado.

Os pareceristas observaram duas limitações em relação à análise apresentada pelo proponente. A primeira limitação se refere ao comparador utilizado na análise. Não foram utilizados comparadores ativos, a despeito da disponibilidade e disseminação de uso de agente profiláticos da migrânea. A segunda questão apontada foi a falta de alinhamento entre a definição do caso-base e a definição da população-alvo da proposta. O caso base da avaliação econômica foi definido como pacientes adultos com migrânea crônica que tenham apresentado falha terapêutica a pelo menos duas tentativas de medicamentos profiláticos orais, enquanto a população alvo identificada na proposta foram todos os pacientes portadores de migrânea crônica.

Quanto ao impacto orçamentário, os pareceristas citaram que a referência da premissa de que 41,8 % dos pacientes com migrânea crônica passam por consulta não foi localizada. Aliado a isso foi apontado que o pressuposto de que apenas 22,4% dos 41,8% dos pacientes que consultam têm o diagnóstico de migrânea crônica poderia subestimar a proporção de pacientes tratados.

Considerando estes aspectos os pareceristas refizeram o impacto orçamentário. Foi adotado o método epidemiológico para estimar a população-alvo com o horizonte temporal de cinco anos. Foram consideradas as seguintes premissas: (a) População da Saúde Suplementar maior do que 18 anos: 37.728.771; (b) Prevalência de migrânea crônica: 1,8% da população acima de 18 anos e (c) proporção de pacientes em uso de tratamento profilático: 33,3% dos pacientes com migrânea crônica. Foi ainda estimado um crescimento populacional com base em estimativas do IBGE.

Dessa forma a população -alvo estimada variou de pessoas 226.146 pessoas no primeiro ano para 235.668 pessoas no quinto ano, correspondendo a uma população média anual de 230.907 pessoas.

Quanto aos custos foi utilizada a premissa de 4,89 unidades anuais na apresentação de 200 UI ao preço unitário de R\$ 3.608,99/ unidade, com base na tabela CMED PF +18%. Foram ainda incluídos os custos de aplicação, consultas de reavaliação, visita à emergência e hospitalização, este último baseado na proporção de pacientes hospitalizados, sendo esta proporção o dobro no braço comparador.

Os pareceristas estimaram um *market share variando* de 5% a 25%, entre o 1º e o 5º ano das projeções nos três cenários alternativos (base, pior cenário e melhor cenário). Os dois últimos consideraram variações de +/- 15% sobre o preço fábrica CMED + 18% de ICMS adotado no cenário base.

O impacto incremental no 1º ano foi de R\$ 232.086.504, R\$ 273.821.917 e R\$ 159.777.475, respectivamente nos cenários base, pior e melhor cenário, enquanto o impacto incremental acumulado (5 anos) alcançou R\$ 3.580.671.907, R\$ 4.224.573.283 e R\$ 2.465.075.337, respectivamente, correspondendo a um impacto médio anual de R\$ 716.134.381, R\$ 844.914.656 e R\$ 493.015.067, respectivamente.

## CAPACIDADE INSTALADA

A toxina onabotulínica A é atualmente fabricada por um único laboratório no Brasil, sob o nome comercial e Botox®. A dependência de um único fornecedor no Brasil pode restringir o acesso ao tratamento por questões de desabastecimento e questões relacionadas à precificação do produto. Destaca-se ainda o fato de que as recomendações do NICE e do SIGN fazem referência ao uso das toxinas botulínicas A em geral, sem especificar ou restringir subtipos de toxina botulínica A.

## ANÁLISE TÉCNICA

Os desfechos de eficácia foram demonstrados, eminentemente, em relação ao placebo, e são favoráveis à toxina, oriundos de Ensaios clínicos randomizados com nível de evidência (NE) alto para os desfechos: número de dias com cefaleia ao mês e de eventos adversos totais; moderado para os desfechos: intensidade da dor, uso de medicação sintomática, efeitos adversos do tratamento, interrupção do tratamento por efeitos adversos; Baixo para o desfecho número de dias de migrânea ao mês.

Em relação ao topiramato, não houve diferença estatística para os desfechos analisados: efeitos adversos totais (N.E.: baixo), avaliação de incapacidade (N.E.: muito baixo) e interrupção do tratamento por eventos adversos (N.E.: muito baixo).

As agências de avaliação de tecnologia internacionais que incorporaram a tecnologia não fazem recomendação para tratamento em primeira linha como proposto pelo demandante, mas para pacientes que não tenham respondido a três terapias profiláticas farmacológicas prévias.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os que os desfechos favoráveis à toxina são comparados à placebo, que o demandante solicitou para uso em primeira linha, que o impacto orçamentário em 5 anos ultrapassa 2 bilhões e que as agências internacionais incorporaram pacientes que não tenham respondido a três terapias profiláticas farmacológicas prévias, e que estejam sob manejo adequado do quadro de abuso de analgésicos, recomenda-se não incorporar a tecnologia para esta indicação até que evidências de boa qualidade com comparadores adequados estejam disponíveis e que o impacto orçamentário seja reduzido.

## PARTICIPAÇÃO SOCIAL

### REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 22

Data: 07/05/2020

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

Representante da Academia Brasileira de Neurologia fez a apresentação para incorporação da Toxina botulínica A para tratamento profilático da Migrânea Crônica (MC) com o objetivo de diminuir a frequência e intensidade das crises e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Apresentou as características do problema de saúde, população afetada, critérios de diagnóstico bem como os dados referentes a eficácia e segurança do tratamento proposto. Informou que os dados são oriundos de dois ensaios clínicos randomizados, fase III, multicêntricos, placebo controlados que favoreceram o uso da toxina botulínica em relação à redução dos dias de cefaleia e enxaqueca por mês. Explicou ainda os motivos da baixa adesão dos pacientes a outros tipos de tratamento para a MC. Apresentou ainda os consensos internacionais relativos ao uso da tecnologia e recomendações de agências internacionais de incorporação.

Não houve discussão da parte econômica. A apresentação disponibilizada pelo proponente indicou que a população-alvo de cerca de 1830 pacientes maiores de 19 anos, na saúde suplementar, após aplicação de taxas de diagnóstico. O documento indica resultados para desfechos de dias com cefaleia, dias com cefaleia moderada/forte, episódios de cefaleia e dias com migrânea. Dos RCEIs apurados, o maior é o de R\$ 189,36 para episódios de migrânea evitados.

Representante da UNIMED apresentou o contexto clínico e epidemiológico da MC. Apresentou a importância de fazer diagnóstico diferencial entre MC e dor tensional destacando a alta prevalência da MC no Brasil em

comparação à prevalência mundial. Fez avaliação crítica dos estudos apresentados, em especial dos vieses metodológicos e das incertezas do benefício clínico apontando a alta quantidade de efeitos adversos importantes envolvidos com a utilização da toxina, concluindo que há muitas dúvidas sobre a relevância clínica dos resultados.

Informou, rapidamente, o valor anual isolado do procedimento por paciente, em torno de 25 mil Reais. Indicou que o posicionamento é contrário à incorporação, mas que se a opção for pela incorporação, apresentou proposta de DUT distinta daquela apresentada pelo proponente.

## **RECOMENDAÇÃO TÉCNICA**

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

#### **RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP**

Não recomendar a inclusão da MIGRÂNEA CRÔNICA na lista de doenças/condições de saúde da Diretriz de Utilização - DUT do procedimento "BLOQUEIO COM TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A PARA TRATAMENTO DE DISTONIAS FOCAIS, ESPASMO HEMIFACIAL E ESPASTICIDADE".

## **DOCUMENTOS VINCULADOS**

Relatório de Análise Crítica da Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Toxina Botulínica A no tratamento profilático da migrânea crônica do Núcleo da Avaliação de Tecnologias do Hospital Sírio-Libanês, janeiro, 2020.