

Análise de Custo Efetividade: Fremanezumabe para o tratamento preventivo de enxaqueca em indivíduos que já falharam em, pelo menos, três tratamentos orais anteriores.

Autores:

Nome: Gabriela Tannus Branco de Araujo

Filiação: Axiabio Life Science

Contato: gabriela.tannus@axia.bio.br

Nome: Marcelo Cunio Fonseca

Filiação: Axiabio Life Science

Contato: Marcelo.fonseca@axia.bio.br

22 de novembro de 2024

Conflito de interesse

Gabriela Tannus Branco de Araujo: Consultor da empresa contratada Axiabio Life Sciences para o desenvolvimento do modelo de custo-efetividade

Marcelo Cunio Fonseca: Consultor da empresa contratada Axiabio Life Sciences para o desenvolvimento do modelo de custo-efetividade

Sumário	
Conflito de interesse	2
Resumo	5
1. Introdução	7
1.1. Métodos	9
1.1.1. População em estudo e subgrupos	10
1.1.2. Contexto e local	10
1.1.3. Perspectiva da análise	10
1.1.4. Alternativas comparadas	10
1.1.5. Horizonte temporal	11
1.1.6. Taxa de desconto	11
1.1.7. Desfechos de saúde utilizados para o modelo	11
1.1.8. Medidas de efetividade	11
1.1.9. Estimativa de recursos despendidos e de custos	11
1.1.14. Métodos analíticos de apoio	13
2. Resultados	16
2.1 Caso base	16
2.2. Análise de Sensibilidade Univariada	18
2.2.1. Total de procedimentos	18
2.2.2. Número de enxaquecas	19
2.3. Análise de sensibilidade probabilística	20
2.3.1. Total de procedimentos	20
2.3.2. Número de enxaquecas	21
3. Discussão	21
4. Conclusão	22
Referências	23

Tabelas

Tabela 1. Parâmetros variados na análise univariável.....	14
Tabela 2. Parâmetros variados na análise probabilística.....	15
Tabela 3. Resultados do caso base – determinístico e probabilístico	17

Figuras

Figura 1. Análise de sensibilidade univariada do desfecho total de procedimentos	18
Figura 2. Análise de sensibilidade univariada do desfecho de número de enxaquecas	19
Figura 4. Custo-efetividade por total de procedimentos	20
Figura 5. Custo-efetividade por número de enxaquecas evitadas.....	21

Resumo

Objetivo: Determinar a relação custo-efetividade da incorporação de Ajovy® (Fremanezumabe) no tratamento preventivo da enxaqueca. O tratamento profilático visa reduzir a frequência, duração e intensidade das crises de enxaqueca em indivíduos que já falharam em, pelo menos, três tratamentos orais anteriores.

Perspectiva da análise: A perspectiva de análise é a do pagador do sistema privado – planos de saúde.

Justificativa: Indivíduos que sofrem de enxaqueca que já experimentaram, anteriormente, ao menos três medicamentos orais diferentes e permanecem sem alternativa terapêutica eficiente. Além do impacto contínuo na saúde decorrente da enxaqueca, esses pacientes frequentemente utilizam recursos de saúde, incluindo visitas a prontos-socorros, consultas médicas, exames diagnósticos e internações hospitalares. Desde 2020, anticorpos monoclonais (MAbs) do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), como fremanezumabe, estão disponíveis e são atualmente recomendados para este grupo de pacientes, trazendo uma redução dos episódios de enxaqueca e, conseqüentemente, do consumo de recursos em saúde custeados pelos planos de saúde. Baseado nesta realidade, foi desenvolvido um estudo de custo-efetividade.

Métodos: Para oferecer evidências da efetividade do fremanezumabe fora do ambiente controlado dos ensaios clínicos, é fundamental empregar parâmetros de avaliação quantificáveis a partir de dados do mundo real. Tais parâmetros podem ser utilizados na formulação de políticas de gestão de cobertura e uso de medicamentos. Neste sentido, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo e observacional para analisar a utilização de recursos de saúde por pacientes com enxaqueca antes e após o tratamento com fremanezumabe (McAllister et al. 2021). Este estudo, cujos resultados estão presentes na revisão sistemática incluída neste processo de submissão, oferece os dados e resultados necessários para fundamentar uma avaliação econômica.

Resultados: De acordo com o modelo desenvolvido, a utilização de fremanezumabe como terapia profilática de crises de enxaqueca, em comparação com a ausência de tratamento preventivo, resulta na redução de 24 procedimentos por paciente, evita 697

crises de enxaqueca por paciente a um custo adicional de R\$ 83.633,34 no horizonte temporal de cinco anos.

Conclusões: O modelo pode demonstrar que a terapia profilática com fremanezumabe reduziu significativamente a frequência e a intensidade das enxaquecas, além de diminuir a utilização de recursos de saúde, resultando em uma melhora na qualidade de vida dos pacientes com enxaqueca.

Ademais, a redução na utilização de recursos de saúde levou a uma diminuição significativa nas despesas associadas à hospitalização, pronto-socorro e consultas. Os resultados deste modelo podem ajudar na tomada de decisões clínicas e auxiliar na formulação de políticas de cobertura de medicamentos.

Recomendações: Esses resultados reforçam a validade da inclusão de Ajoyv® (fremanezumabe) na lista de medicamentos biológicos de cobertura obrigatória pela ANS para o tratamento preventivo da enxaqueca.

1. Introdução

A enxaqueca é um distúrbio neurológico prevalente, doloroso e incapacitante que pode durar a vida toda e é marcado por crises frequentes.

A prevalência média mundial de enxaquecas é de 12%, com variação entre 2,6% e 21,7%. Nota-se uma grande variabilidade na prevalência de enxaqueca entre diferentes países e até mesmo em estudos realizados em um mesmo país.¹ No Brasil, um estudo epidemiológico revelou que a prevalência de enxaqueca é de 15,2%. Este resultado é corroborado por uma revisão da literatura sobre estudos epidemiológicos brasileiros sobre enxaqueca, que indicou uma prevalência média de enxaqueca de 15,8% em 1 ano no Brasil.^{2,3}

A enxaqueca é mais prevalente em mulheres^{2,4,5} e em indivíduos de 35 e 42 anos⁵, ou seja, essa condição é mais prevalente entre adultos jovens com mais responsabilidades pessoais e profissionais. Em 2016, as enxaquecas foram a principal causa de anos vividos com incapacidade (*YLD – years lived with disability*) entre pessoas com menos de 50 anos.^{6,7}

Em relação a manifestação das enxaquecas, elas podem ser classificadas como “episódicas” e “crônicas”. Enxaquecas “episódicas” ocorrem até 14 dias por mês, enquanto as “crônicas” ocorrem 15 ou mais dias por mês, desde que pelo menos oito desses dias atendam aos critérios diagnósticos de enxaqueca.⁸

Ao redor do mundo, a prevalência de enxaqueca crônica está entre 1,4% a 2,2%⁹. Na melhor estimativa brasileira, a prevalência de enxaqueca crônica gira em torno de 6,1%.³ Socialmente, quanto maior a prevalência de enxaquecas crônicas, maior a utilização de recursos da área da saúde e maior a perda de produtividade. Há também estudos que mostram que pacientes com enxaqueca aumentaram o consumo de recursos de saúde (HCRU), incluindo consultas de assistência primária, consultas ambulatoriais e de pronto-socorro, em relação à população em geral.¹⁰

Existe uma diferença significativa no impacto causado pela enxaqueca entre indivíduos que sofrem com dores de cabeça por 15 ou mais dias por mês e aqueles que experimentam sintomas de 1 a 3 dias por mês. Estudos indicam que os pacientes com mais dias sem dor de cabeça tiveram menor consumo de recursos de saúde.⁸

A vida pessoal e profissional e a qualidade de vida das pessoas são significativamente prejudicadas pela enxaqueca crônica.¹¹ Aproximadamente 77-93% dos custos relacionados com a enxaqueca são indiretos. Pesquisas anteriores associaram a enxaqueca a uma menor qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).^{12,13} A enxaqueca pode prejudicar as atividades profissionais e sociais, limitando a capacidade funcional dos indivíduos.¹⁴ Especificamente a enxaqueca leva à diminuição da produtividade no trabalho.^{15,16}

Um estudo realizado na Alemanha avaliou as consequências socioeconômicas da enxaqueca na produtividade do trabalho remunerado e não remunerado na população adulta durante um período de um ano. O estudo apontou que na Alemanha, há um total de 15,5 milhões de indivíduos que sofrem de enxaqueca, dos quais, ao menos 5,4% sofrem de enxaqueca crônica e o impacto econômico da enxaqueca totaliza €100,4 bilhões de euros, com um custo médio de €6.493 euros por paciente, ao longo de um ano.¹⁷

Em um estudo brasileiro, avaliou-se a carga da doença e o impacto econômico da enxaqueca na população de uma operadora de saúde suplementar. Trata-se de um estudo observacional caso-controle que englobou mais de 70.000 indivíduos. Os resultados indicaram que a utilização do plano foi significativamente maior entre os indivíduos com enxaqueca em comparação aos sem enxaqueca, sendo (OR) de 2,12 para consultas ($p<0,001$), 6,60 para exames ($p<0,001$) e 1,94 para terapias ($p<0,005$). No entanto, não foi observada alteração significativa nas taxas de internação. A análise econômica revelou que a despesa anual foi 25,5% superior entre os pacientes com enxaqueca, resultando em um impacto financeiro de 2,5 milhões de reais para o plano de saúde.¹⁸

O tratamento profilático visa minimizar a frequência, duração e intensidade das crises de enxaqueca. Tipicamente, os indivíduos com enxaquecas crônicas precisam tentar, pelo menos, três medicamentos orais mais antigos e baratos antes de se considerar a aplicação de toxina onabotulínica A (BTA) para o seu tratamento. Desde 2020, anticorpos monoclonais (MAbs) do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), como fremanezumabe e galcanezumabe, tornaram-se disponíveis. Estes são geralmente administrados por meio de injeções mensais^{19,20} e são atualmente recomendados para pessoas que sofrem de enxaqueca crônica e não obtiveram benefício com métodos anteriores, nem com a toxina botulínica tipo A (BTA).²¹

Um estudo alemão demonstrou que a utilização do CGRP como tratamento profilático resultou em uma redução significativa no número de dias de enxaqueca. Este efeito favorável trouxe uma diminuição nas perdas de produtividade estimada em €27 milhões de euros, abrangendo €13,1 bilhões de produtividade direta e €13,5 milhões resultantes dos efeitos na cadeia de valor econômico.²²

De acordo com pesquisas anteriores que indicam uma redução no consumo de recursos na área da saúde devido à diminuição do número de dias com dor de cabeça, foi desenvolvido um modelo para avaliar o impacto do reembolso do tratamento preventivo da enxaqueca na utilização de recursos pelas operadoras de saúde.

1.1. Métodos

A análise dos dados de efetividade é crucial, pois revela os impactos de um medicamento quando administrado em condições menos controladas do que aquelas observadas nos ensaios clínicos. Esse tipo de estudo envolve uma população de pacientes maior, proporcionando uma compreensão mais abrangente dos possíveis resultados terapêuticos e efeitos adversos.

Para demonstrar a eficácia do fremanezumabe fora do ambiente controlado dos ensaios clínicos, é essencial a utilização de parâmetros de avaliação quantificáveis a partir de dados do mundo real. Esses parâmetros podem fornecer informações relevantes para a criação de políticas de gestão de cobertura e utilização de medicamentos. Neste contexto, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo e observacional que avaliou a utilização de recursos de saúde por pacientes com enxaqueca, tanto antes quanto depois do tratamento com fremanezumabe.²³

Os pacientes incluídos na análise de coorte tinham idade ≥ 18 anos e receberam fremanezumabe, com histórico de tratamento maior ou igual a 6 meses antes do início do fremanezumabe (data índice) e maior ou igual a 1 mês após a data índice (pós-data índice), e sem gravidez ou consultas relacionados à gravidez durante o período de estudo. A frequência de dor de cabeça relatada pelo paciente, a intensidade da dor da enxaqueca, os sintomas compostos da enxaqueca e o consumo de recursos de saúde foram avaliados antes da data índice e um mês ou mais após o início do fremanezumabe

1.1.1. População em estudo e subgrupos

O modelo estudado mimetiza a população do estudo de referência, refletindo características semelhantes. A população em análise apresentou uma média (\pm desvio padrão (DP)) de idade de 46,0 anos (\pm 12,7; DP), composta por 84% de mulheres e 16% de homens. Foram coletados dados dessa população antes e após o uso de fremanezumabe. É relevante destacar que essas características básicas da população espelham também as características dos brasileiros que sofrem de enxaqueca.

1.1.2. Contexto e local

No estudo de McAllister et al os dados foram extraídos de setembro de 2018 a junho de 2020 do componente Centro-Oeste do EMRClaims+®, um banco de dados integrado de serviços de saúde contendo mais de 20 milhões de registros médicos de sinistros de seguradoras estadunidenses, sinistros do Medicare e registros médicos eletrônicos regionais.

Considerando as devidas ressalvas, foi projetado que os dados de utilização de recursos de saúde, incluindo idas ao pronto-socorro, hospitalizações e consultas médicas ambulatoriais, e os dados clínicos, tais como a melhora na intensidade das enxaquecas, a redução do número de episódios de dor e a qualidade de vida, sejam aplicados ao contexto do mercado de saúde privado brasileiro em 2024

1.1.3. Perspectiva da análise

A perspectiva de análise é a do pagador do sistema privado – operadoras de saúde, seguradoras.

1.1.4. Alternativas comparadas

Primordialmente, a análise centra-se na comparação da redução do número de episódios de enxaqueca e na utilização de recursos de saúde pelos mesmos pacientes, antes e após o início da profilaxia para enxaqueca com fremanezumabe.

1.1.5. Horizonte temporal

O horizonte temporal estudado foi de cinco anos. A duração do ciclo do modelo é de um mês.

1.1.6. Taxa de desconto

Foi aplicada a mesma taxa de desconto para os resultados econômicos e para os clínicos, 5%.

1.1.7. Desfechos de saúde utilizados para o modelo

A utilização de recursos de saúde foi medida através da média mensal de procedimentos de saúde, incluindo idas ao pronto-socorro, consultas ambulatoriais e hospitalizações. Mensurou-se a quantidade de enxaquecas e a intensidade delas que os pacientes sofriam antes e após a profilaxia.

1.1.8. Medidas de efetividade

A efetividade foi mensurada por duas métricas distintas. A primeira métrica considerou o total mensal de procedimentos que utilizam recursos de saúde, incluindo visitas ao pronto-socorro, consultas ambulatoriais e hospitalizações mensais, tanto antes quanto depois da profilaxia com fremanezumabe. A segunda métrica avaliou o número de episódios de enxaqueca observados sem o uso de profilaxia e com a aplicação da profilaxia utilizando fremanezumabe.

1.1.9. Estimativa de recursos despendidos e de custos

Foi utilizada a ferramenta D-TISS, um painel disponibilizado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), para consultar dados recebidos por meio do Padrão TISS (Padrão de Troca de Informações da Saúde Suplementar). Essa ferramenta foi essencial para popular o modelo com dados específicos, como o custo de idas ao Pronto-Socorro e o custo de consultas médicas. Para determinar o custo das internações hospitalares, foi utilizado um estudo de microcusteio realizado pela Teva.

A tabela abaixo mostra os custos utilizados no estudo:

Tabela 1

Custo fremanezumabe mensal	1.940,79
Custo da Hospitalização sem fremanezumabe	6.575,00
Custo da ida ao Pronto-socorro sem fremanezumabe	88,80
Custo da consulta sem fremanezumabe	95,84
Custo da Hospitalização com fremanezumabe	6.575,00
Custo da ida ao Pronto-socorro com fremanezumabe	88,80
Custo da consulta com fremanezumabe	95,84

1.1.11. Limiar de custo-efetividade

As Diretrizes Metodológicas de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicada pelo Ministério da Saúde, recomenda que os estudos econômicos apresentados incluam o valor de uma a três vezes o produto interno bruto per capita do país por unidade de resultado, sendo que um pib per capta considerado como idela para tecnologias não raras.

Considerando que o produto interno bruto per capita (PIB per capita), corresponde a R\$ 50.193,72 no ano 2023, um procedimento ou tecnologia em saúde com custo incremental menor que R\$ 50.193,72 pode ser considerado “custo efetivo” para a realidade brasileira.

1.1.12. Método de modelagem

Foi desenvolvida uma árvore de decisão para monitorar o curso da enxaqueca crônica, fundamentada nos dias mensais de dor de cabeça (MHDs). Para isso, foi empregado um estudo de coorte retrospectivo e observacional, que investigou a utilização de recursos de saúde por pacientes com enxaqueca antes e depois de receber fremanezumabe como tratamento profilático. O primeiro braço simula um período de 60 meses de pacientes com enxaqueca crônica e sem receberem tratamento profilático. O segundo braço simula um período de 60 meses em que os pacientes estão recebendo profilaxia com fremanezumabe sem interrupção. A eficácia clínica demonstrada no

estudo principal por dezoito meses de administração contínua de fremanezumabe, e neste modelo foram assumidas por esse período de tempo mais longo. (sessenta meses). Durante toda a simulação, foram registrados eventos como visitas ao pronto-socorro, hospitalizações e consultas médicas independentes do motivo específico. Adicionalmente, a frequência mensal das crises de enxaqueca, a intensidade dessas crises e a proporção de pacientes que apresentaram melhora significativa foram cuidadosamente documentadas. O modelo adotado possui um ciclo de duração de um mês.

O modelo atribui ao paciente com enxaqueca crônica um dos seis estados de saúde com base MHDs e a partir disso se atribui uma utilidade correspondente.

1.1.13. Pressupostos do modelo

Os principais pressupostos do modelo são:

- 1- A utilização de recursos de saúde no Brasil é similar àquela reportada no estudo de base;
- 2- Os custos médios dos recursos de saúde utilizados são representados pelos valores na tabela D-TISS;
- 3- Apesar de no estudo de modelagem mais recente comparando várias drogas para a profilaxia da enxaqueca considerar que o paciente sem tratamento profilático não apresenta melhora²¹, permitimos haver melhora em 1% dos pacientes podendo variar para no máximo 2,5%.
- 4- Os benefícios clínicos do uso profilático dessa tecnologia foram estendidos por mais 42 meses após o período de 18 meses, durante o qual já havíamos estabelecido a eficácia clínica do estudo.

1.1.14. Métodos analíticos de apoio

A análise de sensibilidade é uma forma de analisar o impacto da incerteza sobre uma análise econômica, e é realizada com base na modificação de parâmetros clínicos e econômicos básicos no modelo para testar a estabilidade das conclusões da análise em relação à variação dos parâmetros.

A variação de cada parâmetro depende da variação nos dados obtidos das várias fontes. Se a estratégia em estudo permanecer estável ao longo da variação de valores

plausíveis para um dado parâmetro, então o resultado do modelo é insensível à variação daquele parâmetro.

1.1.14.1. Análise de sensibilidade univariada

A análise de sensibilidade univariada consiste na variação de um parâmetro por vez. A **Tabela 2** apresenta os parâmetros variados, suas respectivas faixas de variação e as referências utilizadas como base.

Tabela 2. Parâmetros variados na análise univariável

Parâmetro	Valor médio	Mínimo	Máximo
Hospitalizações sem fremanezumabe (por mês)	0,210	0,1785	0,2415
Pronto-socorro sem fremanezumabe (por mês)	0,720	0,6120	0,8280
Consultas sem fremanezumabe (por mês)	1,040	0,8840	1,1960
Hospitalizações com fremanezumabe (por mês)	0,160	0,1360	0,1840
Pronto-socorro com fremanezumabe (por mês)	0,540	0,4590	0,6210
Consultas com fremanezumabe (por mês)	0,810	0,6885	0,9315
Taxa de desconto (mensal)	0,00427	0,0036	0,0049
Custo fremanezumabe mensal	2432,03	2067,23	2796,83
Custo da Hospitalização sem fremanezumabe	3193,00	2714,05	3671,95
Custo da ida ao Pronto-socorro sem fremanezumabe	88,80	75,48	102,12
Custo da consulta sem fremanezumabe	95,84	81,46	110,22
Custo da Hospitalização com fremanezumabe	3193,00	2714,05	3671,95
Custo da ida ao Pronto-socorro com fremanezumabe	88,80	75,48	102,12
Custo da consulta com fremanezumabe	95,84	81,46	110,22
Melhora pré fremanezumabe (sem tratamento profilático)	0,010	0,0085	0,0250
Melhora com fremanezumabe (com tratamento profilático)	0,840	0,7140	0,9660
Frequência de enxaqueca (sem tratamento profilático)	22,240	18,9040	25,5760
Frequência de enxaqueca (com tratamento profilático)	8,240	7,0040	9,4760

1.1.14.2. Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística consiste na variação de múltiplos parâmetros, realizada neste modelo por meio de uma simulação de Monte Carlo de mil interações. Todos os parâmetros do modelo são variados simultaneamente. Os parâmetros modificados nessa análise estão descritos na

Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros variados na análise probabilística

Parâmetro	Valor médio	Mínimo	Máximo	Distribuição
Hospitalizações sem fremanezumabe (por mês)	0,210	0,1785	0,2415	Gama
Pronto-socorro sem fremanezumabe (por mês)	0,720	0,6120	0,8280	Gama
Consultas sem fremanezumabe (por mês)	1,040	0,8840	1,1960	Gama
Hospitalizações com fremanezumabe (por mês)	0,160	0,1360	0,1840	Gama
Pronto-socorro com fremanezumabe (por mês)	0,540	0,4590	0,6210	Gama
Consultas com fremanezumabe (por mês)	0,810	0,6885	0,9315	Gama
Taxa de desconto (mensal)	0,00427	0,0036	0,0049	Beta
Custo fremanezumabe mensal	2432,03	2067,23	2796,83	Log-normal
Custo da Hospitalização sem fremanezumabe	3193,00	2714,05	3671,95	Log-normal
Custo da ida ao Pronto-socorro sem fremanezumabe	88,80	75,48	102,12	Log-normal
Custo da consulta sem fremanezumabe	95,84	81,46	110,22	Log-normal
Custo da Hospitalização com fremanezumabe	3193,00	2714,05	3671,95	Log-normal
Custo da ida ao Pronto-socorro com fremanezumabe	88,80	75,48	102,12	Log-normal

Custo da consulta com fremanezumabe	95,84	81,46	110,22	Log-normal
Melhora pré fremanezumabe (sem tratamento profilático)	0,010	0,0085	0,0250	Gama
Melhora com fremanezumabe (com tratamento profilático)	0,840	0,7140	0,9660	Gama
Frequência de enxaqueca (sem tratamento profilático)	22,240	18,9040	25,5760	Gama
Frequência de enxaqueca (com tratamento profilático)	8,240	7,0040	9,4760	Gama

2. Resultados

2.1 Caso base

Segundo o modelo desenvolvido, os resultados determinísticos indicam que a utilização do fremanezumabe como droga profilática para crises de enxaqueca, em comparação à ausência de terapia preventiva, resulta na realização de 24 procedimentos a menos por paciente, evitando 697 episódios de cefaleia por paciente. (**Tabela 2**).



Tabela 2. Resultados do caso base – determinístico

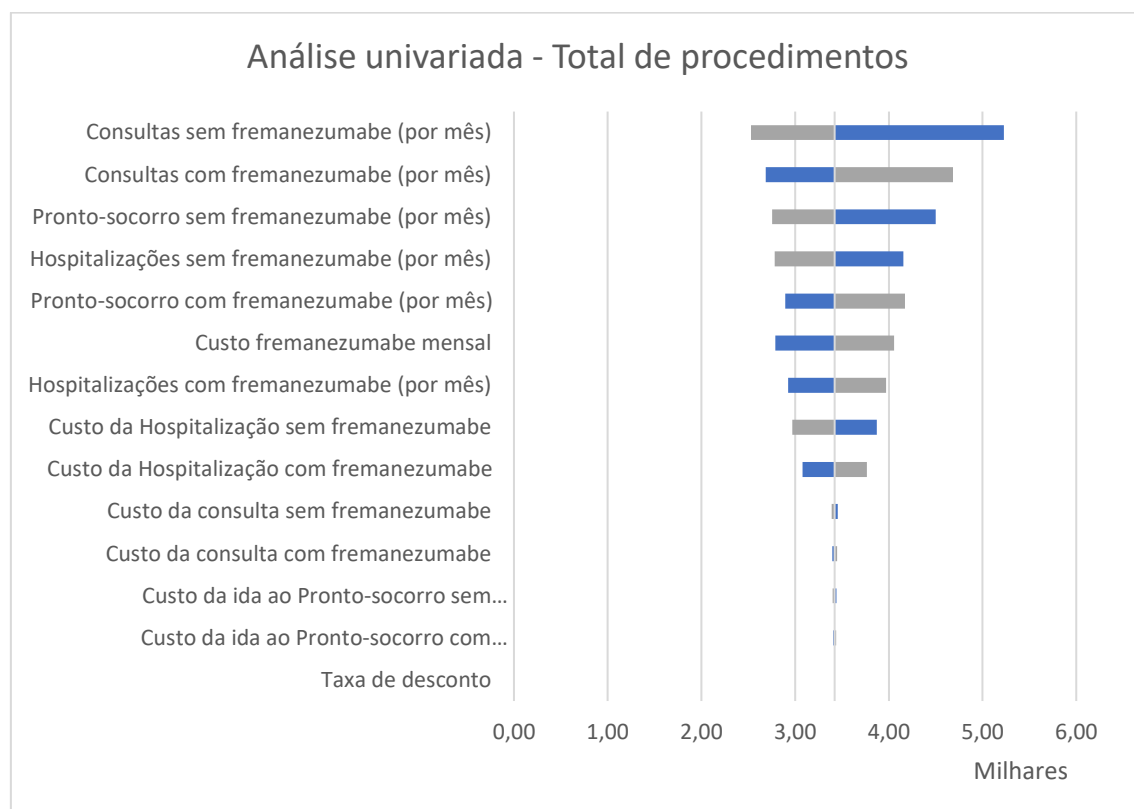
RESULTADO DETERMINÍSTICO						
	Hospitalizações	PS	Ambulatório	Total Procedimentos	Número de enxaquecas	Custo total
Sem fremanezumabe	11	38	55	105	1.334	R\$ 82.057,75
Com fremanezumabe	8	29	43	80	494	R\$ 165.691,09
Procedimentos/ Custos evitados	2,65669	9,56409	12,22078	24	697	R\$ 83.633,34
Custo efetividade				R\$ 3.421,77	R\$ 119,96	

2.2. Análise de Sensibilidade Univariada

2.2.1. Total de procedimentos

O parâmetro que mais alterou o resultado da custo-efetividade por total de procedimentos foi o número de consultas quando o paciente não fazia profilaxia da enxaqueca.

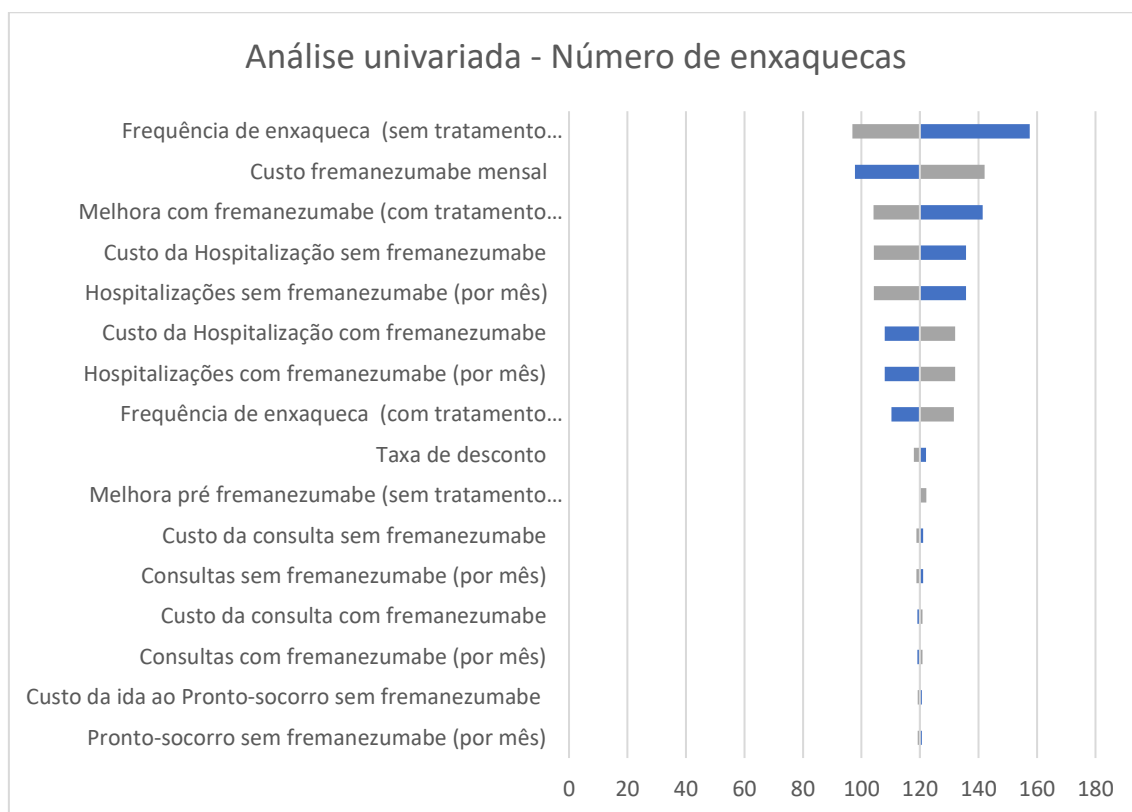
Figura 1. Análise de sensibilidade univariada do desfecho total de procedimentos



2.2.2. Número de enxaquecas

O parâmetro que mais alterou o resultado da custo-efetividade por número de enxaquecas foi a frequência de enxaquecas quando o paciente não fazia profilaxia da enxaqueca.

Figura 2. Análise de sensibilidade univariada do desfecho de número de enxaquecas

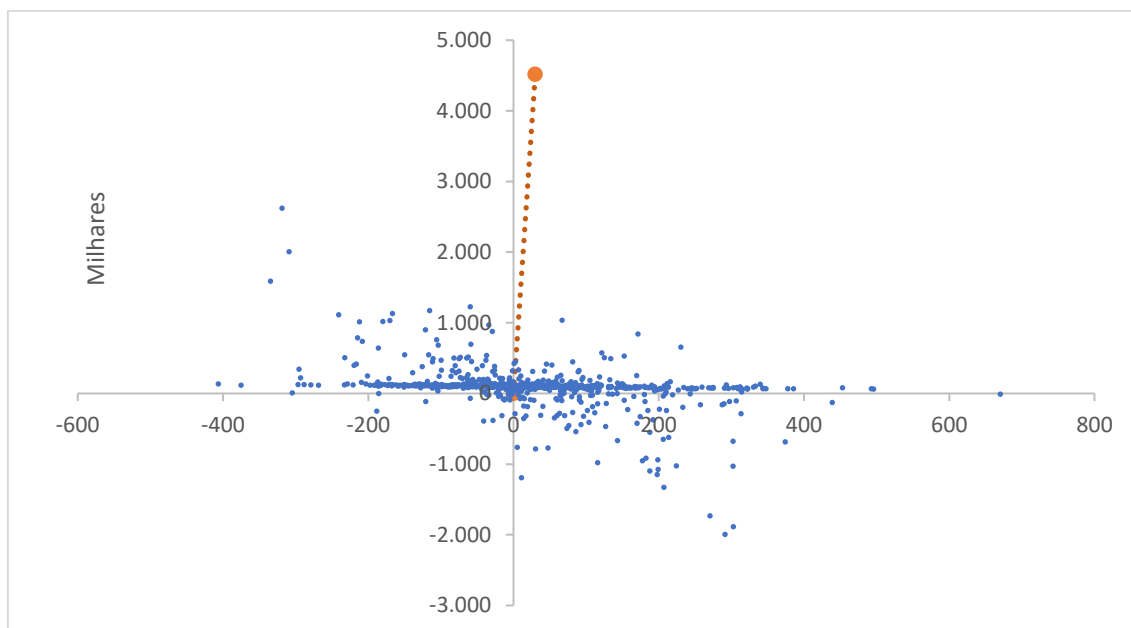


2.3. Análise de sensibilidade probabilística

2.3.1. Total de procedimentos

A análise de sensibilidade probabilística revelou que 46,90% das interações encontram-se no primeiro quadrante, sendo que 67,9% estão abaixo de 1 PIB/capita (**Figura 3**). A custo efetividade por procedimento evitado é R\$ 2.160,57 após 1.000 interações.

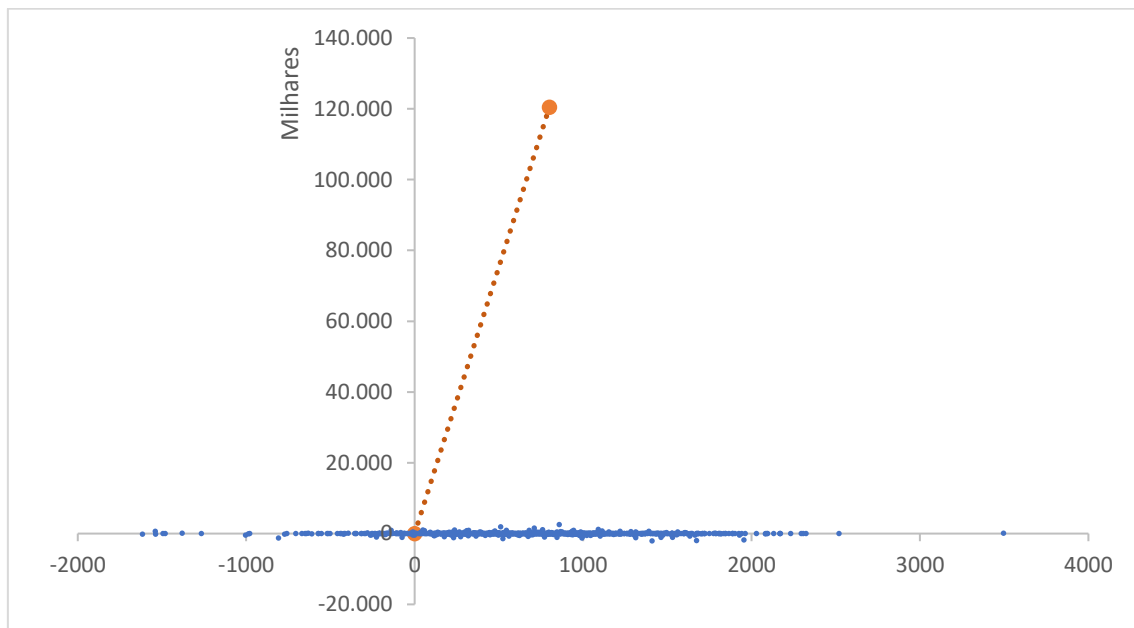
Figura 3. Custo-efetividade por total de procedimentos



2.3.2. Número de enxaquecas

Ao realizar a análise de sensibilidade probabilística, observa-se que 81% das interações se situam no primeiro quadrante, indicando uma alta custo-efetividade. Todas as interações demonstram resultados altamente favoráveis, posicionando-se abaixo de 1 PIB per capita. A análise revelou que o custo-efetividade para evitar uma enxaqueca é de R\$ 86,98, conforme demonstrado após a realização de 1.000 interações (**Figura 4**).

Figura 4. Custo-efetividade por número de enxaquecas evitadas



3. Discussão

Este modelo demonstrou que o fremanezumabe pode prevenir, eficazmente, enxaquecas. O tratamento com fremanezumabe melhorou a frequência e intensidade das dores de cabeça relatadas pelos pacientes e reduzir o consumo e os custos associados a visitas ao pronto-socorro, consultas ambulatoriais e internações hospitalares. Neste modelo, 90% dos pacientes apresentaram uma diminuição dos sintomas de cefaleia após o início da medicação. O tratamento com fremanezumabe reduziu a frequência de enxaqueca em 63%. Estes dados apoiam o potencial do fremanezumabe para reduzir a incapacidade relacionada com a enxaqueca, que atualmente é a principal causa de incapacidade em pessoas entre os 15 e os 49 anos.^{6,24} Além disso, no âmbito do próprio modelo, pudemos mostrar a melhora na qualidade de

vida destes pacientes o que, provavelmente, é fruto da redução da incapacidade causada pela enxaqueca.

A terapia profilática com fremanezumabe resultou em reduções significativas na utilização de recursos da saúde. Houve uma queda substancial no número médio de consultas no pronto socorro (25%) e ambulatoriais (22%) em comparação com aqueles que não fizeram profilaxia. Isto se acompanhou da redução, na mesma proporção, das despesas médicas com urgências e consultas ambulatoriais. A média de internações hospitalares e seus os custos mensais também caíram (24%). Os decisores das políticas e os pagadores consideram as reduções na utilização de recursos da saúde ao tomarem decisões de reembolso e cobertura farmacêutica.

Este modelo distingue-se por considerar simultaneamente os resultados clínicos, a utilização de recursos de saúde e despesas associadas, ao contrário de pesquisas anteriores que se limitaram analisar cada um desses itens isoladamente.²³

A utilização de um estudo que analisou uma ampla base de dados provenientes do mundo real, demonstrando a eficácia do fremanezumabe em um período de tempo recente, confere maior consistência aos resultados. Tal abordagem assegura a produção de relatórios imparciais e atenua potenciais vieses de seleção, mesmo considerando que os dados sejam oriundos de fontes internacionais.

4. Conclusão

O modelo desenvolvido evidenciou que a terapia profilática com fremanezumabe resultou em uma redução significativa tanto na frequência quanto na intensidade das enxaquecas. Além disso, observou-se uma diminuição na utilização de recursos de saúde, assim como uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes que sofrem com enxaqueca.

Os resultados do modelo demonstraram que o fremanezumabe é uma alternativa custo-efetiva. A redução das crises de enxaqueca resultou em diminuições significativas nas despesas com hospitalização, pronto-socorro e consultas.

Tais resultados deste modelo podem apoiar a tomada de decisões clínicas e auxiliar na formulação de políticas de cobertura de medicamentos, para beneficiários de planos de saúde do sistema privado brasileiro.

Referências

1. Yeh WZ, Blizzard L, Taylor BV. What is the actual prevalence of migraine? *Brain Behav.* 2018;8(6):e00950. doi:10.1002/brb3.950
2. Queiroz L, Peres M, Piovesan E, et al. A Nationwide Population-Based Study of Migraine in Brazil. *Cephalalgia.* 2009;29(6):642-649. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01782.x
3. Queiroz LP, Silva Junior AA. The Prevalence and Impact of Headache in Brazil. *Headache J Head Face Pain.* 2015;55(S1):32-38. doi:10.1111/head.12511
4. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, et al. Sex Differences in the Prevalence, Symptoms, and Associated Features of Migraine, Probable Migraine and Other Severe Headache: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache J Head Face Pain.* 2013;53(8):1278-1299. doi:10.1111/head.12150
5. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine. *Neurol Clin.* 2019;37(4):631-649. doi:10.1016/j.ncl.2019.06.001
6. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain.* 2018;19(1):17. doi:10.1186/s10194-018-0846-2
7. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet.* 2017;390(10100):1211-1259. doi:10.1016/S0140-6736(17)32154-2
8. Doane MJ, Gupta S, Vo P, Laflamme AK, Fang J. Associations Between Headache-Free Days and Patient-Reported Outcomes Among Migraine Patients: A Cross-Sectional Analysis of Survey Data in Europe. *Pain Ther.* 2019;8(2):203-216. doi:10.1007/s40122-019-0133-1
9. Natoli J, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia.* 2010;30(5):599-609. doi:10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x
10. Clouse JC, Osterhaus JT. Healthcare Resource Use and Costs Associated with Migraine in a Managed Healthcare Setting. McGhan WF, Bootman JL, Townsend RJ, eds. *Ann Pharmacother.* 1994;28(5):659-664. doi:10.1177/106002809402800518
11. Khalil M, Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Greenwood F, Hoffmann J, Goadsby PJ. Erenumab in chronic migraine: Experience from a UK tertiary centre and comparison with other real-world evidence. *Eur J Neurol.* 2022;29(8):2473-2480. doi:10.1111/ene.15364
12. Buse DC, Rupnow MFT, Lipton RB. Assessing and Managing All Aspects of Migraine: Migraine Attacks, Migraine-Related Functional Impairment, Common Comorbidities, and Quality of Life. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(5):422-435. doi:10.1016/S0025-6196(11)60561-2
13. Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: A systematic review. *Cephalalgia.* 2011;31(7):837-850. doi:10.1177/0333102411398400
14. Mennini FS, Gitto L, Martelletti P. Improving care through health economics analyses: cost of illness and headache. *J Headache Pain.* 2008;9(4):199-206. doi:10.1007/s10194-008-0051-9
15. Vos T, Allen C, Arora M, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* 2016;388(10053):1545-1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6
16. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol.* 2012;19(5):703-711. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x
17. Seddik AH, Branner JC, Ostwald DA, Schramm SH, Bierbaum M, Katsarava Z. The socioeconomic burden of migraine: An evaluation of productivity losses due to migraine headaches based on a population study in Germany. *Cephalalgia.* 2020;40(14):1551-1560. doi:10.1177/0333102420944842
- 18.

https://servicos.capesesp.com.br/campanhas/Banners_Presidencia/2019/Poster_1920_x_

1080 IMPACTO%20ECONÔMICO%20DA%20ENXAQUECA%20NA%20SAÚDE%20SUP
LEMĒNTAR.pdf.

19. Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1010-1022. doi:10.1016/S1474-4422(15)00198-2
20. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2113-2122. doi:10.1056/NEJMoa1709038
21. Mistry H, Naghdi S, Underwood M, Duncan C, Madan J, Matharu M. Competing treatments for migraine: a headache for decision-makers. *J Headache Pain.* 2023;24(1):162. doi:10.1186/s10194-023-01686-y
22. Seddik AH, Schiener C, Ostwald DA, Schramm S, Huels J, Katsarava Z. Social Impact of Prophylactic Migraine Treatments in Germany: A State-Transition and Open Cohort Approach. *Value Health.* 2021;24(10):1446-1453. doi:10.1016/j.jval.2021.04.1281
23. McAllister P, Lamerato L, Krasenbaum LJ, et al. Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States. *J Headache Pain.* 2021;22(1):156. doi:10.1186/s10194-021-01358-9
24. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(19):1999. doi:10.1001/jama.2018.4853