



**Análise de avaliação econômica em saúde (AES)**

**Análise de custo-efetividade de PASURTA® (erenumabe) para o tratamento profilático da enxaqueca em pacientes adultos.**

## CONTEÚDO

1.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA – ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	3
1.1	Caracterização do problema.....	3
1.2	População-alvo.....	4
1.3	Tipo de análise.....	4
1.4	Descrição da intervenção e comparador .....	4
1.5	Perspectiva do estudo.....	6
1.6	Estrutura do modelo .....	6
1.6.1	Período de avaliação da resposta.....	6
1.6.2	Período de pós-avaliação .....	7
1.7	Horizonte temporal .....	8
1.8	Taxa de desconto anual .....	8
1.9	Parâmetros clínicos utilizados no modelo.....	8
1.9.1	Características basais da população .....	9
1.9.2	Mudanças nos dias de enxaqueca ao mês durante o período de avaliação	13
1.9.3	Avaliação da resposta na semana 12.....	17
1.9.4	Eficácia de longo prazo.....	17
1.9.5	Descontinuação.....	18
1.9.6	Mortalidade .....	19
1.9.7	Eventos adversos .....	19
1.10	Quantificação e custeio dos recursos.....	20
1.10.1	Custos unitários e utilização de recursos de erenumabe e tratamento padrão	20
1.10.2	Custo unitário e utilização de recursos associados com o estado de saúde	21
1.11	Análise de sensibilidade .....	26
1.12	Resultados do caso base .....	27
1.12.1	Resultados de efetividade .....	27
1.12.2	Resultados de custo-efetividade .....	32
1.13	Resultados da análise de sensibilidade .....	34
1.14	Conclusão .....	34
2.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	35

## 1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA – ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

### 1.1 Caracterização do problema

Erenumabe obteve registro de produto pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no dia 25 de março de 2019 para profilaxia da enxaqueca em pacientes adultos com  $\geq 4$  dias de enxaqueca ao mês. Esta submissão endereça o problema de pacientes com  $\geq 4$  dias de enxaqueca ao mês que apresentam  $\geq 2$  falhas terapêuticas prévias a tratamentos profiláticos. A restrição para pacientes que falharam a pelo menos 2 tratamentos profiláticos é relevante e apropriada dentro do contexto da prática clínica do sistema de saúde suplementar; não seria esperado que erenumabe fosse utilizado em pacientes *naïve* devido ao baixo custo dos tratamentos profiláticos orais aprovados no Brasil. Sendo assim, apresentou-se como população alvo pacientes que apresentam falta de opções terapêuticas e altas necessidades médicas não atendidas.

O erenumabe é hoje o único medicamento biológico antagonista do receptor da CGRP para o tratamento profilático da enxaqueca aprovado pela ANVISA e em comercialização no Brasil. Com base na revisão da literatura disponível, apresentada no Bloco VI – Evidências Científicas desta submissão, erenumabe demonstrou eficácia superior ao placebo no desfecho primário dos estudos, redução dos dias de enxaqueca ao mês, e em todos os desfechos secundários avaliados [Dodick et al., 2018; Goadsby et al., 2017; Reuter et al., 2018; Tepper et al., 2017]. Erenumabe tem o potencial de beneficiar os pacientes adultos com  $\geq 4$  dias de enxaqueca ao mês com rápido início de ação nas primeiras semanas [Schwedt et al., 2018] e com demonstração de eficácia para a população com falha prévia a tratamentos profiláticos [Goadsby et al., 2019; Tepper et al., 2019].

Na ausência de medicamentos/procedimentos para o tratamento profilático da enxaqueca no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), e levando em conta a falta de opções terapêuticas para pacientes que já falharam a no mínimo 2 tratamentos profiláticos, definiu-se como comparador mais relevante para a análise o tratamento padrão, definido como tratamento continuado com medicação aguda e utilização de recursos em saúde em linha com a frequência de dias de enxaqueca ao mês apresentado pelo paciente.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi estimar a relação de custo por resposta (dias de enxaqueca evitados) de erenumabe versus tratamento padrão para o tratamento da enxaqueca em pacientes adultos.

## 1.2 População-alvo

A população-alvo considerada para esta submissão foi pacientes adultos com enxaqueca, com idade acima de 18 anos que falharam a  $\geq 2$  tratamentos profiláticos, refletindo o posicionamento esperado na prática clínica brasileira, o qual está em linha com as diretrizes internacionais da *American Headache Society* (2019) e da *European Headache Federation* [Sacco et al., 2019], que preconizam o uso de tratamento profilático com anticorpos monoclonais anti-CGRP na falha de  $\geq 2$  tratamentos profiláticos.

Esta submissão apresenta, no caso base, uma análise que considera a população de pacientes com  $\geq 4$  dias de enxaqueca ao mês. Além da população total (pacientes com enxaqueca crônica e episódica), os resultados estão apresentados separadamente para pacientes apresentando enxaqueca crônica ( $\geq 15$  dias de cefaleia ao mês dos quais  $\geq 8$  são com características de enxaqueca) e enxaqueca episódica (4-14 dias de cefaleias ao mês).

As populações de pacientes consideradas na análise do caso base são resumidas na Tabela 1.

**Tabela 1. Populações de pacientes consideradas nesta análise.**

	População total	População de enxaqueca crônica	População de enxaqueca episódica
População de pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 4</math> dias de enxaqueca ao mês</li> <li>Falha a <math>\geq 2</math> tratamentos profiláticos</li> <li>Doses de erenumabe de 70 mg e 140 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 15</math> dias de cefaleia ao mês</li> <li><math>\geq 8</math> dias de enxaqueca ao mês</li> <li>Falha a <math>\geq 2</math> tratamentos profiláticos</li> <li>Doses de erenumabe de 70 mg e 140 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>&lt; 15</math> dias de cefaleia ao mês</li> <li><math>\geq 4</math> a <math>&lt; 15</math> dias de enxaqueca ao mês</li> <li>Falha a <math>\geq 2</math> tratamentos profiláticos</li> <li>Doses de erenumabe de 70 mg e 140 mg</li> </ul>

## 1.3 Tipo de análise

Esta análise refere-se a uma avaliação de custo-efetividade, em que os resultados são expressos em custo incremental por dias de enxaqueca evitados.

## 1.4 Descrição da intervenção e comparador

### Erenumabe

A intervenção de interesse em todas as populações analisadas foi o erenumabe. Evidências para a efetividade clínica de erenumabe foram obtidas do Estudo 295 [Tepper et al., 2017] para a população de enxaqueca crônica e dos estudos STRIVE [Goadsby et al.,

2017], ARISE [Dodick et al., 2018] e LIBERTY [Reuter et al., 2018] para a população de enxaqueca episódica.

Erenumabe está disponível na dose de 70 mg, administrado por meio de uma ou duas injeções subcutâneas em intervalos de 4 semanas. A dose indicada de erenumabe é de 70 mg uma vez ao mês, no entanto, alguns pacientes podem se beneficiar de uma dose de 140 mg administrada mensalmente (bula de erenumabe). Ambas as doses foram avaliadas nos principais estudos clínicos, que forneceram dados de eficácia e segurança para o presente modelo, Estudo 295 (70 mg e 140 mg) [Tepper et al., 2017], STRIVE (70 mg e 140 mg) [Goadsby et al., 2017], ARISE (somente 70 mg) [Dodick et al., 2018] e LIBERTY (somente 140 mg) [Reuter et al., 2018].

Na ausência de experiência clínica de longo prazo com a população proposta, apresentou-se os resultados do caso base para ambas as doses, 70 mg e 140 mg. Erenumabe foi modelado para ser utilizado em combinação com tratamento padrão, definido como tratamento continuado com medicação aguda e utilização de recursos em linha com a frequência de dias de enxaqueca ao mês apresentada. Erenumabe em combinação com tratamento padrão como intervenção será referenciado apenas como erenumabe com o objetivo de simplificação.

### **Comparador**

Na ausência de medicamentos/procedimentos para o tratamento profilático da enxaqueca relacionado a um procedimento listado no ROL da ANS, e levando em conta a falta de opções terapêuticas para pacientes que falharam a no mínimo 2 tratamentos profiláticos, definiu-se como o tratamento padrão (medicação para tratamento agudo da enxaqueca) como o comparador mais relevante para erenumabe.

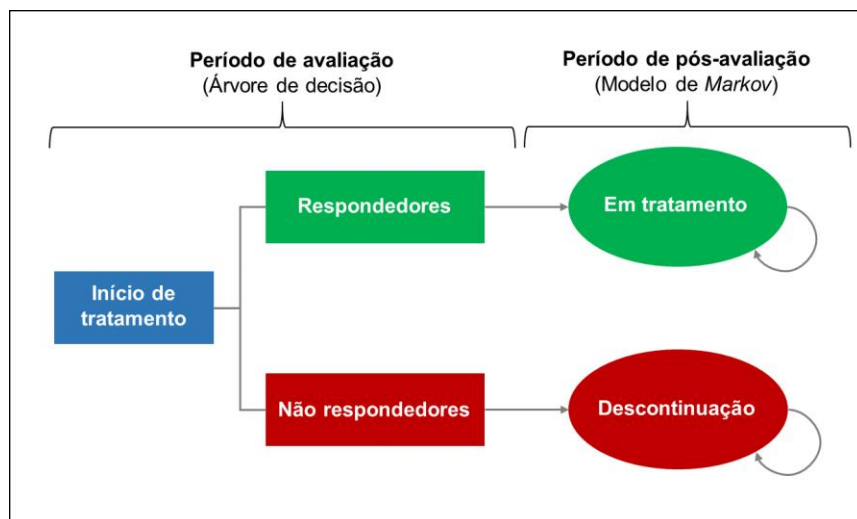
O tratamento padrão no modelo foi baseado nos braços de tratamento de placebo dos estudos 295 [Tepper et al., 2017], STRIVE [Goadsby et al., 2017], ARISE [Dodick et al., 2018] e LIBERTY [Reuter et al., 2018], onde os pacientes receberam administração subcutânea de placebo mais a prescrição de qualquer tratamento de suporte considerado necessário para prover um cuidado adequado ao paciente, significando que os braços de tratamento de placebo nos estudos podem ser considerados como um representante adequado para o tratamento padrão. Sendo assim, os estudos 295, STRIVE, ARISE e LIBERTY possuem comparação direta versus o comparador relevante para pacientes com enxaqueca para esta análise [Tepper et al., 2017; Goadsby et al., 2017; Dodick et al., 2018; Reuter et al., 2018].

## 1.5 Perspectiva do estudo

A perspectiva adotada para a avaliação econômica foi a do Sistema de Saúde Suplementar.

## 1.6 Estrutura do modelo

A presente avaliação econômica foi resultado da adaptação para o Brasil de um modelo econômico internacional desenvolvido em Microsoft® Excel [NICE, 2019]. O modelo possui uma estrutura de árvore de decisão e um modelo de Markov. A estrutura de árvore de decisão é utilizada para representar um período de avaliação de resposta ao tratamento no período de 12 semanas, onde, no final do período, a probabilidade de resposta de tratamento é avaliada com base na diferença observada dos dias de enxaqueca ao mês em relação ao *baseline*. O modelo de *Markov* é então utilizado de modo a representar o período de pós-avaliação, durante o qual respondedores e não respondedores seguem fluxos distintos, conforme apresentado na Figura 1. A estrutura do modelo foi baseada na premissa de que custos e desfechos possam ser estimados com base na frequência de dias de enxaqueca ao mês apresentados pelos pacientes para cada estado de saúde.



**Figura 1. Estrutura do modelo de custo-efetividade.**

### 1.6.1 Período de avaliação da resposta

O período de avaliação foi modelado com duração de 12 semanas para erenumabe e tratamento padrão. Este foi o período de tempo considerado clinicamente apropriado para observar uma mudança nos dias de enxaqueca ao mês [Tfelt-Hansen et al., 2012] e reflete o

período de avaliação de desfecho primário, isto é, redução dos dias de enxaqueca ao mês, dos estudos 295, ARISE e LIBERTY [Tepper et al., 2017; Dodick et al., 2018; Reuter et al., 2018]. O estudo STRIVE avaliou o desfecho primário entre as semanas 12 e 24 [Goadsby et al., 2017].

O modelo capturou a distribuição de frequências de dias de enxaqueca ao mês (0 a 28 dias de enxaqueca ao mês) apresentadas pela coorte de pacientes no período de *baseline* e ao final do período de avaliação. No final do período de avaliação, os pacientes são distribuídos entre os estados de saúde “respondedores e não respondedores”. O modelo aplica para cada estado de saúde uma nova distribuição de frequências de dias de enxaqueca ao mês.

Com o objetivo de definir a proporção de pacientes respondedores e não respondedores no modelo, foi necessário definir um critério de resposta (limiar de resposta), que foi definido como uma redução  $\geq 50\%$  nos dias de enxaqueca ao mês em relação ao *baseline*. Esta definição foi utilizada como desfecho primário no estudo LIBERTY [Reuter et al., 2018], e como desfecho secundário nos estudos 295, STRIVE e ARISE [Tepper et al., 2017; Goadsby et al., 2017; Dodick et al., 2018].

O estado de saúde ao final do período de avaliação não só determinou a subsequente distribuição de dias de enxaqueca ao mês, como também o estado em que os pacientes entram no modelo de *Markov*, que foi modelado para representar o período de pós-avaliação.

### 1.6.2 Período de pós-avaliação

O período de pós-avaliação foi representado por uma estrutura de modelo de Markov, com respondedores e não respondedores seguindo fluxos distintos, conforme Figura 1. A duração do ciclo empregada no modelo de *Markov* foi de 12 semanas, período de tempo considerado clinicamente adequado para observar uma mudança nos desfechos da enxaqueca [Tfelt-Hansen et al., 2012]. Isto permite que até 3 doses de erenumabe sejam administradas em intervalos de 4 semanas.

Pacientes que não atingem o limiar de resposta no final do período de avaliação (não respondedores) descontinuem o tratamento profilático e entram no estado de saúde “descontinuação”. O estado de saúde “descontinuação” assume que os pacientes receberão apenas tratamento padrão (isto é, apenas tratamento agudo) e que irão manter o benefício da resposta de dias de enxaqueca ao mês alcançado na semana 12 em relação ao *baseline*,

isto é, os pacientes não respondedores mantêm suas reduções inferiores a 50% apresentadas na semana 12 até o fim do horizonte temporal.

Respondedores migram para o estado de saúde “em tratamento” e assume-se que os pacientes mantêm a distribuição de dias de enxaqueca ao mês observados na semana 12 e continuam em tratamento com erenumabe nesse estado de saúde até uma possível descontinuação, caso contrário, os pacientes permanecem no estado de saúde até o fim do horizonte temporal.

### **1.7 Horizonte temporal**

O horizonte temporal adotado para o caso base foi de 35 anos (*lifetime*), com ciclos de 12 semanas. O horizonte temporal foi baseado na diferença da expectativa de vida média da população brasileira de 76 anos, no ano de 2017 [IBGE, 2018] e da idade média dos pacientes no modelo de 42,25 anos (Item 1.9.1). O horizonte de vida selecionado é suficientemente longo para capturar os custos e desfechos associados ao tratamento. A correção de meio de ciclo foi aplicada de modo a resolver o problema encontrado em modelos discretos de *Markov* pois assume-se que os pacientes irão migrar de um estado para o outro na metade do ciclo. Calculando a migração dessa maneira, o modelo evita que se os custos e benefícios sejam subestimados ou superestimados sistematicamente.

### **1.8 Taxa de desconto anual**

Adotou-se uma taxa de desconto para custos e benefícios de 5% ao ano no caso base, de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde [Brasil, 2014].

### **1.9 Parâmetros clínicos utilizados no modelo**

O presente modelo busca estimar a mudança da distribuição dos dias de enxaqueca ao mês de pacientes em tratamento profilático. Dias de enxaqueca evitados são então associados a utilização de recursos economizados. O modelo também estima a proporção de respondedores e não respondedores no final do período de avaliação com o objetivo de definir um critério de resposta de eficácia (limiar de resposta). Sendo assim, para cada população, o modelo estima uma distribuição de dias de enxaqueca ao mês no *baseline* (semana 0) e no final do período de avaliação (semana 12), onde a distribuição da semana



12 é então estimada para pacientes no estado de saúde “em tratamento (respondedores)” e no estado “descontinuação” (não respondedores).

Os parâmetros clínicos do modelo foram derivados dos subgrupos de pacientes que falharam a  $\geq 2$  tratamentos profiláticos nos estudos 295, STRIVE, ARISE e LIBERTY. Não foi possível agrupar os resultados de todos os estudos, pois o critério utilizado para definir a duração de uma crise de cefaleia diferiu entre os estudos 295, STRIVE, ARISE e LIBERTY. No entanto, o modelo empregou dados do Estudo 295 separadamente dos dados agrupados dos estudos STRIVE, ARISE e LIBERTY.

A análise da população total de enxaqueca foi realizada ponderando os desfechos clínicos (distribuição dos dias de enxaqueca ao mês e taxa de respondedores) da população de enxaqueca crônica e episódica, de acordo com a divisão esperada na prática clínica. Na população total, assumiu-se que pacientes crônicos compreendem 67% da população total e pacientes de enxaqueca episódica compreendem 33%, baseado em estudo retrospectivo de Turner e colaboradores (2007) com pacientes de enxaqueca episódica e crônica com falha prévia a tratamentos profiláticos.

Como discutido no item 1.2, além da população total, análises consideraram as populações de enxaqueca crônica e episódica separadamente. Parâmetros clínicos foram derivados dos subgrupos de pacientes do Estudo 295 para enxaqueca crônica, e dos dados agrupados dos estudos STRIVE, ARISE e LIBERTY para enxaqueca episódica. O agrupamento dos resultados foi realizado baseado na premissa de que os estudos são homogêneos, e de que os estudos coletaram amostras das mesmas populações, com a mesma frequência de dias de enxaqueca ao mês no *baseline*. Dados relacionados ao comparador da presente análise também foram coletados destes estudos, assumindo placebo como sendo representativo para o tratamento padrão.

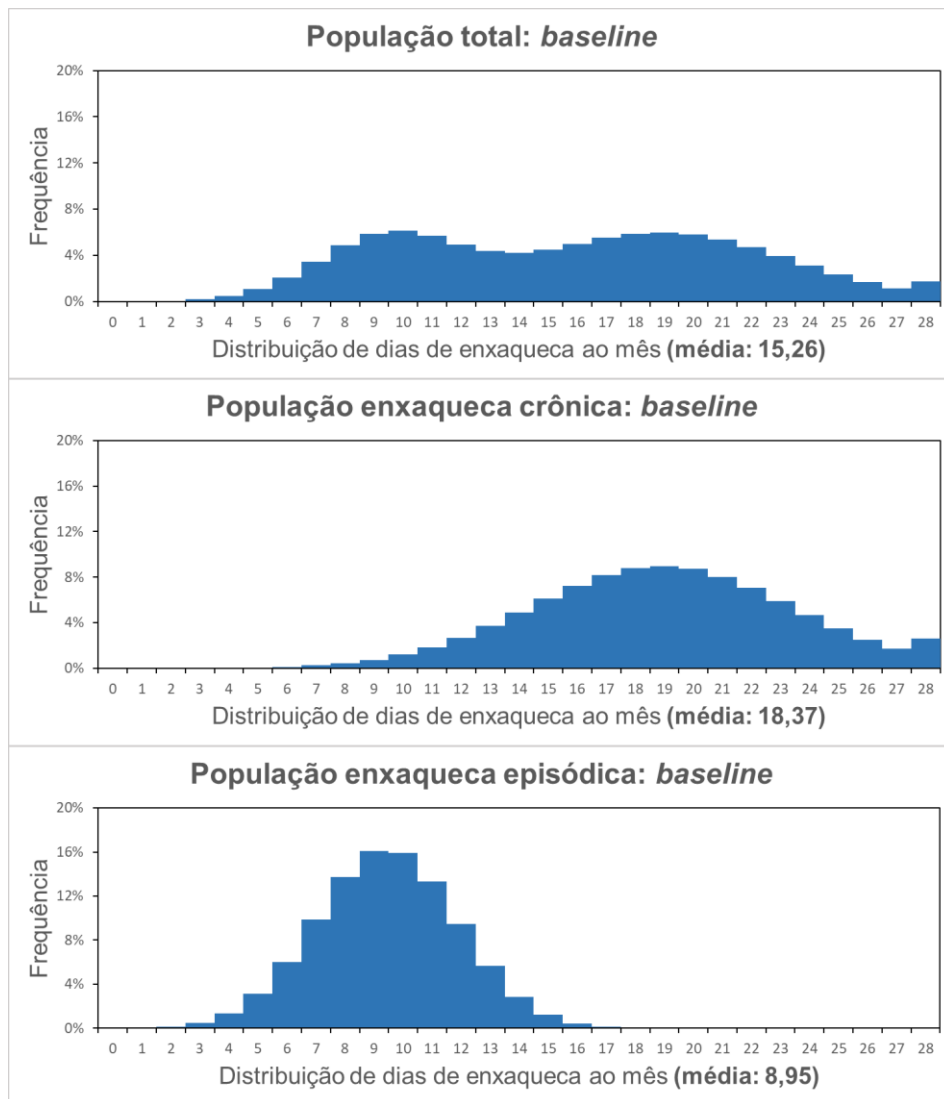
### **1.9.1 Características basais da população**

As características da população para entrada no modelo foram baseadas nas características da população e nos critérios de inclusão e exclusão dos ensaios clínicos randomizados de erenumabe: Estudo 295 [Tepper et al., 2017], STRIVE [Goadsby et al., 2017], ARISE [Dodick et al., 2018] e LIBERTY [Reuter et al., 2018], conforme Tabela 2.

**Tabela 2. Características dos pacientes no modelo.**

Parâmetro	Valor	Fonte e comparativo com a população brasileira
Idade média, em anos	42,25 anos	Média dos estudos 295, STRIVE, ARISE e LIBERTY [NICE, 2019]. Estudo de prevalência brasileira indicou uma idade média de 42,2 anos [Queiroz et al., 2009]
Porcentagem de mulheres	84,51%	Média do estudo 295, STRIVE, ARISE e LIBERTY [NICE, 2019]. Dados brasileiros do estudo <i>My Migraine Voice</i> demonstraram uma proporção de mulheres de 88% [Lopes et al., 2018]

O modelo também requereu que fosse especificada a distribuição dos dias de enxaqueca ao mês no *baseline*. A distribuição de dias de enxaqueca ao mês para a população total, de enxaqueca crônica e enxaqueca episódica são apresentadas na Figura 2, com os dados apresentados na Tabela 3. As distribuições do *baseline* refletem a distribuição agrupada de pacientes dos braços de erenumabe e placebo dos principais estudos clínicos de erenumabe (STRIVE, ARISE e LIBERTY para enxaqueca episódica e Estudo 295 para enxaqueca crônica). Cada braço de tratamento do modelo é então associado com a mesma distribuição de frequência de dias de enxaqueca ao mês do *baseline*, com a distribuição sendo específica para a população em análise, isto é, população com  $\geq 2$  falhas terapêuticas a tratamento profilático.



**Figura 2. Histograma da distribuição de dias de enxaqueca ao mês na população total, população de enxaqueca crônica e episódica para pacientes com  $\geq 2$  falhas prévias a tratamento profilático no *baseline*.**

**Tabela 3. Distribuição dos dias de enxaqueca ao mês para a população total, de enxaqueca crônica e enxaqueca episódica no *baseline*.**

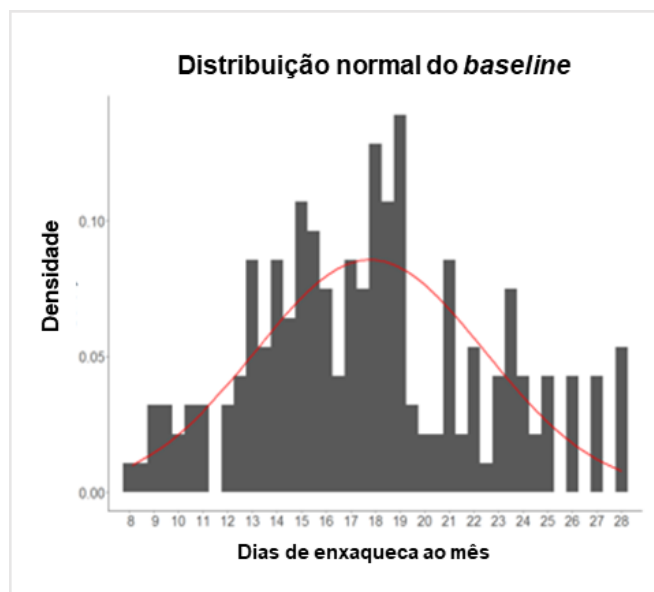
Dias de enxaqueca ao mês	População total	Enxaqueca crônica	Enxaqueca episódica
0	0%	0%	0%
1	0%	0%	0%
2	0%	0%	0%
3	0%	0%	0%
4	0%	0%	1%
5	1%	0%	3%
6	2%	0%	6%
7	3%	0%	10%
8	5%	0%	14%
9	6%	1%	16%
10	6%	1%	16%
11	6%	2%	13%
12	5%	3%	9%
13	4%	4%	6%
14	4%	5%	3%
15	4%	6%	1%
16	5%	7%	0%
17	6%	8%	0%
18	6%	9%	0%
19	6%	9%	0%
20	6%	9%	0%
21	5%	8%	0%
22	5%	7%	0%
23	4%	6%	0%
24	3%	5%	0%
25	2%	4%	0%
26	2%	3%	0%
27	1%	2%	0%
28	2%	3%	0%
<b>Média de dias de enxaqueca ao mês</b>	<b>15,26</b>	<b>18,37</b>	<b>8,95</b>

### 1.9.2 Mudanças nos dias de enxaqueca ao mês durante o período de avaliação

O modelo capturou a distribuição das frequências de dias de enxaqueca ao mês a nível do paciente a partir dos dados disponíveis dos quatro estudos de erenumabe (Estudo 295, STRIVE, ARISE e LIBERTY). A análise dos dados a nível do paciente permitiu capturar a proporção de pacientes apresentando frequências de 0-28 dias de enxaqueca ao mês, sendo possível a diferenciação por grupo de tratamento (erenumabe e placebo) e por períodos de tempo (semana 0 e 12). Para o presente modelo, a distribuição da frequência de dias de enxaqueca ao mês foi analisada para as categorias de pacientes e períodos de tempo apresentados abaixo, para ambos braços de tratamento de erenumabe e placebo. A análise foi realizada separadamente para a população de enxaqueca crônica e episódica. Os grupos de pacientes para quais foram possíveis calcular as distribuições de dias de enxaqueca ao mês foram:

- Todos os pacientes no *baseline*;
- Todos os pacientes na semana 12;
- Respondedores na semana 12 (respondedores classificados como aqueles que apresentaram uma redução nos dias de enxaqueca ao mês de  $\geq 50\%$  na semana 12 em relação ao *baseline*);
- Não respondedores na semana 12.

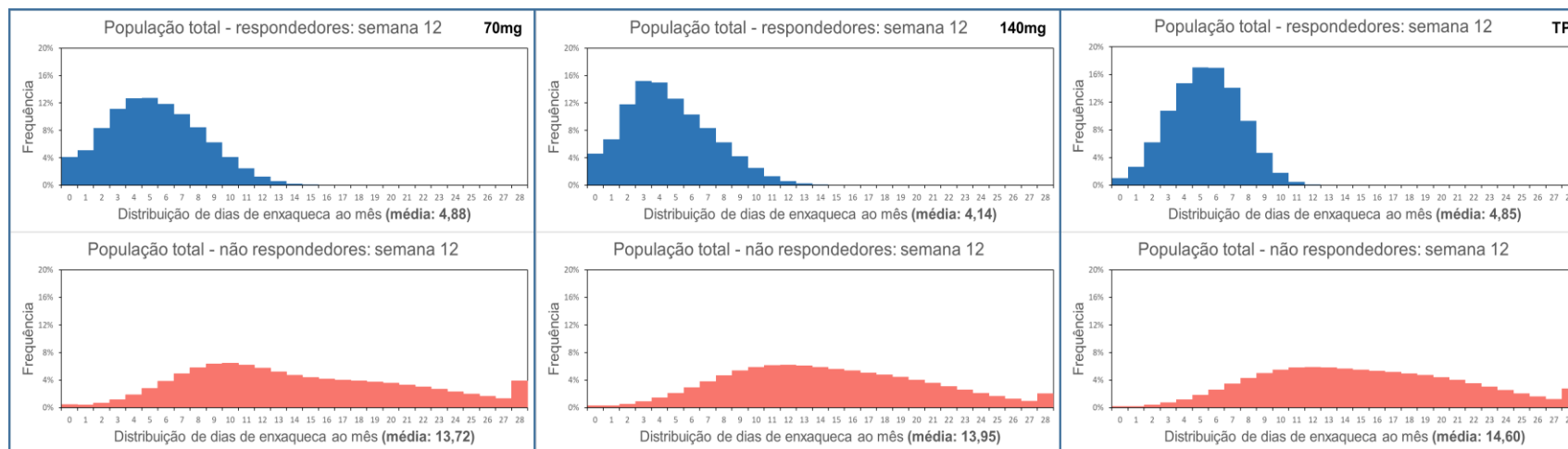
Uma análise exploratória dos dados foi conduzida de modo a caracterizar e resumir os dados obtidos a nível do paciente e fornecer variáveis necessárias para a análise estatística dos dados. O ajuste estatístico de distribuição normal dos dados foi explorado para modelar a proporção de pacientes associada a cada possível frequência de dias de enxaqueca ao mês. A Figura 3 apresenta um exemplo de ajuste estatístico de distribuição normal de dias de enxaqueca ao mês.



**Figura 3. Exemplo ilustrativo de ajuste estatístico do histograma para distribuição normal.**

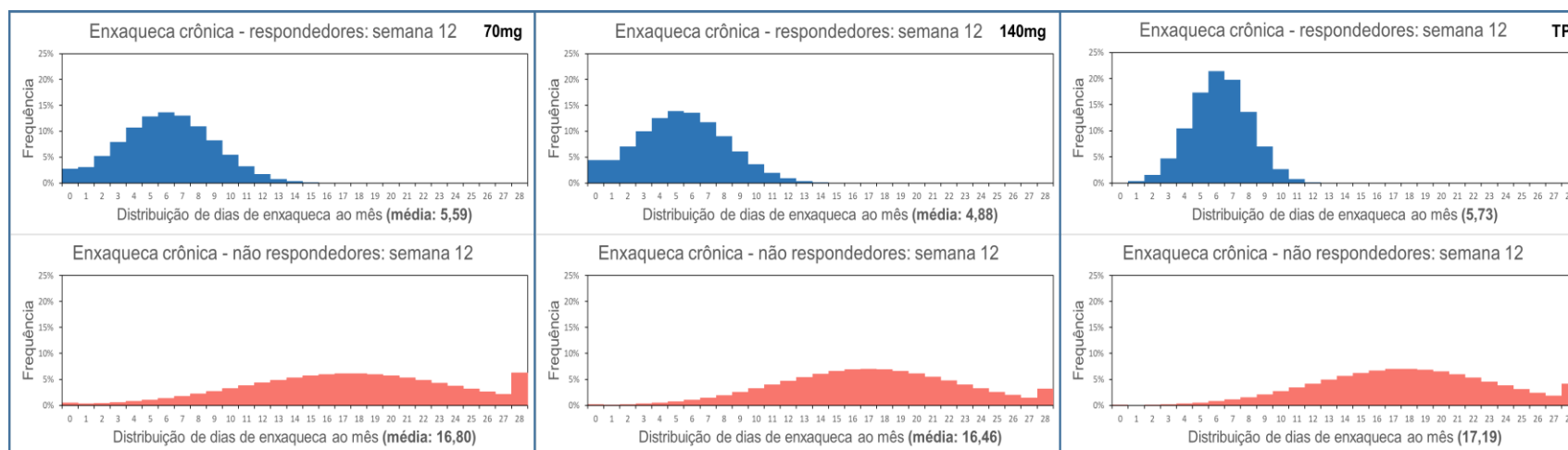
Os ajustes estatísticos de distribuição normal foram realizados separadamente a nível de dados do paciente para enxaqueca crônica (Estudo 295) e de dados agrupados para enxaqueca episódica (STRIVE, ARISE e LIBERTY). Para a análise do caso base na população total, a proporção de pacientes com uma determinada frequência de dias de enxaqueca ao mês foi ponderada com as distribuições estatísticas da população de enxaqueca crônica e episódica na proporção de 67% e 33%, respectivamente [Turner et al., 2007].

Os ajustes estatísticos resultaram na proporção estimada dos pacientes alocados em cada frequência de dias de enxaqueca ao mês (isto é, distribuição da coorte através das frequências de dias de enxaqueca ao mês). As distribuições de dias de enxaqueca ao mês para respondedores e não respondedores na semana 12 para a população total, população de enxaqueca crônica e enxaqueca episódica são apresentadas, respectivamente, nas Figuras 4, 5 e 6. A distribuição no *baseline* derivada destes ajustes está apresentada na Figura 2 e Tabela 3 do item 1.9.1 como característica inicial da população.



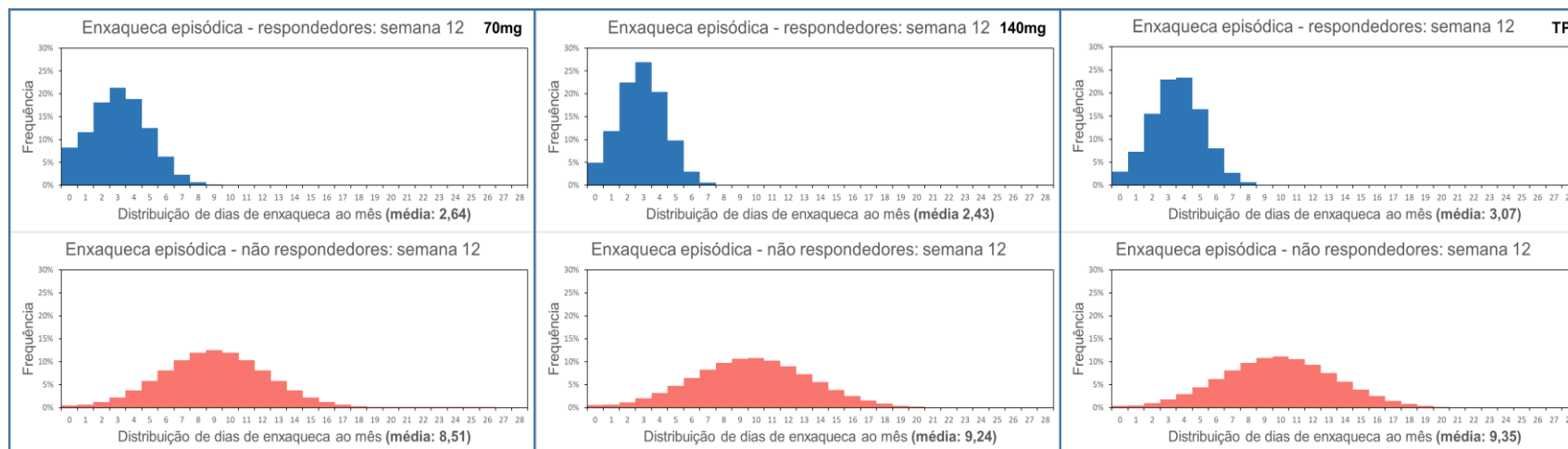
70 mg: erenumabe 70 mg; 140 mg: erenumabe 140 mg; TP: tratamento padrão.

**Figura 4. Histogramas de distribuição de dias de enxaqueca ao mês na população total (respondedores e não respondedores) na semana 12 para erenumabe 70 mg, erenumabe 140 mg e tratamento padrão.**



70 mg: erenumabe 70 mg; 140 mg: erenumabe 140 mg; TP: tratamento padrão.

**Figura 5. Histogramas de distribuição de dias de enxaqueca ao mês na população de enxaqueca crônica (respondedores e não respondedores) na semana 12 para erenumabe 70 mg, erenumabe 140 mg e tratamento padrão.**



70 mg: erenumabe 70 mg; 140 mg: erenumabe 140 mg; TP: tratamento padrão.

**Figura 6. Histogramas de distribuição de dias de enxaqueca ao mês na população de enxaqueca episódica (responderes e não responderes) na semana 12 para erenumabe 70 mg, erenumabe 140 mg e tratamento padrão.**



### 1.9.3 Avaliação da resposta na semana 12

Resposta foi definida como redução  $\geq 50\%$  nos dias de enxaqueca ao mês em relação ao *baseline*. As taxas de resposta para erenumabe e tratamento padrão foram extraídas diretamente da análise de dados dos ensaios clínicos do estudo 295 para enxaqueca crônica [Tepper et al., 2017] e dos dados agrupados dos estudos STRIVE, ARISE e LIBERTY para a população episódica [Goadsby et al., 2017; Dodick et al., 2018; Reuter et al., 2018]. As taxas de respondedores na população de enxaqueca crônica foram de 36% para erenumabe 70 mg, 42% para erenumabe 140 mg e 14% para placebo (refletindo o tratamento padrão). As taxas de respondedores na população de enxaqueca episódica foram 23% para erenumabe 70 mg, 37% para erenumabe 140 mg e 14% para placebo. O caso base da população total consistiu de uma proporção das distribuições de enxaqueca crônica (67%) e enxaqueca episódica (33%) [Turner et al., 2007]. Em todas as análises as taxas de resposta utilizadas foram referentes a uma população de pacientes com  $\geq 2$  falhas terapêuticas a tratamento profilático.

As probabilidades de resposta para cada tratamento para as populações de interesse estão apresentadas na Tabela 4.

**Tabela 4. Probabilidade de resposta para cada tratamento.**

Tratamento	Probabilidade de resposta	
	Enxaqueca crônica	Enxaqueca episódica
Erenumabe 70 mg	36%	23%
Erenumabe 140 mg	42%	37%
Tratamento padrão	14%	14%

### 1.9.4 Eficácia de longo prazo

Assumiu-se que os pacientes “em tratamento” mantiveram o número de dias de enxaqueca ao mês alcançados quando a resposta foi atingida, durante todo o período de pós-avaliação. Esta premissa é fundamentada por dados de um estudo em andamento de extensão aberta (*Open Label Extension* - OLE) de um estudo clínico de fase II de erenumabe em enxaqueca episódica [Ashina et al., 2017]. Dos 472 pacientes recrutados para as 12 semanas iniciais do estudo clínico randomizado, 383 continuaram na extensão aberta, recebendo erenumabe em uma dose de 70 mg por uma média de duração de 575 dias (intervalo: 28-822 dias). Na semana 64, pacientes alcançaram uma média de redução de dias

de enxaqueca ao mês de 5,0 (SD 4,2) a partir do *baseline* de 8,8 (SD 2,6), com 65% dos pacientes atingindo redução  $\geq 50\%$  em dias de enxaqueca ao mês em relação ao *baseline*. Os dados do estudo indicam que a redução na frequência dos dias de enxaqueca ao mês se mantém a longo prazo. Estes resultados foram associados com melhora nos escores HIT-6 e MSQ, que foram mantidos através da semana 64.

### 1.9.5 Descontinuação

O caso base do modelo de custo-efetividade capturou três formas de descontinuação:

- Descontinuação devido a não resposta no fim do período de avaliação;
- Descontinuação devido a eventos adversos durante o período de avaliação
- Descontinuação a longo prazo.

#### **Descontinuação por não resposta no período de avaliação**

Como apresentado no item 1.6.2, todos os pacientes não respondedores migram para o estado de descontinuação no final do período de avaliação, e assumiu-se que os pacientes continuam a receber somente tratamento padrão e mantêm a melhora apresentada dos dias de enxaqueca ao mês na semana 12 até o final do horizonte de tempo.

#### **Descontinuação devido a eventos adversos durante o período de avaliação**

Pacientes podem também descontinuar no modelo devido a eventos adversos específicos ao tratamento durante o período de avaliação. As probabilidades de descontinuação para erenumabe e tratamento padrão foram baseadas nos dados dos estudos clínicos 295, STRIVE, ARISE e LIBERTY (Tabela 5) [NICE, 2019]. As taxas de eventos adversos na semana 24 para o estudo STRIVE foram convertidas para taxas de eventos adversos na semana 12 utilizando a equação de conversão de taxa para probabilidade reportada por Fleurence & Hollenbeak (2007). Pacientes que descontinuem devido a eventos adversos também migram para o estado de descontinuação e similarmente assume-se que recebem tratamento padrão. Assumiu-se que pacientes que descontinuem o tratamento mantêm a melhora observada nos dias de enxaqueca ao mês na semana 12.

**Tabela 5. Probabilidade de descontinuação devido a eventos adversos durante o período de avaliação para erenumabe e tratamento padrão.**

Tratamento	Probabilidade de descontinuação devido a eventos adversos durante o período de avaliação		
	Enxaqueca crônica <sup>1</sup>	Enxaqueca episódica <sup>2</sup>	População total <sup>3</sup>
<b>Erenumabe 70 mg</b>	0,00%	1,43%	0,47%
<b>Erenumabe 140 mg</b>	1,06%	0,80%	0,98%
<b>Tratamento padrão</b>	0,71%	0,82%	0,75%

Fonte: <sup>1</sup>Estudo 295 [NICE, 2019]; <sup>2</sup>Estudos STRIVE, ARISE e LIBERTY [NICE, 2019]; <sup>3</sup>Média ponderada das probabilidades de enxaqueca episódica e crônica.

### Descontinuação a longo prazo

Com o objetivo de capturar a descontinuação no longo prazo, adotou-se uma taxa de descontinuação constante a cada ciclo para pacientes “em tratamento” (respondedores). A taxa de descontinuação contínua por ciclo foi de 2,38% [NICE, 2019], baseado na descontinuação observada em pacientes recebendo erenumabe 70 mg no estudo de extensão aberta (OLE) de Ashina et al. (2017). Assim como outros tipos de descontinuação, também se assumiu que os pacientes descontinuados por essa categoria recebem tratamento padrão e que, da mesma maneira, mantém a melhora observada na semana 12 dos dias de enxaqueca ao mês em relação ao *baseline*.

#### 1.9.6 Mortalidade

O modelo assume que não há um aumento na taxa de mortalidade associada a enxaqueca, e que nenhum tratamento apresenta diferenciação de mortalidade. Esta premissa é apoiada por uma meta-análise, em que se demonstrou ausência de associação de enxaqueca e mortalidade por todas as causas [Schurks et al., 2011]. Assim, apenas a mortalidade geral da população brasileira, ajustada por gênero e idade, foi incluída no modelo. As taxas empregadas de mortalidade foram obtidas da Tábua Completa de Mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2018) referente ao ano de 2017.

#### 1.9.7 Eventos adversos

A proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos graves quando tratados com erenumabe foi baixa nos três estudos (eventos adversos graves foram reportados por 1,1%, 1,9% e 1,7% dos pacientes tratados com erenumabe 140 mg nos estudos 295, STRIVE

e LIBERTY e 3,2%, 2,5% e 1,1% dos pacientes tratados com erenumabe 70 mg nos estudos 295, STRIVE e ARISE, respectivamente) e comparáveis a placebo [NICE, 2019]. Dado o baixo perfil de eventos adversos graves associado ao tratamento profilático com erenumabe, eventos adversos foram contabilizados em termos de influência na descontinuação ao tratamento, mas não foram explicitamente modelados em termos de eventos com impacto no custo e benefícios.

### **1.10 Quantificação e custeio dos recursos**

Os custos incluídos no modelo foram os custos dos medicamentos, custos de utilização de recursos relacionados à frequência de dias de enxaqueca ao mês apresentados (hospitalização, visita ao pronto-socorro, consulta ao clínico geral e neurologista). Os custos foram estimados através da quantificação de recursos utilizados e a valoração dos respectivos recursos na perspectiva do sistema de saúde suplementar.

#### **1.10.1 Custos unitários e utilização de recursos de erenumabe e tratamento padrão**

O custo unitário e utilização de recursos associados com a aquisição e administração de erenumabe e tratamento padrão são fornecidos na Tabela 6. O preço utilizado nesta análise para a erenumabe é referente ao preço fábrica com ICMS 18% (PF18%) submetido à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em 26 de março de 2019 de R\$2.171,17, referente a uma seringa pré-preenchida de 70 mg.

O comparador mais relevante de erenumabe nesta submissão é o tratamento padrão, em todas as populações. Tratamento padrão é definido como tratamento continuado com medicação aguda e utilização de recursos em saúde em linha com os dias de enxaqueca ao mês apresentados pelo paciente. Tratamento padrão não foi associado com nenhuma aquisição de medicamentos e custos de administração, dada a ausência de tratamento agudo para o tratamento da enxaqueca associado a um procedimento no Rol de Procedimento da ANS.

**Tabela 6. Custos de tratamento para erenumabe e tratamento padrão (por ciclo).**

Parâmetro	Erenumabe 70 mg	Erenumabe 140 mg	Tratamento padrão	Fonte
<b>Custo de medicamento (por dose)</b>	R\$ 2.171,17 (1 seringa pré-preenchida x 70 mg)	R\$ 4.342,34 (2 seringas pré-preenchidas x 70 mg)	R\$ 0,00	Preço PF18% submetido à CMED em 26/03/2019
<b>Custo de administração</b>	R\$ 143,81	R\$ 143,81	R\$ 0,00	Referente ao procedimento da Tabela CBHPM: Terapia imunobiológica subcutânea (por sessão) – ambulatorial – Código: 2.01.04.42-1; Porte 2C  Tabela CBHPM, AMB (2018)
<b>Frequência de administração por ciclo</b>	3	3	N/A	Bula de Pasurta® (erenumabe)
<b>Custo de tratamento por ciclo</b>	R\$ 6.944,94	R\$ 13.458,45	R\$ 0,00	Baseado nos custos de medicamentos e custos de administração por ciclo

AMB: Associação Médica Brasileira; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

### 1.10.2 Custo unitário e utilização de recursos associados com o estado de saúde

A utilização de recursos é dependente da frequência de dias de enxaqueca ao mês apresentados pelos pacientes, independentemente do estado de saúde apresentado. Portanto, o custo geral de utilização de recursos para um estado de saúde específico foi representado pela média ponderada dos custos de cada frequência de dias de enxaqueca ao mês, para cada tratamento (erenumabe 70 mg, erenumabe 140 mg e tratamento padrão). Os componentes de utilização de recursos incluídos neste modelo foram:

- Visitas ao pronto-socorro
- Hospitalizações
- Consultas ao clínico geral
- Consultas ao neurologista

As unidades de custo empregadas no modelo para cada componente de utilização de recursos em saúde são apresentadas na Tabela 7.

**Tabela 7. Modelo de tratamento proposto.**

Tratamento	Custo (R\$)	Fonte	Descrição
<b>Visita ao pronto-socorro</b>	178,39	Tabela CBHPM, AMB 2018; ANB & SBC, 2018	Referente ao procedimento CBHPM: Consultas em pronto socorro – Código: 1.01.01.03-9; Porte 2B; acréscimo de 30% (R\$ 136,03) mais o custo de medicamentos referente ao manejo da crise (R\$ 42,36), apresentado em detalhes no item 1.10.2.1.
<b>Hospitalização (por estadia)</b>	3.953,16	UNIDAS 2018; ANB & SBC, 2018	Custo de hospitalização da pesquisa Unidas (R\$ 3.910,80) mais custo de medicamentos referente ao manejo da crise (R\$ 42,36), apresentado em detalhes no item 1.10.2.1.
<b>Consulta ao clínico geral</b>	104,64	Tabela CBHPM, AMB 2018	Referente ao procedimento CBHPM: Consulta em consultório (em horário normal ou preestabelecido) – Código: 1.01.01.01-2; Porte 2B.
<b>Consulta ao neurologista</b>	104,64	Tabela CBHPM, AMB 2018	Referente ao procedimento CBHPM: Consulta em consultório (em horário normal ou preestabelecido) – Código: 1.01.01.01-2; Porte 2B.

AMB: Associação Médica Brasileira; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos.

As frequências de utilização de recurso foram obtidas através dos resultados brasileiros não publicados da pesquisa *My Migraine Voice* [Lopes et al., 2018; Martelletti et al., 2018; Suzuki et al., 2018]. *My Migraine Voice* foi um estudo transversal multinacional realizado por meio de uma pesquisa online com pacientes adultos de enxaqueca com pelo menos 4 dias de enxaqueca ao mês. O estudo contou com uma amostra de 851 pacientes brasileiros. Destes, 553 pacientes apresentaram no mínimo duas falhas prévias a tratamento profilático. Essa amostra de pacientes com no mínimo duas falhas prévias a tratamento profilático do estudo *My Migraine Voice* foi considerada para a estimativa de utilização de recursos em saúde (visitas ao pronto-socorro, hospitalização, consultas ao clínico geral e consulta ao neurologista. O componente “hospitalização” foi coletado no estudo *My Migraine Voice* como pernoite hospitalar.

Os respondentes da pesquisa foram agrupados em categorias de frequências de dias de enxaqueca ao mês (4-7 dias, 8-14 dias e  $\geq 15$  dias). Como a pesquisa não contou com frequências de dias de enxaqueca ao mês inferiores a 4 dias de enxaqueca, realizou-se regressões lineares em software Excel® para cada componente de utilização de recursos. Após a realização da regressão linear, valores de utilização de recursos foram obtidos para os grupos de frequências de 0 dias de enxaqueca ao mês e 1-3 dias de enxaqueca ao mês.

As estimativas médias da utilização de recursos por ciclo dos dados brasileiros do estudo *My Migraine Voice* são apresentadas na Tabela 8. O estudo *My Migraine Voice* coletou

a média de utilização dos últimos 12 meses para pernoite hospitalar e visitas ao pronto-socorro e dos 6 últimos meses para consulta ao clínico geral e neurologista, os dados foram então divididos, respectivamente, por quatro e dois para obter uma utilização de recursos em 3 meses, correspondendo com a duração do ciclo do modelo.

**Tabela 8. Utilização de recursos por frequência de enxaqueca.**

Taxa de utilização de recursos por ciclo	0 dias de enxaqueca ao mês*		1-3 dias de enxaqueca ao mês*		4-7 dias de enxaqueca ao mês		8-14 dias de enxaqueca ao mês		≥15 dias de enxaqueca ao mês	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
<b>Visita ao pronto-socorro</b>	0,65	0,78	0,70	0,78	0,72	0,74	0,94	0,76	1,13	0,89
<b>Hospitalização (por estadia)</b>	0,50	0,68	0,51	0,68	0,52	0,66	0,59	0,67	0,64	0,76
<b>Consulta ao clínico geral</b>	0,25	0,74	0,24	0,74	0,18	0,73	0,28	0,76	0,19	0,69
<b>Consulta ao neurologista</b>	0,62	1,07	0,64	1,07	0,72	1,02	0,69	1,06	0,85	1,20

\*Valores obtidos através de regressão linear dos dados da amostra brasileira com no mínimo duas falhas a tratamento profilático do estudo *My Migraine Voice*. Os valores de desvio padrão para as frequências de 0 e 1-3 dias de enxaqueca ao mês foram obtidos através do erro padrão da curva obtida por regressão linear. DP: Desvio padrão.

A Tabela 9 apresenta o custo total de utilização de recursos em saúde pela frequência de dias de enxaqueca ao mês estimada por paciente.

**Tabela 9. Custo de utilização de recursos em saúde por frequências de dias de enxaqueca ao mês, por ciclo.**

Dias de enxaqueca ao mês	Visitas ao pronto-socorro	Hospitalizações	Consulta ao clínico geral	Consulta ao neurologista	Custo total do manejo (R\$)
0	0,6544	0,4952	0,2496	0,6224	2165,78
1	0,6989	0,5097	0,2445	0,6437	2232,40
2	0,6989	0,5097	0,2445	0,6437	2232,40
3	0,6989	0,5097	0,2445	0,6437	2232,40
4	0,7197	0,5202	0,1771	0,7242	2279,06
5	0,7197	0,5202	0,1771	0,7242	2279,06
6	0,7197	0,5202	0,1771	0,7242	2279,06
7	0,7197	0,5202	0,1771	0,7242	2279,06
8	0,9367	0,5873	0,2838	0,6900	2590,83
9	0,9367	0,5873	0,2838	0,6900	2590,83
10	0,9367	0,5873	0,2838	0,6900	2590,83
11	0,9367	0,5873	0,2838	0,6900	2590,83
12	0,9367	0,5873	0,2838	0,6900	2590,83
13	0,9367	0,5873	0,2838	0,6900	2590,83
14	0,9367	0,5873	0,2838	0,6900	2590,83
15	1,1337	0,6411	0,1881	0,8515	2845,35
16	1,1337	0,6411	0,1881	0,8515	2845,35
17	1,1337	0,6411	0,1881	0,8515	2845,35
18	1,1337	0,6411	0,1881	0,8515	2845,35
19	1,1337	0,6411	0,1881	0,8515	2845,35
20	1,1337	0,6411	0,1881	0,8515	2845,35
21	1,1337	0,6411	0,1881	0,8515	2845,35
22	1,1337	0,6411	0,1881	0,8515	2845,35
23	1,1337	0,6411	0,1881	0,8515	2845,35
24	1,1337	0,6411	0,1881	0,8515	2845,35
25	1,1337	0,6411	0,1881	0,8515	2845,35
26	1,1337	0,6411	0,1881	0,8515	2845,35
27	1,1337	0,6411	0,1881	0,8515	2845,35
28	1,1337	0,6411	0,1881	0,8515	2845,35
<b>Custo unitário (R\$)</b>	<b>178,39</b>	<b>3953,16</b>	<b>104,64</b>	<b>104,64</b>	



### 1.10.2.1 Custo de medicamentos para o manejo da crise

Para o cálculo de custo de visitas ao pronto-socorro e hospitalização, adicionou-se o custo medicamentoso para o manejo da crise de R\$ 42,36. O custo foi estimado através de algoritmo de tratamento baseado no protocolo nacional para diagnóstico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do Brasil [ABN & SBC, 2018], detalhado abaixo.

O protocolo faz a distinção de dois grupos de pacientes, aqueles com dor de duração inferior a 72 horas e com dor superior a 72 horas, assumiu-se para a simplificação do algoritmo que 100% dos pacientes apresentam dor inferior a 72 horas. Para os pacientes com duração de dor inferior a 72 horas, o protocolo recomenda: administração de antiemético parenteral em casos de vômitos ou uso prévio de medicações (dimenidrinato 30 mg por via intravenosa ou dimenidrinato 50 mg por via intramuscular); dipirona 1 grama (2mL) por via intravenosa (IV); cetoprofeno 100 mg IV; caso não houver melhora em 1 hora, sumatriptana 6 mg por via subcutânea (SC), repetindo a dose, se necessário.

A partir desse protocolo, criou-se um algoritmo de tratamento para quantificar o custo médio de tratamento medicamentoso do manejo da crise para o acréscimo no custo de pronto-socorro e hospitalização. O algoritmo divide os pacientes em estratégias I-III de acordo com o agravamento/não melhora da dor, conforme Tabela 10. Outra premissa foi que 50% dos pacientes obtêm melhora da dor na primeira estratégia de tratamento, 25% na segunda estratégia e 25% com a terceira estratégia.

**Tabela 10. Algoritmo de tratamento medicamentoso para o manejo da crise de enxaqueca.**

Estratégia	Tratamento medicamentoso	Proporção do total de pacientes
I	- Dimenidrinato 30 mg IV - Dipirona 1g IV -Cetoprofeno 100 mg IV	50%
II	- Medicamentos do grupo I -Sumatriptana 6 mg SC x 1	25%
III	- Medicamentos do grupo I - Sumatriptana 6 mg x 2	25%

A Tabela 11 apresenta os custos dos medicamentos com base nos menores custos de aquisição da Tabela CMED de abril/2019 [CMED, 2019]. O custo médio para o manejo medicamentoso da crise de enxaqueca foi baseado no algoritmo de tratamento da Tabela 10 e nos custos dos medicamentos da Tabela 11, encontrou-se um custo médio de R\$ R\$ 42,36 (Tabela 12).

**Tabela 11. Custo de medicamentos para o manejo da crise de enxaqueca.**

Medicamentos	Apresentação	Custo apresentação	Dose, via de administração	Custo por dose	Fonte
<b>Dimenidrinato</b>	100 x Ampola 1 mL, concentração de 50 mg/mL	R\$ 127,72	30 mg, IV	R\$ 1,28	CMED, 2019; ABN & SBC, 2018
<b>Dipirona</b>	100 x Ampola 5 mL, concentração 500 mg/mL	R\$ 133,61	1g, IV	R\$ 0,27	CMED, 2019; ABN & SBC, 2018
<b>Cetoprofeno</b>	50 x Frasco Pó liofilizado para solução injetável 100 mg	R\$ 395,62	100 mg, IV	R\$ 7,91	CMED, 2019; ABN & SBC, 2018
<b>Sumatriptana</b>	1 x Seringa 0,5 mL, concentração 06 mg/0,5mL	R\$ 44,76	6 mg, SC	R\$ 44,76	CMED, 2019; ABN & SBC, 2018

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; IV: via de administração intravenosa; SC: via de administração subcutânea.

**Tabela 12. Custo ponderado por estratégias de tratamento medicamentoso para o manejo da crise de enxaqueca.**

Estratégias	Custo do manejo medicamentoso	Distribuição dos pacientes	Custo médio ponderado
<b>I</b>	R\$ 8,79	50%	R\$ 4,39
<b>II</b>	R\$ 53,55	25%	R\$ 13,39
<b>III</b>	R\$ 98,31	25%	R\$ 24,58
<b>Custo total:</b>			<b>R\$ 42,36</b>

### 1.11 Análise de sensibilidade

As incertezas sobre os resultados foram testadas através de análise de sensibilidade univariada, os parâmetros do modelo foram variados independentemente. Os parâmetros do modelo incluídos na análise de sensibilidade determinística univariada são apresentados na Tabela 13.

**Tabela 13. Parâmetros testados na análise de sensibilidade univariada.**

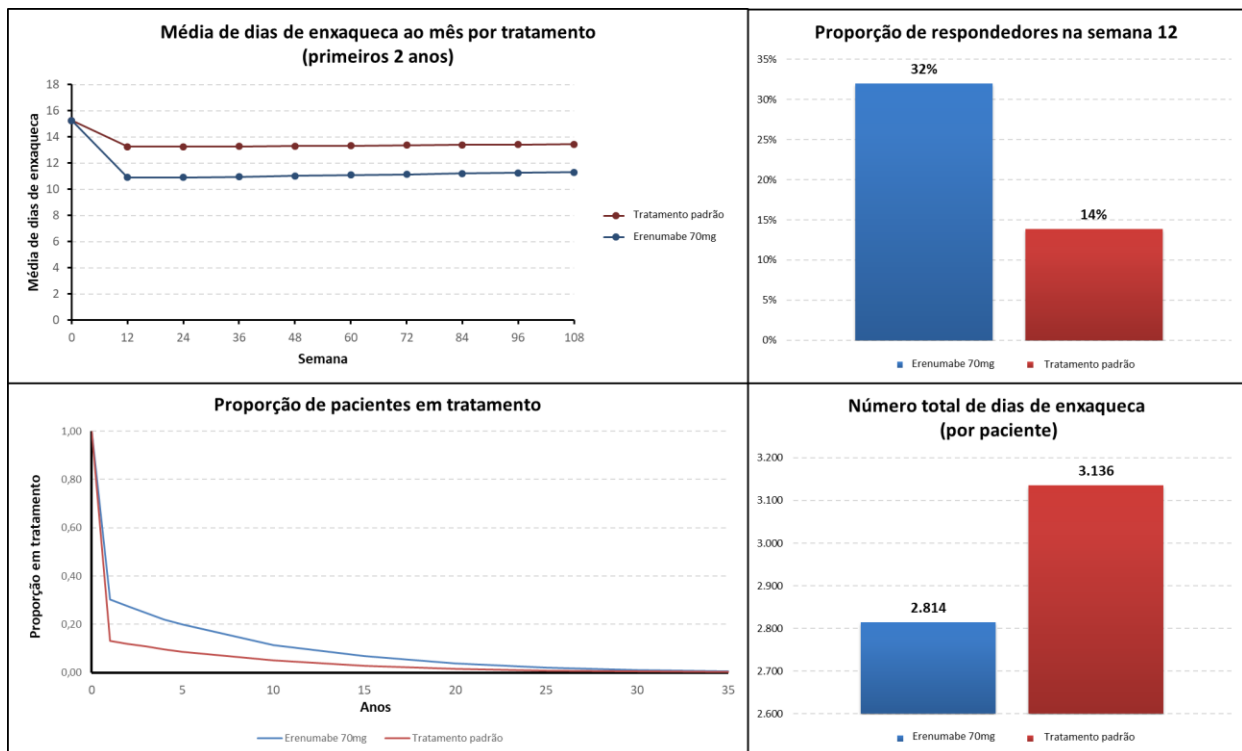
Parâmetro	Descrição
Horizonte temporal	Horizonte temporal variado para 10 anos
Taxa de desconto	Taxa de desconto: 5% para custos; 0% para desfechos
Custos de hospitalização	Custos dobrados
Custos de hospitalização	Custos reduzidos pela metade
Distribuição da Enxaqueca crônica na população total	Mínimo: 50%; Máximo: 84% (variação de +/- 25%)

## 1.12 Resultados do caso base

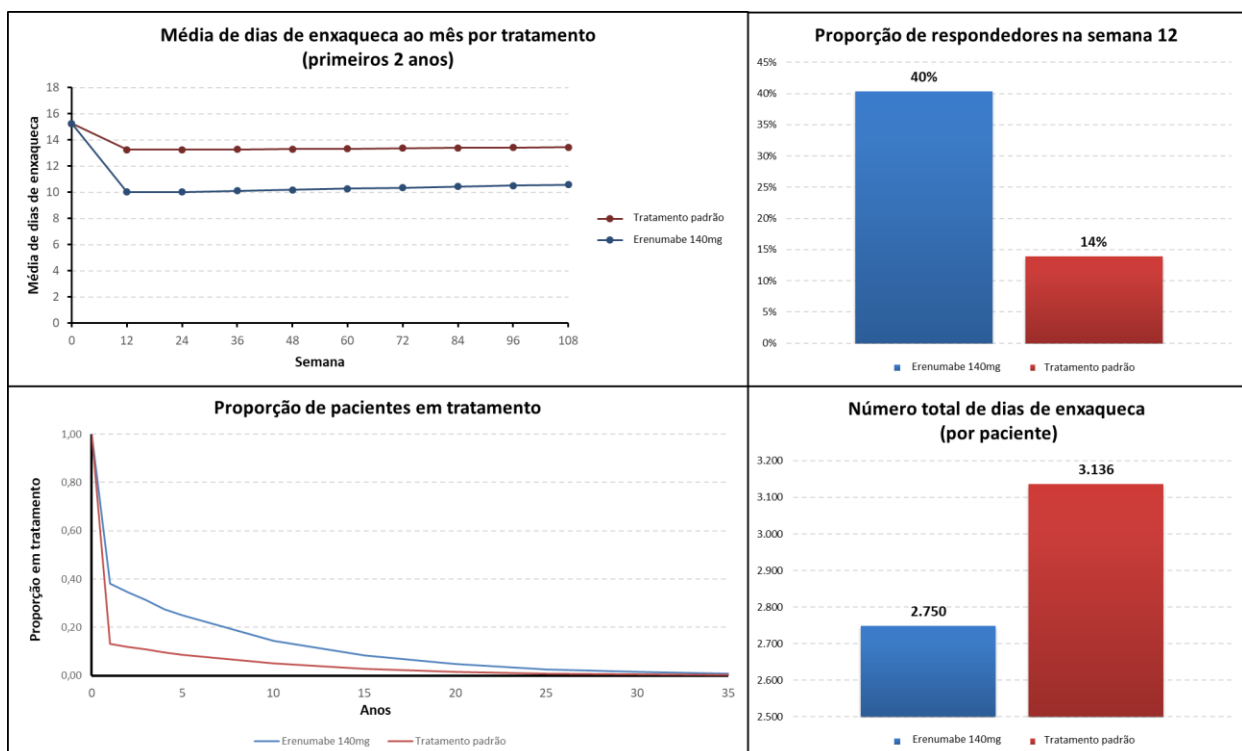
### 1.12.1 Resultados de efetividade

#### População total

As Figuras 7 e 8 apresentam os resultados de efetividade para a população total de erenumabe 70 mg e erenumabe 140 mg comparados ao tratamento padrão. Os resultados foram expressos em média de dias de enxaqueca ao mês, proporção de respondedores na semana 12, proporção de pacientes em tratamento e número total de dias de enxaqueca comparados ao tratamento padrão.



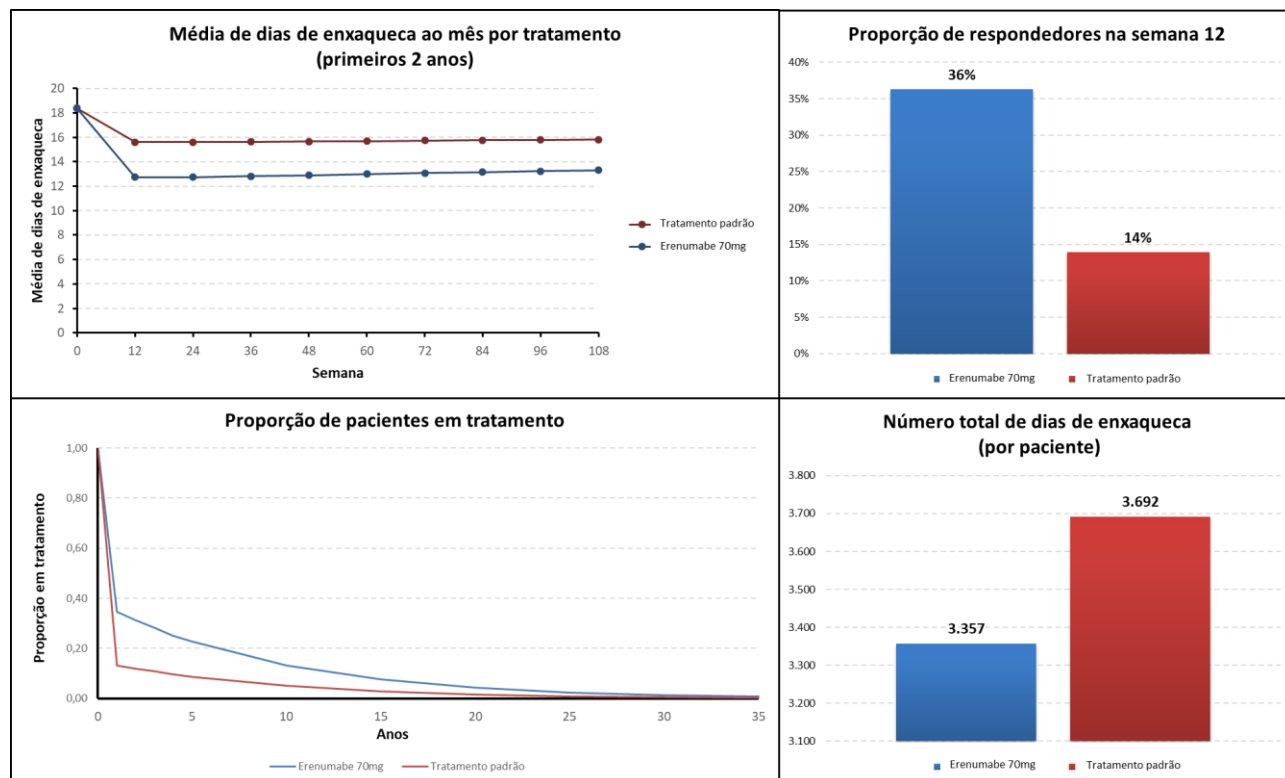
**Figura 7. Resultados de efetividade de erenumabe 70 mg na população total.**



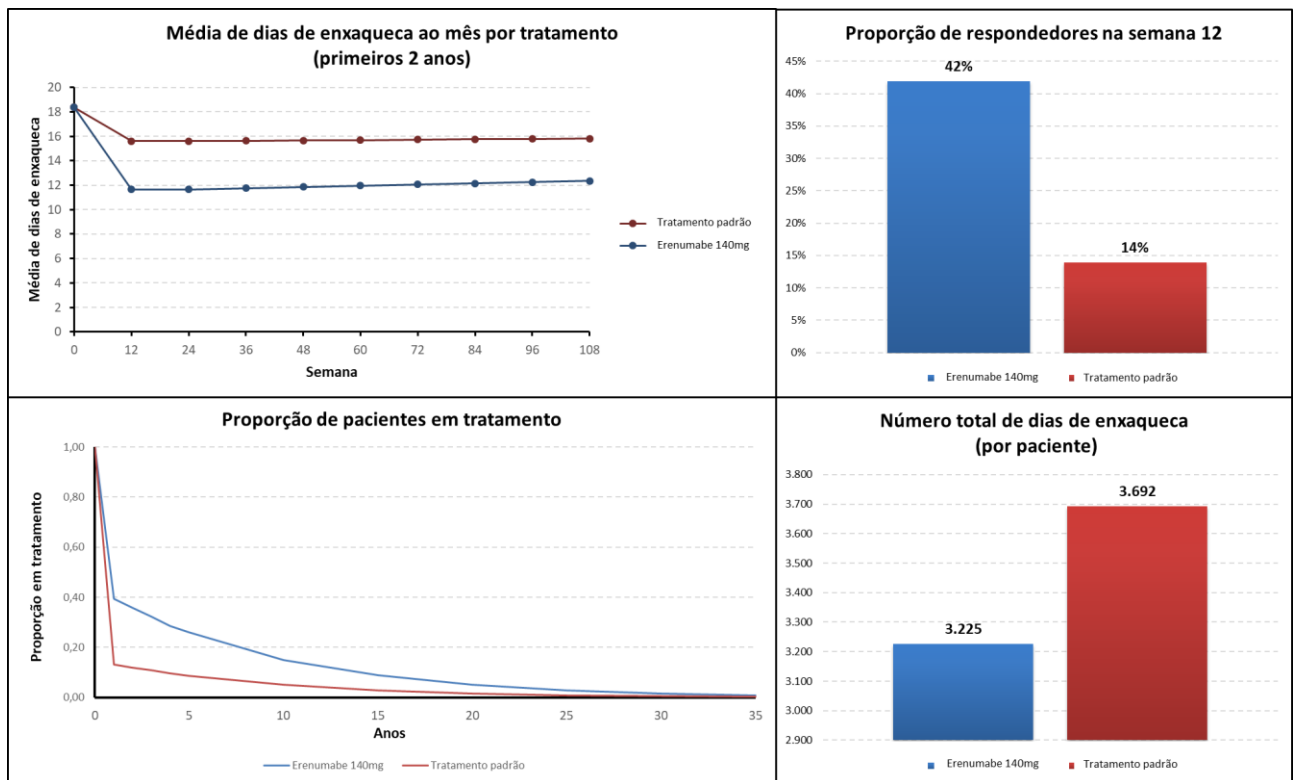
**Figura 8. Resultados de efetividade de erenumabe 140 mg na população total.**

## População de enxaqueca crônica

As Figuras 9 e 10 apresentam os resultados de efetividade para a população de enxaqueca crônica de erenumabe 70 mg e erenumabe 140 mg comparados ao tratamento padrão. Os resultados foram expressos em média de dias de enxaqueca ao mês, proporção de respondedores na semana 12, proporção de pacientes em tratamento e número total de dias de enxaqueca comparados ao tratamento padrão.



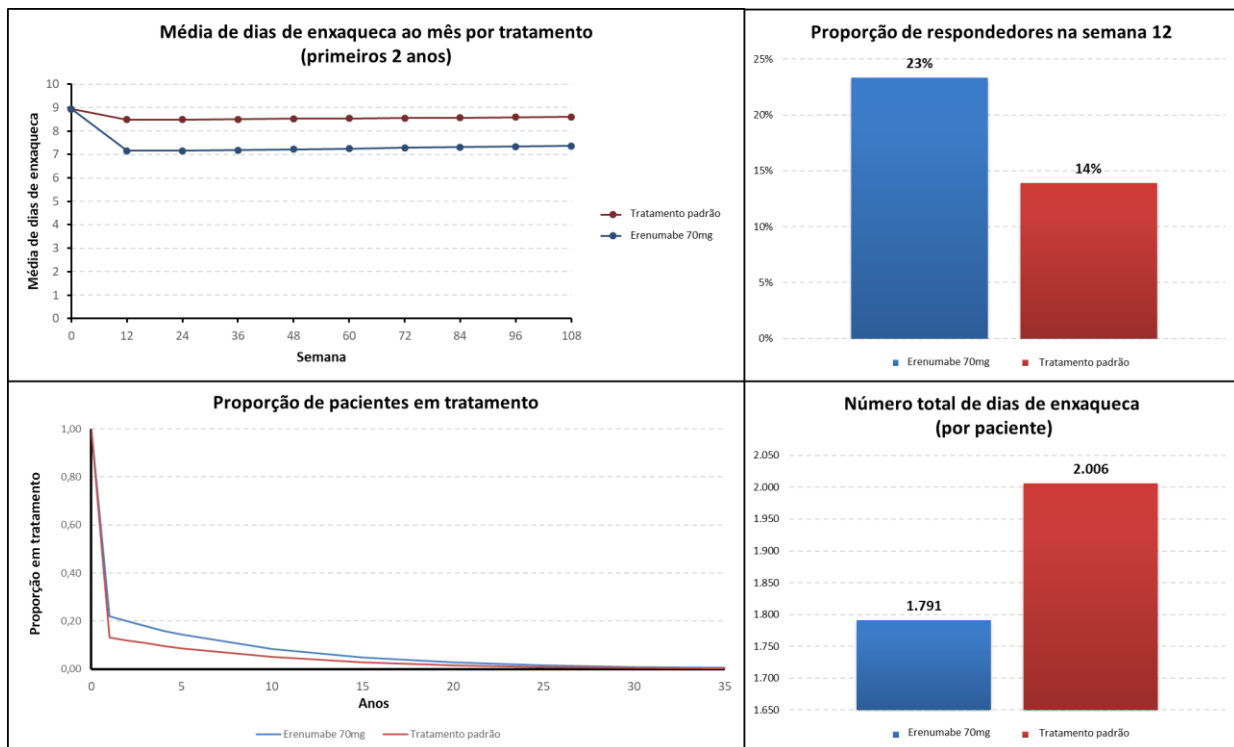
**Figura 9. Resultados de efetividade de erenumabe 70 mg na população de enxaqueca crônica.**



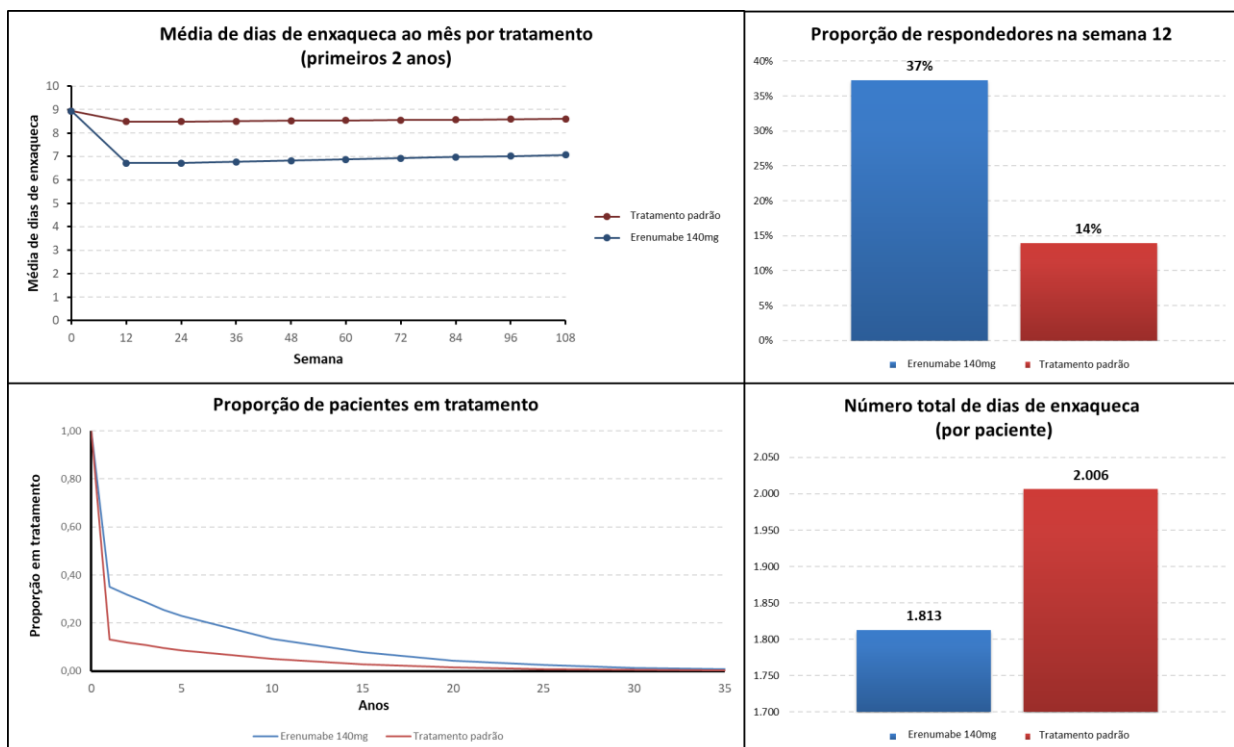
**Figura 10. Resultados de efetividade de erenumabe 140 mg na população de enxaqueca crônica.**

### População de enxaqueca episódica

As Figuras 11 e 12 apresentam os resultados de efetividade para a população de enxaqueca episódica de erenumabe 70 mg e erenumabe 140 mg comparados ao tratamento padrão. Os resultados foram expressos em média de dias de enxaqueca ao mês, proporção de respondedores na semana 12, proporção de pacientes em tratamento e número total de dias de enxaqueca comparados ao tratamento padrão.



**Figura 11. Resultados de efetividade de erenumabe 70 mg na população de enxaqueca episódica.**



**Figura 12. Resultados de efetividade de erenumabe 140 mg na população de enxaqueca episódica.**

### 1.12.2 Resultados de custo-efetividade

#### População total

Os resultados do caso base são expressos em custo incremental por dias de enxaqueca evitados. Os resultados do caso base (população total) para erenumabe 70 mg e erenumabe 140 mg são apresentados na Tabela 14 e Tabela 15, respectivamente.

**Tabela 14. Resultado do caso base na população total, erenumabe 70 mg.**

Tratamentos	Custo total (R\$)	Dias de enxaqueca	Custo incremental (R\$)	Dias de enxaqueca incrementais	RCEI (R\$/dias de enxaqueca evitados)
Tratamento padrão	R\$183.698,19	3.136	-	-	-
Erenumabe 70 mg	R\$250.230,12	2.814	R\$66.531,93	-322	R\$206,89

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

**Tabela 15. Resultado do caso base na população total, erenumabe 140 mg.**

Tratamentos	Custo total (R\$)	Dias de enxaqueca	Custo incremental (R\$)	Dias de enxaqueca incrementais	RCEI (R\$/dias de enxaqueca evitados)
Tratamento padrão	R\$183.698,19	3.136	-	-	-
Erenumabe 140 mg	R\$347.226,19	2.750	R\$163.528,00	-386	R\$423,23

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

#### População de enxaqueca crônica

Os resultados para a população de enxaqueca crônica para erenumabe 70 mg e erenumabe 140 mg são apresentados na Tabela 16 e Tabela 17, respectivamente.

**Tabela 16. Resultado do caso base na população de enxaqueca crônica, erenumabe 70 mg.**

Tratamentos	Custo total (R\$)	Dias de enxaqueca	Custo incremental (R\$)	Dias de enxaqueca incrementais	RCEI (R\$/dias de enxaqueca evitados)
Tratamento padrão	R\$188.717,38	3.692	-	-	-
Erenumabe 70 mg	R\$263.853,40	3.357	R\$75.136,02	-335	R\$224,33

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.



**Tabela 17. Resultado do caso base na população de enxaqueca crônica, erenumabe 140 mg.**

Tratamentos	Custo total (R\$)	Dias de enxaqueca	Custo incremental (R\$)	Dias de enxaqueca incrementais	RCEI (R\$/dias de enxaqueca evitados)
Tratamento padrão	R\$188.717,38	3.692	-	-	-
<b>Erenumabe 140 mg</b>	<b>R\$357.337,59</b>	<b>3.225</b>	<b>R\$168.620,21</b>	<b>-467</b>	<b>R\$361,26</b>

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

### **População de enxaqueca episódica**

Os resultados para a população de enxaqueca episódica para a dose de erenumabe 70 mg e erenumabe 140 mg são apresentados na Tabela 18 e Tabela 19, respectivamente.

**Tabela 18. Resultado do caso base na população de enxaqueca episódica, erenumabe 70 mg.**

Tratamentos	Custo total (R\$)	Dias de enxaqueca	Custo incremental (R\$)	Dias de enxaqueca incrementais	RCEI (R\$/dias de enxaqueca evitados)
Tratamento padrão	R\$173.505,96	2.006	-	-	-
<b>Erenumabe 70 mg</b>	<b>R\$223.541,02</b>	<b>1.791</b>	<b>R\$50.035,07</b>	<b>-215</b>	<b>R\$232,96</b>

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

**Tabela 19. Resultado do caso base na população de enxaqueca episódica, erenumabe 140 mg.**

Tratamentos	Custo total (R\$)	Dias de enxaqueca	Custo incremental (R\$)	Dias de enxaqueca incrementais	RCEI (R\$/dias de enxaqueca evitados)
Tratamento padrão	R\$173.505,96	2.006	-	-	-
<b>Erenumabe 140 mg</b>	<b>R\$326.937,40</b>	<b>1.813</b>	<b>R\$153.431,44</b>	<b>-193</b>	<b>R\$794,07</b>

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

### 1.13 Resultados da análise de sensibilidade

Os resultados obtidos na análise de sensibilidade univariada (custo por dia de enxaqueca evitado) para o caso base na população total são apresentados na Tabela 20.

**Tabela 20. Resultados da análise de sensibilidade para o caso base da população total.**

Cenários	RCEI (Erenumabe 70 mg vs Tratamento padrão)	RCEI (Erenumabe 140 mg vs Tratamento padrão)
Horizonte temporal – 10 anos	R\$ 282,26	R\$ 526,22
Taxa de desconto: 5% para custos; 0% para desfechos	R\$ 116,20	R\$ 251,60
Custo de hospitalização dobrado	R\$ 197,02	R\$ 414,28
Custo de hospitalização pela metade	R\$ 211,82	R\$ 427,70
Distribuição de enxaqueca crônica (50%)	R\$ 204,25	R\$ 471,72
Distribuição de enxaqueca crônica (84%)	R\$ 213,84	R\$ 387,27

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

A menor razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi obtida no cenário onde a taxa de desconto anual foi aplicada somente para os custos (R\$ 116,20 para erenumabe 70 mg e R\$ 251,60 para erenumabe 140 mg). Já a maior RCEI observada para erenumabe 70 mg foi observada no cenário de horizonte temporal de 10 anos (R\$ 282,26 para erenumabe 70 mg e R\$ 526,22 para erenumabe 140 mg).

### 1.14 Conclusão

De acordo com o modelo, o erenumabe apresentou um custo por dia de enxaqueca evitado de R\$ 206,89 para erenumabe 70 mg e de R\$ 423,23 para erenumabe 140 mg. Para a população de enxaqueca crônica o custo por dia de enxaqueca evitado foi de R\$ 224,33 para erenumabe 70 mg e de R\$ 361,26 para erenumabe 140 mg. Na população de enxaqueca episódica o custo por dia de enxaqueca evitado foi de R\$ 232,96 para erenumabe 70 mg e de R\$ 794,07 para erenumabe 140 mg.

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA – ABN. (2018). DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA - SBC. Protocolo nacional para diagnóstico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do Brasil – 2018. Acessado em 29 de abril de 2019, de: <https://sbcefaleia.com.br/diretrizes.php>.
- AMERICAN HEADACHE SOCIETY - AHS. (2018). The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*, 59:1-18. DOI:10.1111/head.13456.
- ASHINA, M., DODICK, D., GOADSBY, P. J., REUTER, U., SILBERSTEIN, S., ..., LENZ, R. A. (2017). Erenumab (A MG334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology*, 89:1237-43. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004391.
- ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA - AMB. (2018). CBHPM 2018: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Barueri, SP: Editora Manole.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. (2014). Diretrizes metodológicas: estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília, DF: Editora MS. Acessado em 21 de abril de 2019, de: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf).
- CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS – CMED. (2019). Listas de preços de medicamentos. Acessado em 23 de abril de 2019, de: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.
- DODICK, D. W., ASHINA, M., BRANDES, J. L., KUDROW, D., LANTERI-MINET, M., OSIPOVA, V., ..., LENZ, R. A. (2018). ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*, 38(6):1026-37. DOI: 10.1177/0333102418759786.
- FLEURENCE, R. L. & HOLLENBEAK, C. S. (2007). Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*, 25(1):3-6. DOI: 10.2165/00019053-200725010-00002.
- GOADSBY, P. J., PAEMELIERE, K., BROESSNER, G., BRANDES, J., KLATT, J., ZHANG, F., PICARD, H., LENZ, R. & MIKOL, D. D. (2019). Efficacy and safety of erenumab (A MG334) in episodic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 0(0):1-10. DOI: 10.1177/0333102419835459.
- GOADSBY, P. J., REUTER, U., HALLSTRÖM, Y., BROESSNER, G., BONNER, J. H., ZHANG, F., ..., LENZ, R. A. (2017). A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *New England Journal of Medicine*, 377:2123-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1705848.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Coordenação de População e Indicadores Sociais. (2018). Tábua completa de mortalidade para o Brasil - 2017: breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: IBGE. Acessado em 23 de abril de 2019, de: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101628>.
- LOPES, N., SUZUKI, C., HUERTA, C., QUINTANA, R., CARBONI, V. & VO, P. (2018). Living with migraine: the impact on brazilian patients lives from My Migraine Voice Survey. *Value in health*, 21(3):s351. DOI: 10.1016/j.jval.2018.09.2098.
- MARTELLETTI, P., SCHWEDT, T. J., LANTERI-MINET, M., QUINTANA, R., CARBONI, V., DIENER, H. C., ..., VO, P. (2018). My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. *Journal of headache and pain*, 19(1):115. DOI: 10.1186/s10194-018-0946-z.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - NICE. (2019). Erenumab por preventing migraine [ID1188]. Acessado em 29 de abril de 2019, de: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10302>.
- QUEIROZ, L. P., PERES, M. F., PIOVESAN, E. J., KOWACS, F., CICARELLI, M. C., SOUZA, J. A. & ZUKERMAN, E. (2009). A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia*, 29:642-9. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01782.x.
- REUTER, U., GOADSBY, P. J., LANTERI-MINET, M., HOURS-ZESIGER, P., FERRARI, M. D. & KLATT, J. (2018). 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*, 392:2280-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32534-0.
- SACCO, S., BENDTSEN, L., ASHINA, M., REUTER, U., TERWINDT, G., MITSIKOSTAS, D. D. & MARTELLETTI, P. (2019). European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin

gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *Journal of Headache and Pain*, 20:6. DOI: 10.1186/s10194-018-0955-y.

SCHÜRKS, M., RIST, P. M., SHAPIRO, R. E. & KURTH, T. (2011). Migraine and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 31:1301-14. DOI: 10.1177/0333102411415879.

SCHWEDT, T., REUTER, U., TEPPER, S., ASHINA, M., KUDROW, D., BROESSNER, G., ..., MIKOL, D. (2018). Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *Journal of Headache and Pain*, 19:92. DOI: 10.1186/s10194-018-0923-6.

SUZUKI, C., LOPES, N., HUERTA, C., et al. (2018). Economic burden of migraine in Brazil: Results from My Migraine Voice Survey. *Value in Health*, 21(Supplement 3):S351. DOI: 10.1016/j.jval.2018.09.2097.

TEPPER, S., ASHINA, M., REUTER, U., BRANDES, J. L., DOLEZIL, D., SILBERSTEIN, S., ..., LENZ, R. (2017). Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. DOI: 10.1016/ S1474-4422(17)30083-2.

TEPPER, S., DIENER, H. C., ASHINA, M., BRANDES, J. L., FRIEDMAN, D. I., REUTER, U., ..., MIKOL, D. D. (2019). Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*, 92:e1-e12. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007497.

TFELT-HANSEN, P., PASCUAL, J., RAMADAN, N., et al. (2012). Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Thrid edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*, 32(1):6-38.

TURNER, I. M., NREMAN, S. M., ENTIN, E. J. & AGRILLO, T. (2007). Prophylactic treatment of migraine with botulinum toxin type A: a pharmacoeconomic analysis in a community setting. *J Med Econ*, 10(4):355-66. DOI: 10.3111/13696990701616992.

UNIÃO NACIONAL DAS INSTITUIÇÕES DE AUGESTÃO EM SAÚDE - UNIDAS. (2018). Pesquisa Nacional UNIDAS 2017/2018. São Paulo, SP. Disponível em: <https://www.unidas.org.br/pesquisa-unidas>. Acessado em: 24 abr. 2019.