RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

AQUIPTA (ATOGEPANT)

No tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês, e que tenham tido 3 ou mais falências terapêuticas prévias.

Avaliação da comparticipação de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

18/12/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 12/12/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Atogepant

Nome do medicamento: Aquipta

Apresentação(ões):

28 Unidades, Comprimido, 10 mg, registo n.º 5862230

28 Unidades, Comprimido, 60 mg, registo n.º 5862248

Titular da AIM: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento profilático da enxaqueca em adultos que tenham, pelo menos, 4 dias de enxaqueca por mês e que tenham tido três ou mais falências terapêuticas prévias

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Aquipta (atogepant) foi sujeito a avaliação de comparticipação para o tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês, e que tenham tido 3 ou mais falências terapêuticas prévias.

Conclui-se que não existe prova de valor terapêutico adicional do medicamento Aquipta (atogepant) face aos comparadores erenumab, galcanezumab e fremanezumab, no entanto é reconhecido o efeito benéfico do fármaco.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Aquipta (atogepant) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A enxaqueca é uma doença neurovascular complexa que se caracteriza pela recorrência de crises de cefaleia de intensidade moderada a severa, associadas a manifestações neurológicas transitórias variadas, que incluem fotofobia, sonofobia, fotofobia, alterações cognitivas e da somatopercepção (Karsan, N., & Goadsby, 2021; Amiri et al 2022). Do ponto de vista da gestão clínica do doente, importam duas categorias principais de enxaqueca, a episódica e a crónica. A enxaqueca crónica é caracterizada por pelo menos 15 episódios de cefaleia mensais, por pelo menos 3 meses, nos quais em 8 ou mais dias estão reunidos os critérios de enxaqueca sem aura e/ou responde ao tratamento específico para enxaqueca (Eigenbrodt et al 2021). Alguns doentes com um padrão de enxaqueca episódica, podem transitar para um padrão de enxaqueca crónica, a que se chama transformação ou cronificação (Lipton, 2009). Esta transformação pode ocorrer em cerca de 3% dos doentes, por ano, com uma maior probabilidade para os doentes com mais comorbilidades (respiratórias, digestivas, cardiovasculares, psiquiátricas, etc) (Bigal et al 2008; Lipton et al, 2019). Em doentes com pelo menos duas crises mensais, apesar da otimização do tratamento, está indicada a medicação preventiva (Eigenbrodt et al 2021). A enxaqueca é considerada refratária quando é persistente e não respondedora ao tratamento standard, incluindo a profilaxia. No entanto, é conveniente realçar que conceito de “enxaqueca refratária” não é consensual (Lipton et al, 2015; Sacco et al 2020).

De acordo com o estudo Global Burden of Disease 2019, a prevalência da enxaqueca a nível mundial é de aproximadamente de 1 bilião de casos, com 525.5 anos perdidos por incapacidade (YLD)/100.000, o que representa 4.8% dos YLD totais em 2019. É mais prevalente nas mulheres, representado estas cerca de 63% da prevalência global. É a segunda causa de YLD a nível mundial e a primeira nas mulheres com idade inferior a 50 anos.

Em Portugal estima-se uma prevalência de 2 051 172 (Institute for Health Metrics and Evaluation – IHME, 2016) e uma incidência de 169 217 (IHME, 2016).

O impacto socioeconómico da enxaqueca é significativo, sobretudo por ser uma doença que afeta fundamentalmente adultos jovens (Amiri et al, 2022). Efetivamente, a enxaqueca é diretamente responsável por absentismo, diminuição do rendimento profissional/académico, da participação social e agravamento ou precipitação de doenças como insónia, ansiedade ou depressão (Pradeep et al 2020). Do ponto de vista económico, em comparação com indivíduos sem enxaqueca, os custos diretos (frequência de urgências/ consultas) e indiretos (absentismo, redução da produtividade), as pessoas com enxaqueca podem ter custos combinados superiores. Para a enxaqueca moderada a severa, os custos podem ser mais particularmente mais elevados, por exemplo para a perda de produtividade (1,021 dólares versus 251 dólares) ou para custos combinados diretos e indiretos (1,656 dólares versus 685 dólares) (Edmeads, J., & Mackell,2002). Na Europa, o custo anual atribuível a enxaqueca é de cerca de 27 mil milhões de euros (Olesen et al 2012).

Número de doentes estimados:

A prevalência estimada de enxaqueca em Portugal em 2016 (IHME) foi de 2.051.173. A incidência estimada de enxaqueca em Portugal em 2016 (IHME) foi de 169.217. Se 30-40% dos doentes com enxaqueca, necessitarem de terapêutica preventiva, utilizando o número médio de 35%, seriam potencialmente eligíveis para a terapêutica 717 911 doentes.

De acordo com o estudo efetuado no departamento de enxaqueca da Clínica de Navarra (Irimia P et al, 2011), 5.1% dos doentes com enxaqueca, episódica ou crónica, seriam refratários a entre 2-4 linhas terapêuticas (de acordo com os critérios de Schulman et al, 2008 e 2009). Assim, estimar-se-ia o número de 36 613 doentes potencialmente elegíveis, no 1º ano.

No segundo ano, e incluindo agora os novos doentes, com base da taxa de prevalência avançada pelo IHME 2016, recorrendo ao mesmo raciocínio, seria 36 613 + 3 021 (novos), o que daria 39 634 doentes no 2º ano. Não foram consideradas possíveis descontinuações de tratamento nem a partilha com os anticorpos monoclonais antagonistas do CGRP.

Assim, a proposta para o nº de doentes potencialmente elegíveis para atogepant é a seguinte:

1º ano: 36 613 doentes

2º ano: 39 634 doentes

De referir que o número de doentes estimado é apenas indicativo para efeitos do estudo de avaliação económica. Este valor não é vinculativo para etapas posteriores do processo.

Horizonte temporal da doença:

A duração do tratamento preventivo da enxaqueca é variável. A eficácia deve ser reavaliada após 2-3 meses do início de cada intervenção. Após um ano, independentemente da resposta ao tratamento profilático, a descontinuação da profilaxia deve ser experimentada.

A enxaqueca é mais prevalente entre os 20 e os 55 anos, verificando-se que a maior parte dos doentes apresentam melhorias com a menopausa/ andropausa, pelo que se considera como horizonte temporal mínimo o período de 25 anos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O atogepant é um antagonista do receptor de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), de administração oral, que tem como objetivo a redução das crises agudas de enxaqueca. O atogepant compete especificamente com a ligação do CGRP, impedindo assim a ligação do neurotransmissor (Silvestro et al 2023). Foi demonstrado que os níveis de CGRP aumentam significativamente durante a enxaqueca e regressam a valores normais após o alívio do evento. A perfusão intravenosa de CGRP induz cefaleia do tipo enxaqueca.

O atogepant inibe a vasodilatação induzida pela CGRP e/ou bloqueio da transmissão nociceptiva trigeminal, a nível periférico e/ou central (Silvestro et al 2023).

De acordo com o RCM, a dose de atogepant recomendada para a profilaxia da enxaqueca é de 60mg uma vez por dia, com ou sem alimentos.

A dosagem deve ser ajustada para 10mg diários no caso de administração concomitante de inibidores ou indutores do CYP3A4 ou inibidores OATP.

Não é recomendado ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina [CrCl] 15-29 ml/min) e em doentes com doença renal terminal (DRT) (CrCl < 15 ml/min), a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia. Em doentes com DRT submetidos a diálise intermitente, atogepant deve ser tomado preferencialmente após a diálise.

Relativamente à doença hepática, não é recomendado ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. No entanto, deve ser evitado em doentes com compromisso hepático grave. Os objetivos principais dos tratamentos de prevenção são a redução da frequência, severidade e duração das cefaleias, melhorar a resposta aos tratamentos das crises agudas e melhorar a função global ou reduzir o risco de comprometimento neurológico. São indicados nos doentes com enxaquecas dificilmente geridas pelos tratamentos agudos e que estão em risco de sobre utilização dos mesmos, tal como aos doentes em que se verifica uma grande incapacidade e em que há um grande impacto na qualidade de vida.

A profilaxia da enxaqueca já dispõe de pelo menos 3 fármacos alternativos de 1ª linha, como o topiramato, a amitriptilina e o propranolol. Estão também disponíveis terapêuticas alternativas de 2ª linha, como a toxina botulínica A (apenas para a enxaqueca crónica) e, mais recentemente, foram financiados em Portugal anticorpos monoclonais humanizados, que se ligam CGRP, impedindo a sua atividade biológica. Trata-se de um mecanismo de ação semelhante ao atogepant, no entanto, são administrados por via parenteral. A toxina botulínica A, atendendo à maior evidência clínica disponível, constitui a primeira opção farmacológica nos casos de intolerância ou falência à primeira linha. Os restantes fármacos de 2ª linha, tais como os anticorpos monoclonais antagonistas do CGRP, face à menor evidência disponível, reservam-se para os doentes sem resposta ou que sejam intolerantes às primeiras linhas e à toxina botulínica.

Adequação das apresentações à posologia

O pedido de comparticipação diz respeito a um medicamento, forma farmacêutica comprimidos, que se apresenta em duas dosagens, 10mg e 60mg, em embalagens de 28 comprimidos. O medicamento Aquipta cumpre com o previsto na Portaria nº 1471/2004, de 21 de dezembro.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Os comparadores selecionados foram o erenumab, o galcanezumab e o fremanezumab, decisão baseada no facto de ser esta abordagem habitualmente utilizada na prática clínica.

Tabela 1- Intervenção, comparadores e população

	Indicação	Comparador
1	Tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês e que tenham tido três ou mais falências terapêuticas prévias	Erenumab Galcanezumab Fremanezumab

Termos de comparação

Tabela 2- Termos de Comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de atogepant é de 60 mg, uma vez ao dia, administrado por via oral. Nas situações de administração concomitante com Inibidores fortes da CYP3A4 ou Inibidores fortes do OATP, a dose deve ser reduzida para 10 mg/ dia. Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina [CrCl] 15-29 ml/min) e em doentes com doença renal terminal (DRT) (CrCl < 15 ml/min), a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia. Em doentes com DRT submetidos a diálise intermitente, AQUIPTA deve ser tomado preferencialmente após a diálise.
	Medicamento comparador	A dose recomendada é 70 mg de erenumab a cada 4 semanas. Alguns doentes podem beneficiar de uma dose de 140 mg a cada 4 semanas. O erenumab destina-se a autoadministração, pelo doente após treino adequado, por via subcutânea. As injeções também podem ser administradas por outro indivíduo que tenha sido instruído apropriadamente. A injeção pode ser administrada no abdómen, coxa ou na zona exterior do braço
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Administração por via oral em regime de ambulatório.
	Medicamento comparador	Dispensa exclusiva hospitalar. Primeiras administrações devem ser realizadas sob supervisão de um profissional de saúde, com a possibilidade de auto-injeção, sempre que considerado adequado.

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de atogepant é de 60 mg, uma vez ao dia, administrado por via oral. Nas situações de administração concomitante com Inibidores fortes da CYP3A4 ou Inibidores fortes do OATP, a dose deve ser reduzida para 10 mg/ dia. Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina [CrCl] 15-29 ml/min) e em doentes com doença renal terminal (DRT) (CrCl < 15 ml/min), a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia. Em doentes com DRT submetidos a diálise intermitente, AQUIPTA deve ser tomado preferencialmente após a diálise.
	Medicamento comparador	A dose recomendada é de 120 mg de galcanezumab por injeção subcutânea uma vez por mês, com uma dose de carga inicial de 240 mg. Galcanezumab é administrado por injeção subcutânea no abdómen, na coxa, na parte de trás do braço ou na região glútea. Depois de terem recebido treino, os doentes podem auto-injetar galcanezumab, se tal for considerado adequado por um profissional de saúde
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Administração por via oral em regime de ambulatório.
	Medicamento comparador	Dispensa exclusiva hospitalar. Primeiras administrações devem ser realizadas sob supervisão de um profissional de saúde, com a possibilidade de auto-injeção, sempre que considerado adequado.
Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de atogepant é de 60 mg, uma vez ao dia, administrado por via oral. Nas situações de administração concomitante com Inibidores fortes da CYP3A4 ou Inibidores fortes do OATP, a dose deve ser reduzida para 10 mg/ dia. Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina [CrCl] 15-29 ml/min) e em doentes com doença renal terminal (DRT) (CrCl < 15 ml/min), a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia. Em doentes com DRT submetidos a diálise intermitente, AQUIPTA deve ser tomado preferencialmente após a diálise.
	Medicamento comparador	Estão disponíveis dois regimes posológicos: 225 mg uma vez por mês (regime mensal) ou 675 mg de três em três meses (regime trimestral). Fremanezumab destina-se exclusivamente a injeção subcutânea em zonas do abdómen, da coxa ou da parte superior do braço. Para múltiplas injeções, os locais de injeção devem ser alternados. Depois de terem recebido treino, os doentes podem auto-injetar fremanezumab, se tal for considerado adequado por um profissional de saúde.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Administração por via oral em regime de ambulatório.
	Medicamento comparador	Dispensa exclusiva hospitalar. Primeiras administrações devem ser realizadas sob supervisão de um profissional de saúde, com a possibilidade de auto-injeção, sempre que considerado adequado.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 3- Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Redução de intensidade das crises	9	Crítico
Redução na frequência das crises	9	Crítico
Redução do número de dias de enxaqueca	8	Crítico
Redução medicação antimigranosa concomitante aguda	6	Importante
Redução medicação antimigranosa concomitante crónica	6	Importante
Melhoria score funcional enxaqueca	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Redução da incapacidade	7	Crítico
Medidas de Segurança		
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos graves	7	Crítico
Taxa de eventos que levam à descontinuação do fármaco	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o fármaco	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu os seguintes estudos para avaliação:

- Estudo 303 PROGRESS (NCT03855137)
- Estudo 304 ELEVATE (NCT04740827)
- Revisão Sistemática da Literatura (RSL) e meta-análise em rede (NMA) que compara atogepant com os comparadores selecionados (anticorpos monoclonais antagonistas do CGRP) na enxaqueca episódica (EE)
- Revisão Sistemática da Literatura e meta-análise em rede que compara atogepant com os comparadores selecionados (anticorpos monoclonais antagonistas do CGRP) e com a toxina botulínica na enxaqueca crónica (EC)
- *Patient reported outcomes* (PRO) NMA na EE
- *Patient reported outcomes* (PRO) NMA na EC

Considerou-se que os seguintes estudos eram relevantes para a presente avaliação:

- Revisão Sistemática da Literatura (RSL) e meta-análise em rede (NMA) que compara atogepant com os comparadores selecionados (anticorpos monoclonais antagonistas do CGRP) na enxaqueca episódica
- Revisão Sistemática da Literatura e meta-análise em rede que compara atogepant com os comparadores selecionados (anticorpos monoclonais antagonistas do CGRP) e com a toxina botulínica na enxaqueca crónica
- *Patient reported outcomes* (PRO) NMA na EE
- *Patient reported outcomes* (PRO) NMA na EC

<u>Meta-análise em rede na enxaqueca episódica (menos de 15 episódios por mês)</u>

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura (RSL) e uma meta-análise em rede (NMA) com o objetivo de avaliar a eficácia relativa e segurança do atogepant comparativamente aos anticorpos monoclonais antagonistas do CGRP, erenumab, fremanezumab e galcanezumab.

a. Revisão sistemática da literatura (RSL)

Métodos

A pesquisa bibliográfica de estudos relevantes decorreu a partir de 11 de maio de 2020, com três atualizações posteriores, tendo a última decorrido a 1 de setembro de 2022. Esta pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: Embase®, MEDLINE®, MEDLINE In-Process, PsycINFO e The Cochrane Library. Foi também pesquisada informação adicional na "literatura cinzenta", em particular resumos dos últimos 4 anos das seguintes conferências: *American Headache Society, International Headache Society, European Headache Federation Congress, American Academy of Neurology e Migraine Trust International Symposium.*

Na tabela seguinte estão elencados os critérios de inclusão e exclusão utilizados na pesquisa:

Tabela 4 - Critérios de inclusão e exclusão para a RSL *in* *Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Episodic Migraine, 21 March 2023*

Category	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adult (age ≥18 years) patients with EM[a]	• Pediatric patients • Healthy volunteers • Chronic migraine • Primary disease other than EM[b]
Interventions	The following interventions either alone or in combination with other pharmacological intervention used for the preventive treatment of EM: • Alpha stimulating agents – clonidine, tizanidine • ACE inhibitors – benazepril, captopril, enalapril maleate, moexipril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, fosinopril and trandolapril • ARB – losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan, telmisartan and eprosartan • Anticonvulsants – gabapentin, topiramate, acetazolamide, carbamazepine, valproate semisodium, clonazepam, clobazam, diazepam, ethosuximide, felbamate, fosphenytoin sodium, lamotrigine, levetiracetam, methylphenobarbital, mesuximide, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxcarbazepine, pentobarbital, phenobarbital, phenytoin, primidone, valproic acid, tiagabine, vigabatrin, zonisamide, eslicarbazepine acetate, lacosamide, perampanel, pregabalin, retigabine, rufinamide, stiripentol and selurampanel • Beta blockers – alprenolol, bucindolol, carteolol, carvedilol, labetalol, nadolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bisoprolol fumarate, celiprolol, esmolol, metoprolol and nebivolol • CGRP receptor antagonists – atogepant, eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, rimegepant and telcagepant • Calcium channel blockers – amlodipine, aranidipine, azelnidipine, mepirodipine, benidipine, bepridil, cilnidipine, clevidipine, diltiazem, efonidipine, felodipine, fendiline, flunarizine, fluspirilene, gallopamil, isradipine, lacidipine, lercanidipine, manidipine, mibefradil, nicardipine, nifedipine, nilvadipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, pranidipine and verapamil • SSRI – citalopram, dapoxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, indalpine, paroxetine, sertraline, vilazodone, zimeldine and tonabersat • SNRI – amitriptyline, clomipramine, desvenlafaxine, doxepin, duloxetine, imipramine, milnacipran, levomilnacipran, venlafaxine, sibutramine and bicifadine	• Interventions not on the list

Category	Inclusion criteria	Exclusion criteria
	• Serotonin agonists – pizotifen • Tricyclic antidepressants – amoxapine, desipramine, dibenzepin, dosulepin, lofepramine, opipramol, protriptyline and trimipramine • Other investigational – B-244, metformin, idebenone, DFN-11, metamizole, Botox, ALLOD-2, AMG 301 and MK-6096 (filorexant)	
Comparators	• Placebo • Best supportive care (author defined) • Any of the interventions listed above • Any other pharmacological/non-pharmacological interventions	None
Outcomes	• Migraine frequency/migraine day • Headache day • Responder rate (e.g., 50%) • Acute medication use • HRQL • Treatment-related adverse events • Treatment-emergent adverse event • Serious adverse event • Study/treatment discontinuation • Mortality • Subgroup extractions – prior treatments	Studies assessing outcomes not relevant to the review
Study design	• RCTs • Relevant systematic reviews[c]	• Preclinical studies • Reviews, letters, comments, and editorials • Non-RCTs and observational trials • Systematic reviews based on non-RCTs and observational studies
Language	No limits[d]	None

Key: ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blockers; CGRP, calcitonin gene-related peptide; EM, episodic migraine; FE, fixed effect; HRQL, health-related quality of life; RCT, randomized controlled trial; SLR, systematic literature review; SNRI, serotonin noradrenalin reuptake inhibitors; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors.

Note: [a] Studies with mixed populations (e.g., where both chronic and EM patients were included) were included if most (≥80%) patients were relevant (i.e., have EM), or if separate data was reported for relevant EM patients. Also, the studies which were not explicitly reported in the publication as EM by author were categorized by the reviewers as EM based on monthly migraine or headache days, or migraine frequency or migraine attack. The monthly migraine days, headache days or migraine frequency or migraine attack lying within range of 1–14 were considered as EM. [b] Primary disease is defined as a disease arising spontaneously and not associated with or caused by a previous disease or injury. Migraine/headache associated with previous injury or disease were excluded (e.g., headache attributed to trauma or injury to the head and/or neck, headache attributed to infection, headache attributed to psychiatric disorder, headache attributed to a substance or its withdrawal etc.). [c] Systematic reviews were included and flagged for bibliography searches. [d] Non-English citations that were potentially relevant to the SLR were flagged and agreement was reached to exclude them as we have identified enough English citations.

O processo de identificação e seleção dos estudos foi realizado por dois revisores independentes, bem como a avaliação do risco de viés e extração dos dados. Todo o processo decorreu de acordo com as orientações metodológicas da Cochrane e do NICE. Para a resolução de eventuais discrepâncias entre os dois revisores, existiu a figura de um terceiro revisor.

A triagem inicial e a triagem secundária foram realizadas por dois revisores independentes que verificaram todas as referências (título e resumo) identificadas na pesquisa bibliográfica, aplicaram critérios básicos para a seleção dos estudos (população, intervenção e desenho do estudo) e decidiram incluir ou excluir as referências identificadas. Um terceiro revisor independente realizou a reconciliação das decisões tomadas pelos dois revisores, bem como resolveu eventuais discrepâncias na decisão, por forma a garantir a qualidade. Este processo assegura uma triagem imparcial e está em linha com as orientações metodológicas da Cochrane e do NICE.

As referências bibliográficas das principais revisões sistemáticas e meta-análises foram revistas para garantir que as pesquisas iniciais identificaram todos os estudos clínicos relevantes. Os motivos da exclusão foram claramente definidos e apresentados de acordo com os consensos PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

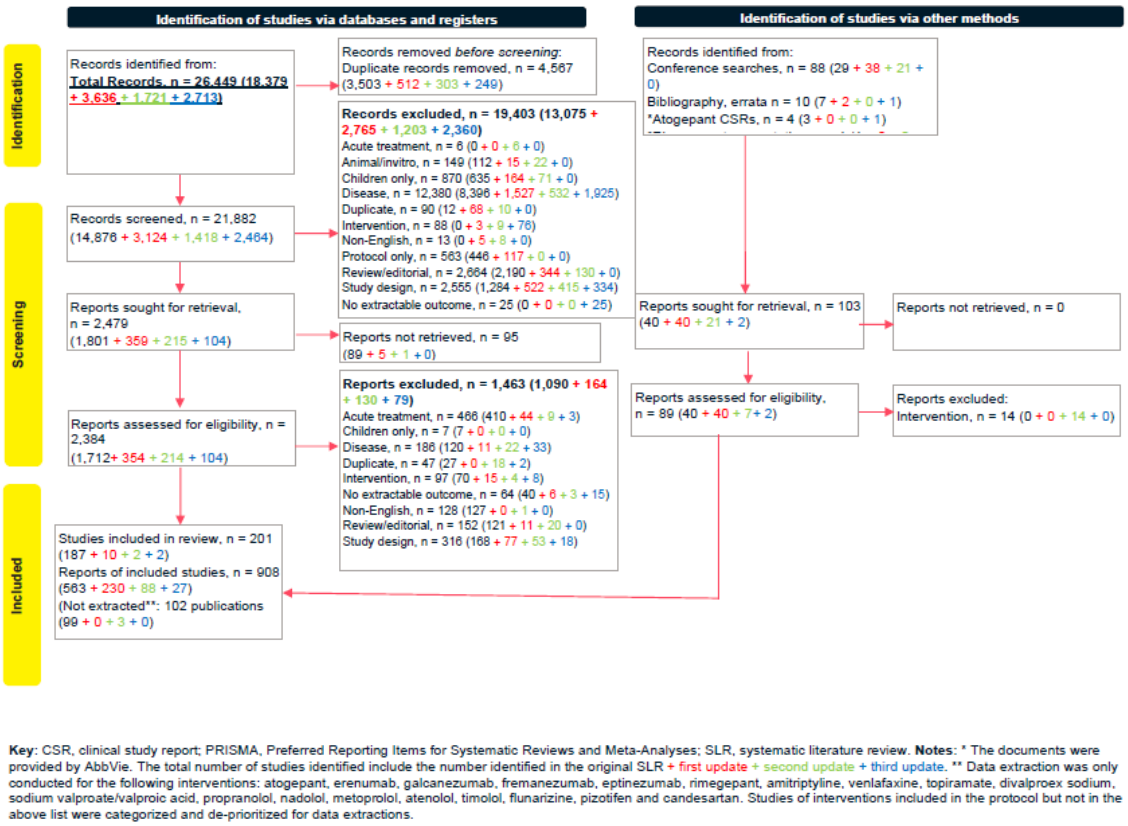


Figura 1: Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos in *Clinical Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials for Preventive Treatments of Episodic Migraine, 3 fevereiro 2023*

A RSL identificou 201 ensaios clínicos randomizados (RCT) que cumpriam os critérios de inclusão.

A maioria dos estudos incluídos demonstraram baixo risco de viés nas características dos participantes na linha de base, na ocultação, nas descontinuações e nas análises. Em termos das características dos participantes, o risco de viés era baixo em mais de 90% dos estudos. Na ocultação, o risco de viés foi considerado baixo em 77% dos estudos, já que a maioria eram duplamente cegos. Não se registaram desequilíbrios inesperados nas descontinuações nos vários braços em 96% dos estudos, conduzindo a um baixo risco de viés. Em termos da seleção das medidas de resultado e do reporte, 99% dos estudos foram classificados com baixo risco de viés, enquanto que relativamente aos métodos estatísticos, o risco de viés foi considerado baixo em 59% dos estudos.

Mais de 40% dos estudos demonstraram um baixo risco de viés em termos do método de randomização e da alocação. Em mais de 50% dos estudos esta informação era omissa pelo que o risco de viés é incerto. Menos de 5% dos estudos tiveram risco elevado de viés.

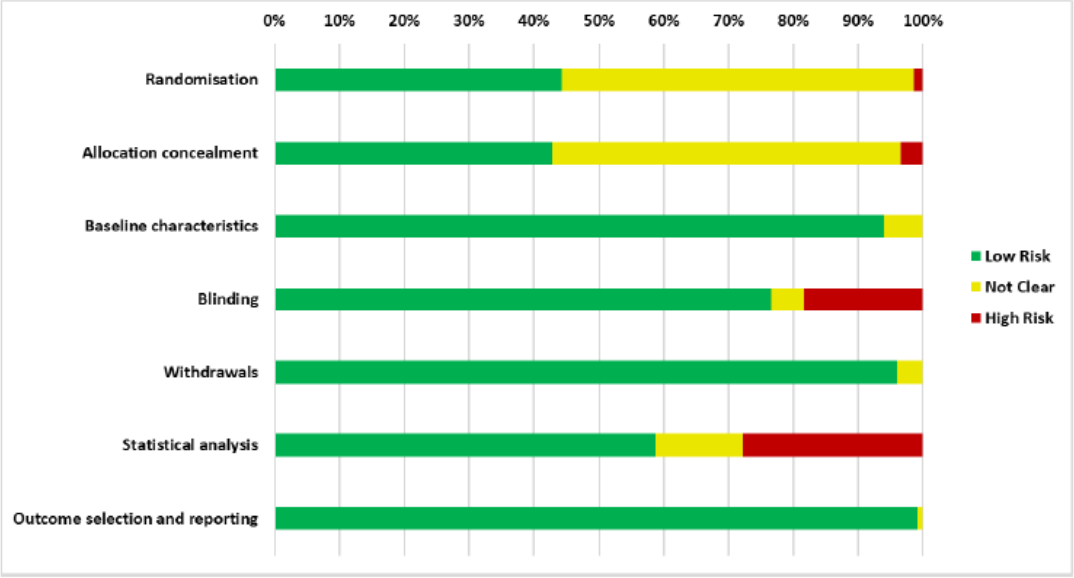


Figura 2 - Qualidade dos estudos incluídos avaliados pela *checklist* do NICE in *Clinical Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials for Preventive Treatments of Episodic Migraine, 3 fevereiro 2023*

Dos RCT incluídos na RSL, 31 foram identificados como potencialmente relevantes para inclusão na NMA já que incluíam pelo menos um comparador de interesse (atogepant, eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab ou rimegepant). Apenas o atogepant, o erenumab, o galcanezumab e o fremanezumab são relevantes para a presente avaliação.

A fase do estudo foi relatada nos 31 ensaios identificados como potencialmente relevantes. Destes, 20 eram de Fase III (dois deles de Fase IIIb) e 7 eram de Fase II (incluindo dois ensaios de Fase IIb). Dois ensaios eram de Fase II/III (um deles de Fase IIb/III), um era de Fase IV e outro era de Fase 1b. A fase dos ensaios não foi utilizada para determinar a sua adequação à inclusão na NMA, exceto se a fase do estudo tivesse impacto na homogeneidade face à base de evidência, devido a diferenças, por exemplo, na dose de tratamento, dados demográficos dos doentes ou outras características relevantes do desenho do ensaio. Todos os 31 ensaios incluídos, eram RCT de grupos paralelos, não havendo ensaios cruzados. Cinco dos estudos eram *open label* e os restantes duplamente cegos. O estudo foi multicêntrico nos 31 ensaios, dos quais 16 eram ensaios multicêntricos internacionais.

Assume-se como pressuposto base que os métodos indiretos de comparação apenas são considerados válidos se cumpridas as premissas de homogeneidade, similaridade e consistência entre os vários estudos, ou seja, deve estar assegurada a condição de transitividade. Por este motivo, dos 31 ensaios incluídos, apenas 11 foram incluídos na NMA. Os motivos que levaram à sua exclusão estão identificados no quadro infra:

Tabela 5: Resumo dos motivos que levaram à exclusão dos estudos da NMA in *Clinical Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials for Preventive Treatments of Episodic Migraine, 3 fevereiro 2023*

Category of exclusion*	**Number excluded**	**Number remaining**
Studies identified in SLR with treatments of interest	-	31
Treatments (i.e., insufficient evidence base for treatment**; combination therapy)	12	19
Endpoint data	-	19
Trial design (i.e., open label; small study)	3	17
Population	-	-
- Exclusively Asian Population	5	11
TOTAL	*20*	*11*
Key: MOH, medication overuse headache; SLR, systematic literature review **Notes:** *Some studies could be excluded based on multiple categories; they are only assigned one category for counting.		

Após avaliação do desenho do estudo, características iniciais, aprovação do tratamento e disponibilidade de dados, na população global, sete estudos foram incluídos na análise de eficácia e 10 estudos foram incluídos na análise de segurança e tolerabilidade. Relativamente à população com falências prévias de terapêutica (TF), oito estudos foram incluídos 2+ TF de eficácia e quatro estudos foram incluídos nos 3+ TF de eficácia (a população de interesse para esta avaliação incluiu os estudos ELEVATE, LIBERTY, FOCUS e CONQUER).

Tabela 6: Estudos incluídos na NMA, nas várias subpopulações in *Statistical Analysis report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Episodic Migraine, março 2023*

Study name	Treatment	Dose	Frequency	Population analyses of interest
ELEVATE[36]	Atogepant	60 mg	Once daily	Overall, 2+ TF, 3+ TF
	Placebo	-	-	Overall, 2+ TF, 3+ TF
ADVANCE[37]	Atogepant	10 mg	Once daily	Overall, 2+ TF
		30 mg		Overall, 2+ TF
		60 mg		Overall, 2+ TF
	Placebo	-	-	Overall, 2+ TF
CGP-MD-01[38]	Atogepant	10 mg	Once daily	Overall
		30 mg		Overall
		60 mg		Overall
		30 mg	Twice daily	X
		60 mg		X
	Placebo	-	-	Overall
STRIVE[39]	Erenumab	70 mg	Once a month	2+ TF
		140 mg		Overall, 2+ TF
	Placebo	-	-	Overall, 2+ TF
LIBERTY[40]	Erenumab	140 mg	Once a month	Overall, 2+ TF, 3+ TF
	Placebo	-	-	Overall, 2+ TF, 3+ TF
Bigal 2015[55]	Fremanezumab	225 mg	Once a month	Overall
		675 mg		X
	Placebo	-	-	Overall

Study name	Treatment	Dose	Frequency	Population analyses of interest
HALO EM[42]	Fremanezumab	225	Once a month	Overall
		675	Once every 3 months	Overall
	Placebo	-	-	Overall
FOCUS[43]	Fremanezumab	225	Once a month	Overall, 2+ TF, 3+ TF
		675	Once every 3 months	Overall, 2+ TF, 3+ TF
	Placebo	-	-	Overall, 2+ TF, 3+ TF
CONQUER[44]	Galcanezumab	240/120 mg	Once a month	2+ TF, 3+ TF
	Placebo	-	-	2+ TF, 3+ TF
EVOLVE pooled[19]	Galcanezumab	240/120 mg	Once a month	2+ TF
		240 mg		X
	Placebo	-	-	2+ TF
EVOLVE-2[21]	Galcanezumab	240/120 mg	Once a month	Overall, 2+ TF
		240 mg		X
	Placebo	-	-	Overall, 2+ TF
EVOLVE-1[20]	Galcanezumab	240/120 mg	Once a month	Overall, 2+ TF
		240 mg		X
	Placebo	-	-	Overall, 2+ TF

Key: TF, treatment failure.

Note: Galcanezumab 240/120 regimen is a 240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.

Os estudos que foram considerados para segurança, tolerabilidade e eficácia na população global incluíram todos ensaios com tratamentos que foram identificados como potencialmente relevantes para as análises 3+ TF e que tinham dados disponíveis para os resultados de segurança de interesse ou resultados de eficácia de interesse.

Os 11 estudos selecionados foram avaliados relativamente à disponibilidade de dados, tando de eficácia como de segurança, nas populações de interesse, por forma a determinar a elaboração das redes de evidência. As medidas de eficácia e segurança de interesse foram:

- Alteração do número de dias de enxaqueca mensal (MMD) face à *avaliação de base* (CFB);
- Proporção com uma redução de 50% nos MMD em relação à *avaliação de base*;

- Alteração do número de dias de uso de medicação aguda mensal (MUD) face à *avaliação de base* (CFB);
- Proporção de doentes com eventos adversos associados ao tratamento (TEAE);
- Proporção de doentes com descontinuação por todas as causas.

Os resultados da NMA para efeitos relativos do tratamento foram relatados como diferença média (MD) para as medidas de resultado CFB (CFB MMD e CFB MUD) e *odds ratio* (OR) para medidas de resultado binárias de eficácia (resposta de 50% no MMD), enquanto as medidas de resultado binárias de segurança e tolerabilidade (TEAE e descontinuação por todas as causas) foram apresentados como *hazard ratio* (HR).

A NMA foi realizada utilizando uma metodologia *Bayesiana*, de acordo com as guidelines do NICE de forma a estimar a eficácia relativa, a segurança e a tolerabilidade de cada tratamento em comparação com outros inibidores do CGRP. para capturar a incerteza nos parâmetros do modelo preservando a correlação entre os efeitos do tratamento. As avaliações estatísticas de heterogeneidade foram baseadas em modelos de efeito fixo (FE) e de efeitos aleatórios (RE) utilizando o critério de informação de desvio (DIC) e desvio residual total, tal como recomendado pelo NICE, atendendo ao reduzido número de estudos.

Os estudos que foram considerados para segurança, tolerabilidade e eficácia de NMA EM incluíram todos ensaios com tratamentos que foram identificados como potencialmente relevantes para as análises 3+ TF EM e tinham dados disponíveis para os resultados de segurança de interesse ou resultados de eficácia de interesse. No geral, os resultados dos modelos de efeitos fixos e aleatórios foram consistentes e não houve resultados com diferenças substanciais nas estimativas. Em geral, as estimativas de incerteza foram maiores nos modelos de efeitos aleatórios, especialmente em as análises de eficácia nas populações 2+ TF EM e 3+ TF EM. Essas análises populacionais tiveram menos estudos, a população de interesse tinha menos doentes e os efeitos do tratamento foram frequentemente baseados em comparações de estudos únicos; como tal, não havia evidência suficiente para estimar com segurança o desvio padrão entre ensaios e as análises de efeito aleatório para essas análises específicas, portanto, sobrestimam a incerteza nos efeitos do tratamento. Em contrapartida, também é possível que os modelos de efeitos fixos subestimem as estimativas de incerteza. Os modelos de efeitos fixos foram selecionados como a análise primária para todos os resultados.

As medidas de eficácia são baseadas em variação face às linhas de base de respondedores vs. não respondedores, o que tem limitações devido à possível heterogeneidade nos efeitos estimados. Também a duração dos ensaios, que não é igual em todos, constitui uma limitação deste estudo já que a medida do efeito é realizada em diferentes tempos e o efeito pode-se alterar ao longo do tempo.

Tabela 7- Disponibilidade de resultados de medidas de eficácia para a população 3+ TF EE

Table 25: 3+ TF EM efficacy endpoint availability

Study name	Publication year	Treatment	Primary/ subgroup time point	Endpoint data availability		
				CFB MMD	50% response in MMD	CFB in MUDs
ELEVATE[36]	2022	Atogepant 60 mg QD Placebo	1 to 12 weeks	Y	Y	Y
ADVANCE[37]	2021	Atogepant 10 mg QD Atogepant 30 mg QD Atogepant 60 mg QD Placebo	Excluded for small sample size (Ns <10)			
CGP-MD-01[38]	2020	Atogepant 10 mg QD Atogepant 30 mg QD Atogepant 60 mg QD Placebo	Efficacy data not reported for treatment failure subgroup			
STRIVE[39]	2017	Erenumab 70 mg QM Erenumab 140 mg QM Placebo	Efficacy data not reported for treatment failure subgroup			
LIBERTY[40]	2018	Erenumab 140 mg QM Placebo	9 to 12 weeks	Y	Y	N
HALO EM[42]	2018	Fremanezumab 225 mg QM* Fremanezumab 675 mg Q3M Placebo	Efficacy data not reported for treatment failure subgroup			
Bigal 2015[41]	2015	Fremanezumab 225 mg QM* Placebo	Efficacy data not reported for treatment failure subgroup			
FOCUS[43]	2019	Fremanezumab 225 mg QM* Fremanezumab 675 mg Q3M Placebo	1 to 12 weeks	Y	Y	Y
EVOLVE-1[20]		Galcanezumab 120 mg QM** Placebo	Efficacy data not reported for treatment failure subgroup			
EVOLVE-2[21]	2019	Galcanezumab 120 mg QM** Placebo	Efficacy data not reported for treatment failure subgroup			
EVOLVE Pooled[19]	2020	Galcanezumab 120 mg QM** Placebo	Efficacy data not reported for treatment failure subgroup			
CONQUER[44]	2020	Galcanezumab 120 mg QM** Placebo	1 to 12 weeks	Y	Y	Y

Key: CFB, change from baseline; MMD, monthly migraine days; MUD, monthly medication use days; N, no data available; NMA, network meta-analysis; QD, once a day; QM, once a month; Q3M, once per quarter; Y, yes, data available.

Notes: Red highlighted rows indicate there were no data reported for endpoints of interest. More detail on the trial design comparisons is provided in Section 5.4; *675 mg initial dose followed by 225 mg; **240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.

Tabela 8- Disponibilidade de resultados de medidas de segurança para a população 3+ TF EE

Table 26: Safety and tolerability endpoint availability for Safety and Tolerability Analyses including only CGRP preventives

Study name	Publication year	Treatment	Treatment dose for NMA	Endpoint data availability			
				Primary time point safety	TEAE	Primary time point tolerability	All-cause discontinuation
ELEVATE[36]	2022	Atogepant 60 mg QD Placebo	Atogepant 60 mg QD Placebo	1 to 16 weeks	Y	1 to 12 weeks	Y
ADVANCE[37]	2021	Atogepant 10 mg QD Atogepant 30 mg QD Atogepant 60 mg QD Placebo	Atogepant 10 mg QD Atogepant 30 mg QD Atogepant 60 mg QD Placebo	1 to 16 weeks	Y	1 to 12 weeks	Y
CGP-MD-01[38]	2020	Atogepant 10 mg QD Atogepant 30 mg QD Atogepant 60 mg QD Placebo	Atogepant 10 mg QD Atogepant 30 mg QD Atogepant 60 mg QD Placebo	1 to 16 weeks	Y	1 to 12 weeks	Y
STRIVE[39]	2017	Erenumab 70 mg QM Erenumab 140 mg QM Placebo	Erenumab 70 mg QM Erenumab 140 mg QM Placebo	1 to 24 weeks	Y	1 to 24 weeks	Y
LIBERTY[40]	2018	Erenumab 140 mg QM Placebo	Erenumab 140 mg QM Placebo	1 to 12	Y	1 to 12	Y
HALO EM[42]	2018	Fremanezumab 225 mg QM* Fremanezumab 675 mg Q3M Placebo	Fremanezumab 225 mg QM* Fremanezumab 675 mg Q3M Placebo	1 to 12 weeks	Y	1 to 12 weeks	Y
Bigal 2015[41]	2015	Fremanezumab 225 mg QM* Placebo	Fremanezumab 225 mg QM* Placebo	1 to 12 weeks	Y	1 to 12 weeks	Y
FOCUS[43]	2019	Fremanezumab 225 mg QM* Fremanezumab 675 mg Q3M Placebo	Fremanezumab 225 mg QM* Fremanezumab 675 mg Q3M Placebo	1 to 12 weeks	Y	1 to 12 weeks	N
EVOLVE-1[20]	2018	Galcanezumab 120 mg QM** Placebo	Galcanezumab 120 mg QM** Placebo	1 to 24 weeks	Y	1 to 24 weeks	Y
EVOLVE-2[21]	2018	Galcanezumab 120 mg QM** Placebo	Galcanezumab 120 mg QM** Placebo	1 to 24 weeks	Y	1 to 24 weeks	Y
EVOLVE Pooled[19]	2020	Galcanezumab 120 mg QM** Placebo	Galcanezumab 120 mg QM** Placebo	Arm level data used			
CONQUER[44]	2020	Galcanezumab 120 mg QM** Placebo	Galcanezumab 120 mg QM** Placebo	1 to 12 weeks	N	N	N

Key: CFB, change from baseline; MMD, monthly migraine days; MUD, monthly medication use days; N, no data available; NMA, network meta-analysis; QD, once a day; QM, once a month; Q3M, once per quarter; Y, yes, data available.

Notes: Red highlighted rows indicate there were no data reported for endpoints of interest. More detail on the trial design comparisons is provided in Section 5.4; *675 mg initial dose followed by 225 mg; **240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.

No que respeita às medidas de segurança, nem todos são baseados no mesmo tempo de medida, pelo que foi utilizado o modelo *cloglog* para comparar riscos relativos, o que traz também algumas limitações já que este modelo assume que os participantes não são perdidos para follow-up. Também o tipo de *report* para a descontinuação, diferente em alguns estudos, é uma limitação deste estudo. Ainda relativamente à segurança, não foi reportada por subgrupos específicos em cada estudo.

Apenas 4 estudos são relevantes para a presente avaliação (população 3+ TF EM):

1. CONQUER (Mulleners 2020): ensaio clínico de fase IIIb, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, para avaliar a eficácia e a segurança do galcanezumab no tratamento profilático da

enxaqueca crónica e episódica em doentes com enxaqueca resistente ao tratamento preventivo (2 a 4 classes prévias).

2. ELEVATE (3101-304-002): ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, paralelo, duplo-cego, controlado por placebo, com objetivo de avaliar a eficácia e segurança de atogepant na dosagem de 60 mg uma vez por dia, para a prevenção da EE em adultos com 2 a 4 falências prévias de terapêutica preventiva.

3. LIBERTY (Reuter 2018): 6.28 Estudo de fase IIIb, em dupla ocultação, controlado por placebo, aleatorizado, multicêntrico, para avaliar o erenumab no tratamento da enxaqueca episódica em adultos que tenham apresentado falência a 2 a 4 tratamentos prévios. Os doentes foram randomizados 1:1 para receber placebo ou erenumab 140 mg a cada 4 semanas por via subcutânea.

4. FOCUS (Ferrari 2019): É um ensaio clínico de fase IIIb, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, com um período aberto, para avaliar a eficácia e a segurança do fremanezumab no tratamento profilático da enxaqueca crónica e episódica em doentes com resposta inadequada a tratamento preventivos prévios

5. O estudo PROGRESS, foi um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, paralelo, duplamente cego, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança de atogepant na prevenção da enxaqueca em adultos com enxaqueca crónica e que será apenas considerado na meta-análise da enxaqueca crónica.

As características dos estudos são apresentadas resumidamente nas tabelas seguintes:

Tabela 9- +Características da população dos estudos

Ensaio	Intervenção	Classificação da enxaqueca (EC ou EE)	Idade média na baseline	Sexo		Nº de falências terapêuticas
				Feminino	Masculino	
ELEVATE	Atogepant	EE	42,2	89,5%	10,5%	2 a 4
PROGRESS	Atogepant	EC	42	87,6%	12,4%	0 a 3
LIBERTY	Erenumab	EE	44,4	81,3%	18,7%	2 a 4
FOCUS	Fremanezumab	Ambas	46,2	83,5%	16,5%	2 a 4
CONQUER	Galcanezumab	Ambas	46	86,0%	14,0%	2 a 4

Tabela 10- Medidas de eficácia avaliadas

Ensaio	Intervenção	QVRS			Impacto funcional			Redução MMD	≥50% redução MMD	Redução MUD
		MSQ total score	MSQ role function restrictive	MSQ role function emotional	MSQ role function preventive	HIT-6 total score	MIDAS total score			
ELEVATE	Atogepant		x	x	x	x	x	x	x	x
PROGRESS	Atogepant		x	x	x	x	x	x	x	x
LIBERTY	Erenumab							x	x	x
FOCUS	Fremanezumab		x	x	x	x	x	x	x	x
CONQUER	Galcanezumab	x	x	x	x		x	x	x	x

Tabela 11- Medidas de segurança avaliadas

Ensaio	Intervenção	Mortalidade por reações adversas	Abandono por reações adversas	Eventos adversos graves	Eventos adversos
ELEVATE	Atogepant	x	x	x	x
PROGRESS	Atogepant	x	x	x	x
LIBERTY	Erenumab	x	x	x	x
FOCUS	Fremanezumab	x	x	x	x
CONQUER	Galcanezumab	x	x	x	x

Critérios de elegibilidade dos estudos

Ensaio	Intervenção	Tipo de enxaqueca (EC ou EE)	N	Idade	MMD na baseline	Nº falências terapêuticas
ELEVATE	Atogepant	EE	315	18-80	≥4 e <15	2 a 4
PROGRESS	Atogepant	EC	778	18-80	≥15	0 a 3
LIBERTY	Erenumab	EE	246	18-65	≥4 e <15	2 a 4
FOCUS	Fremanezumab	Ambas	838	18-70	≥4	2 a 4
CONQUER	Galcanezumab	Ambas	462	18-75	≥4	2 a 4

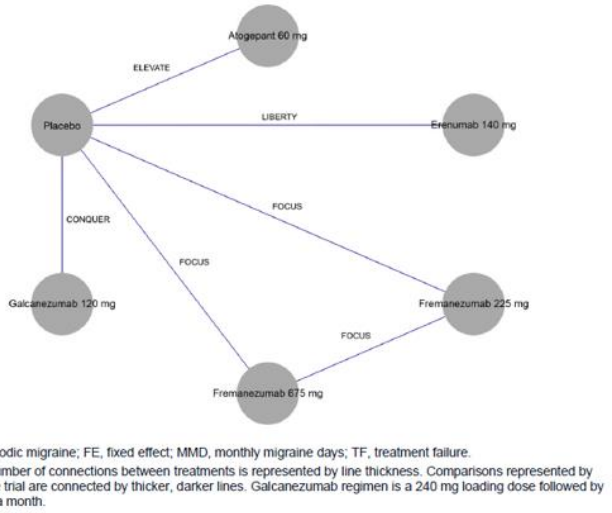
Nem todos os estudos apresentavam as características da população tratada3+ TF EM:

- Foram usados os dados da população global (EM e CM,2-4 TF) para o sexo e raça do estudo FOCUS.
- Foram usados os dados globais (2-4 TF) para idade, sexo, raça, BMI, MMD e MHD do estudo LIBERTY.

Resultados

a. *Alteração do número de dias de enxaqueca mensal (MMD) face à avaliação de base (CFB)*

No âmbito desta avaliação, atendendo às características da população em análise, apresenta-se a rede de evidência da população 3+ TF, resultando a mesma da combinação de dados de quatro estudos:



Key: EM, episodic migraine; FE, fixed effect; MMD, monthly migraine days; TF, treatment failure.
Notes: The number of connections between treatments is represented by line thickness. Comparisons represented by more than one trial are connected by thicker, darker lines. Galcanezumab regimen is a 240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.

Figura 3: Rede de evidência para *Alteração do número de dias de enxaqueca mensal* in *Statistical Analysis report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Episodic Migraine, março 2023*

Esta rede incluiu atogepant 60 mg, erenumab 140 mg, fremanezumab (225 mg and 675 mg), e galcanezumab 120 mg, avaliou a *alteração do número de dias de enxaqueca mensal (MMD) face à avaliação de base (CFB)* e permitiu estabelecer as comparações constantes no quadro seguinte:

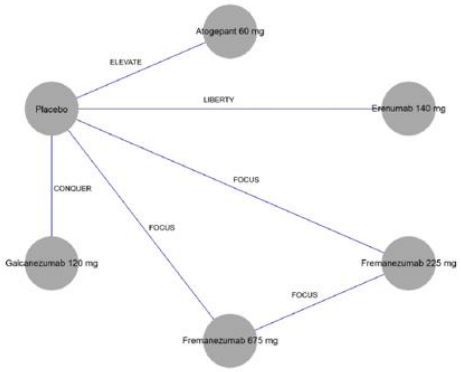
Tabela 12 - Efeito relativo de atogepant 60 mg em toma única diária em comparação com outros tratamentos – CFB MMD em Enxaqueca Episódica in *Statistical Analysis report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Episodic Migraine, março 2023*

Atogepant 60 mg QD vs		Overall (FE preferred)	2+ TF (FE preferred)	3+ TF (FE preferred)
Placebo	FE RE	**−1.26 (−1.69, −0.83)** **−1.23 (−2.18, −0.26)**	**−2.63 (−3.55, −1.71)** **−2.69 (−4.47, −0.99)**	**−2.62 (−4.04, −1.20)** −2.62 (−9.06, 3.79)
Atogepant 10 mg QD	FE RE	−0.13 (−0.60, 0.33) −0.08 (−1.03, 0.93)	−0.82 (−2.67, 1.02) −0.84 (−3.47, 1.77)	No data
Atogepant 30 mg QD	FE RE	−0.10 (−0.52, 0.33) −0.08 (−1.03, 0.89)	−1.20 (−2.65, 0.24) −1.23 (−3.63, 1.14)	No data
Erenumab 70 mg QM	FE RE	Excluded***	**−1.65 (−3.17, −0.13)** −1.69 (−4.54, 1.11)	No data
Erenumab 140 mg QM	FE RE	0.58 (−0.08, 1.24) 0.61 (−1.01, 2.24)	−0.56 (−1.82, 0.68) −0.59 (−3.03, 1.81)	−1.32 (−3.40, 0.77) −1.32 (−10.39, 7.73)
Fremanezumab 225 mg QM*	FE RE	0.46 (−0.29, 1.20) 0.64 (−0.72, 2.22)	0.47 (−1.06, 2.00) 0.41 (−2.58, 3.29)	1.38 (−0.78, 3.52) 1.38 (−7.70, 10.52)
Fremanezumab 675 mg Q3M	FE RE	0.15 (−0.64, 0.93) 0.25 (−1.31, 1.94)	0.37 (−1.15, 1.89) 0.31 (−2.72, 3.20)	1.38 (−0.83, 3.58) 1.39 (−7.75, 10.56)
Galcanezumab 120 mg QM**	FE RE	**0.71 (0.07, 1.35)** 0.74 (−0.62, 2.13)	0.02 (−1.15, 1.21) −0.06 (−2.54, 2.17)	0.37 (−2.00, 2.73) 0.37 (−8.79, 9.53)

Key: CFB, change from baseline; FE, fixed effect; QD, daily; QM, monthly; Q3M, quarterly; RE, random effects; TF, treatment failure.
Notes: Values represent mean difference (MD) and credible interval of atogepant vs. comparator; Bold values denote statistically significant results (i.e., intervals that do not contain 0); MD <0 favours atogepant (blue font); MD >0 favours comparator (red font); *675 mg initial dose followed by 225 mg; **240 mg loading dose followed by 120 mg once a month; ***Non atogepant CGRPs were included in the Overall EM population only if they had usable data in the 3+ TF population

De acordo com os resultados apresentados, no que respeita à subpopulação 3+TF, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre atogepant 60 mg e os comparadores selecionados.

b. Proporção com uma redução de 50% nos MMD em relação à avaliação de base



Key: EM, episodic migraine; FE, fixed effect; MMD, monthly migraine days; TF, treatment failure.
Notes: The number of connections between treatments is represented by line thickness. Comparisons represented by more than one trial are connected by thicker, darker lines. Galcanezumab regimen is a 240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.

Figura 4: Rede de evidência para a redução de 50% nos MMD in *Statistical Analysis report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Episodic Migraine, março 2023*

Esta rede avaliou a redução em 50% do número de dias com enxaqueca mensal (MMD), incluiu atogepant 60 mg, erenumab 140 mg, fremanezumab (225 mg e 675 mg), e galcanezumab 120 mg e permitiu estabelecer as comparações constantes no quadro seguinte:

Tabela 13 - Efeito relativo de atogepant 60 mg em toma única diária em comparação com outros tratamentos - redução em 50% do número de dias com enxaqueca mensal (MMD) *in Statistical Analysis report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Episodic Migraine, março 2023*

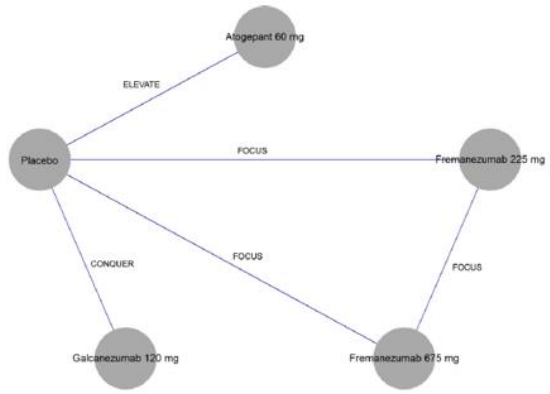
Atogepant 60 mg QD vs		Overall (FE preferred)	2+ TF (FE preferred)	3+ TF (FE preferred)
Placebo	FE RE	**2.55 (1.91, 3.41)** **2.51 (1.33, 4.63)**	**5.34 (3.34, 8.76)** **5.57 (2.02, 18.39)**	**6.91 (2.94, 17.96)** 6.94 (0.01, 3731.00)
Atogepant 10 mg QD	FE RE	1.03 (0.76, 1.39) 1.01 (0.53, 1.89)	1.08 (0.35, 3.20) 1.08 (0.20, 5.52)	No data
Atogepant 30 mg QD	FE RE	1.02 (0.78, 1.36) 1.02 (0.55, 1.89)	1.67 (0.71, 3.98) 1.68 (0.37, 7.60)	No data
Erenumab 70 mg QM	FE RE	Excluded***	2.35 (0.88, 6.41) 2.38 (0.37, 15.64)	No data
Erenumab 140 mg QM	FE RE	0.92 (0.59, 1.43) 0.90 (0.31, 2.60)	1.65 (0.80, 3.42) 1.67 (0.36, 8.08)	2.36 (0.65, 8.54) 2.35 (0.00, 18410.00)
Fremanezumab 225 mg QM*	FE RE	1.03 (0.68, 1.55) 0.98 (0.39, 2.36)	0.76 (0.30, 1.78) 0.78 (0.13, 5.52)	0.65 (0.11, 3.07) 0.63 (0.00, 5134.00)
Fremanezumab 675 mg Q3M	FE RE	1.20 (0.77, 1.86) 1.17 (0.41, 3.21)	0.64 (0.26, 1.52) 0.67 (0.11, 4.76)	0.40 (0.07, 1.97) 0.39 (0.00, 3229.00)
Galcanezumab 120 mg QM**	FE RE	0.97 (0.67, 1.42) 0.96 (0.40, 2.26)	1.48 (0.76, 2.88) 1.53 (0.35, 7.59)	1.81 (0.47, 6.89) 1.78 (0.00, 13320.00)

Key: FE, fixed effect; QD, daily; QM, monthly; Q3M, quarterly; RE, random effects; TF, treatment failure.
Notes: Values represent odds ratio (OR) and credible interval of atogepant vs. comparator; Bold values denote statistically significant results (i.e., intervals that do not contain 1); OR >1 favours atogepant (blue font); OR <1 favours comparator (red font); *675 mg initial dose followed by 225 mg; **240 mg loading dose followed by 120 mg once a month; ***Non atogepant CGRPs were included in the Overall EM population only if they had usable data in the 3+ TF population

De acordo com o quadro anterior, no que respeita à subpopulação 3+TF, também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre atogepant 60 mg e os comparadores selecionados.

c. *Redução da medicação antimigranosa concomitante aguda*

6.28. No âmbito desta avaliação, atendendo às características da população em análise, apresenta-se a rede de evidência da população 3+ TF, resultando a mesma da combinação de dados de três estudos. Foram comparados, atogepant 60 mg, ambas as doses de fremanezumab, e galcanezumab 120 mg.



Key: EM, episodic migraine; FE, fixed effect; MUD, medication use days; TF, treatment failure.
Notes: The number of connections between treatments is represented by line thickness. Comparisons represented by more than one trial are connected by thicker, darker lines. Galcanezumab regimen is a 240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.

Figura 5: Rede de evidência para a utilização de medicação antimigranosa concomitante aguda in *Statistical Analysis report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Episodic Migraine, março 2023*

Esta rede avaliou a *alteração do número de dias com utilização de medicação aguda concomitante (MUD) face à avaliação de base (CFB)* e permitiu estabelecer as comparações constantes no quadro seguinte:

Tabela 14 - Efeito relativo de atogepant 60 mg em toma única diária em comparação com outros tratamentos - alteração do número de dias com utilização de medicação aguda concomitante (MUD) *in Statistical Analysis report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Episodic Migraine, março 2023*

Atogepant 60 mg QD vs		**Overall (FE preferred)**	**2+ TF (FE preferred)**	**3+ TF (FE preferred)**
Placebo	FE RE	**−1.34 (−1.72, −0.95)** **−1.33 (−1.85, −0.78)**	**−2.63 (−3.48, −1.79)** **−2.61 (−5.07, −0.08)**	**−3.40 (−4.68, −2.12)** −3.41 (−9.83, 2.98)
Atogepant 10 mg QD	FE RE	−0.04 (−0.45, 0.37) −0.03 (−0.59, 0.53)	−0.67 (−2.34, 0.99) −0.66 (−4.07, 2.78)	No data
Atogepant 30 mg QD	FE RE	0.05 (−0.33, 0.42) 0.06 (−0.47, 0.60)	−1.11 (−2.42, 0.20) −1.10 (−4.39, 2.22)	No data
Erenumab 140 mg QM	FE RE	0.20 (−0.35, 0.75) 0.22 (−0.63, 1.09)	No data	No data
Fremanezumab 225 mg QM*	FE RE	0.05 (−0.62, 0.72) 0.08 (−0.77, 0.98)	No data	0.50 (−1.42, 2.42) 0.49 (−8.57, 9.58)
Fremanezumab 675 mg Q3M	FE RE	−0.09 (−0.80, 0.61) −0.07 (−1.00, 0.89)	No data	0.40 (−1.59, 2.39) 0.39 (−8.70, 9.40)
Galcanezumab 120 mg QM**	FE RE	0.47 (−0.06, 1.01) 0.48 (−0.27, 1.25)	−0.09 (−1.26, 1.08) −0.09 (−3.56, 3.40)	−0.60 (−3.03, 1.84) −0.61 (−9.76, 8.56)

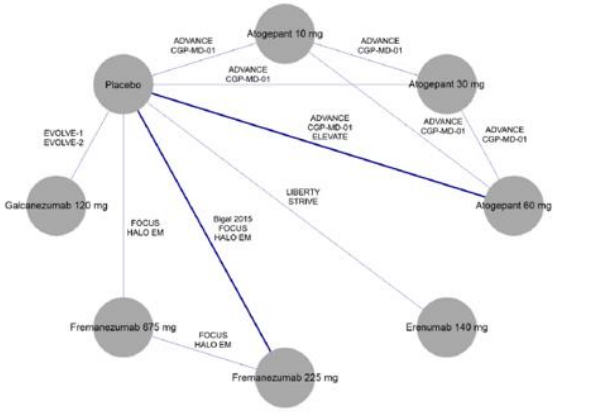
Key: CFB, change from baseline; FE, fixed effect; QD, daily; QM, monthly; Q3M, quarterly; RE, random effects; TF, treatment failure.
Notes: Values represent mean difference (MD) and credible interval of atogepant vs. comparator; Bold values denote statistically significant results (i.e., intervals that do not contain 0); MD <0 favours atogepant (blue font); MD >0 favours comparator (red font); *675 mg initial dose followed by 225 mg; **240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.

Para esta medida de eficácia, no que respeita à subpopulação 3+TF, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre atogepant 60 mg e os comparadores ativos.

A análise de segurança e tolerabilidade do tratamento com atogepant face aos comparadores, incluiu toda a população com EM, não sendo restrita à subpopulação 3+TF. No caso específico da medida *Taxa de eventos que levam à descontinuação do fármaco*, os dados apresentados reportavam-se à descontinuação por qualquer causa, não se reportando especificamente `descontinuação do fármaco motivada por eventos adversos. Ainda que não seja possível estabelecer a comparação definida no PICO, entendeu-se que se faria a descrição destas medidas de efeito para a população global.

a. Taxa de eventos adversos

Relativamente à taxa de eventos adversos, a rede deriva da combinação dos resultados de 10 ensaios. Essa rede de evidência conexa está representada na figura seguinte:



Key: EM, episodic migraine; FE, fixed effect; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Notes: The number of connections between treatments is represented by line thickness. Comparisons represented by more than one trial are connected by thicker, darker lines. Galcanezumab regimen is a 240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.

Figura 6: Rede de evidência para a taxa de eventos adversos in *Statistical Analysis report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Episodic Migraine, março 2023*

Esta rede avaliou a taxa de eventos adversos e permitiu estabelecer as comparações constantes no quadro seguinte:

Tabela 15 - Efeito relativo de atogepant 60 mg em toma única diária em comparação com outros tratamentos – ocorrência de efeitos adversos in *Statistical Analysis report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Episodic Migraine, março 2023*

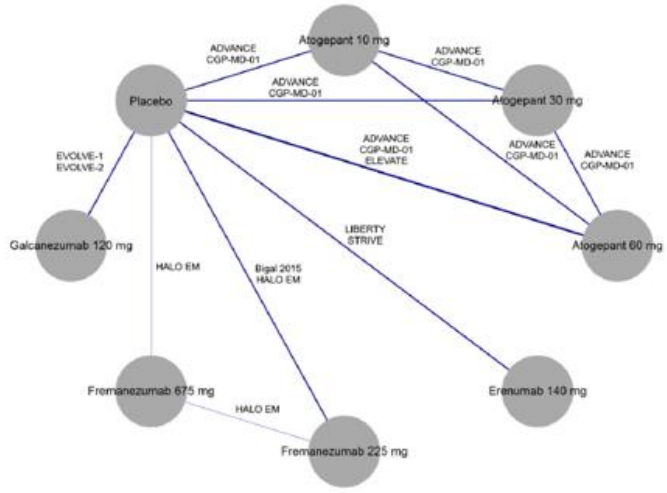
Atogepant 60 mg QD vs		**Overall (FE preferred)**
Placebo	FE RE	1.03 (0.88, 1.22) 1.03 (0.79, 1.35)
Atogepant 10 mg QD	FE RE	0.93 (0.77, 1.14) 0.92 (0.65, 1.26)
Atogepant 30 mg QD	FE RE	0.94 (0.79, 1.13) 0.94 (0.68, 1.28)
Erenumab 140 mg QM	FE RE	1.20 (0.94, 1.52) 1.17 (0.75, 1.77)
Fremanezumab 225 mg QM*	FE RE	0.97 (0.77, 1.24) 1.03 (0.71, 1.58)
Fremanezumab 675 mg Q3M	FE RE	0.86 (0.67, 1.10) 0.87 (0.57, 1.32)
Galcanezumab 120 mg QM**	FE RE	0.93 (0.75, 1.16) 0.93 (0.61, 1.40)

Key: FE, fixed effect; QD, daily; QM, monthly; Q3M, quarterly; RE, random effects; TEAE, treatment emergent adverse event; TF, treatment failure.
Notes: Values represent hazard ratio (HR) and credible interval of atogepant vs. comparator; Bold values denote statistically significant results (i.e., intervals that do not contain 1); HR <1 favours atogepant (blue font); HR >1 favours comparator (red font); *675 mg initial dose followed by 225 mg; **240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.

Pela análise do quadro supra, verifica-se que não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre atogepant 60mg e os comparadores ativos.

a. *Taxa de eventos que levam à descontinuação do fármaco*

Para esta medida foram combinados os dados de 9 ensaios, o que permitiu construir a seguinte rede de evidência conexa:



Key: EM, episodic migraine; FE, fixed effect.
Notes: The number of connections between treatments is represented by line thickness. Comparisons represented by more than one trial are connected by thicker, darker lines. Galcanezumab regimen is a 240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.

Figura 7: Rede de evidência para a descontinuação por todas as causas in *Statistical Analysis report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Episodic Migraine, março 2023*

Os resultados advindos desta análise estão compilados no quadro seguinte:

Tabela 16 - Efeito relativo de atogepant 60 mg em toma única diária em comparação com outros tratamentos – descontinuação por todas as causas *in Statistical Analysis report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Episodic Migraine, março 2023*

Atogepant 60 mg QD vs		**Overall (FE preferred)**
Placebo	FE RE	0.97 (0.69, 1.36) 1.03 (0.56, 2.09)
Atogepant 10 mg QD	FE RE	0.93 (0.63, 1.39) 0.97 (0.47, 2.14)
Atogepant 30 mg QD	FE RE	0.94 (0.66, 1.35) 0.98 (0.48, 2.10)
Erenumab 140 mg QM	FE RE	1.31 (0.73, 2.36) 1.36 (0.46, 4.20)
Fremanezumab 225 mg QM*	FE RE	0.79 (0.45, 1.40) 0.77 (0.27, 2.17)
Fremanezumab 675 mg Q3M	FE RE	0.92 (0.49, 1.73) 0.94 (0.29, 3.20)
Galcanezumab 120 mg QM**	FE RE	1.20 (0.77, 1.87) 1.28 (0.52, 3.60)

Key: FE, fixed effect; QD, daily; QM, monthly; Q3M, quarterly; RE, random effects; TF, treatment failure.
Notes: Values represent hazard ratio (HR) and credible interval of atogepant vs. comparator; Bold values denote statistically significant results (i.e., intervals that do not contain 1); HR <1 favours atogepant (blue font); HR >1 favours comparator (red font); *675 mg initial dose followed by 225 mg; **240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.

Pela análise dos dados anteriores, verifica-se que não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre atogepant 60mg e os comparadores ativos.

b. Mortalidade relacionada com o fármaco

Ainda que este *outcome* não esteja descrito nos resultados, não se verificaram quaisquer mortes nos ensaios que foram incluídos nesta NMA.

Limitações

As principais limitações desta análise prendem-se com a heterogeneidade das características dos estudos incluídos, relativamente a populações incluídas, desenho dos estudos, e definição e avaliação de medidas de resultado.

Atogepant na EE: PRO NMA

O objetivo desta meta-análise em rede foi avaliar os efeitos relativos do atogepant comparativamente aos tratamentos aprovados utilizados para a prevenção da enxaqueca episódica. Esta NMA pretende dar resposta às medidas de avaliação *Qualidade de vida* e *Melhoria do score funcional da enxaqueca*.

A realização da NMA seguiu uma metodologia Bayesiana, para estimar o impacto relativo em *Patient Reported Outcomes* (PRO) de cada tratamento em comparação com outros inibidores da CGRP. Foram utilizados modelos FE e RE para cada parâmetro.

As análises foram realizadas na população geral com EE, e nas subpopulações com uma ou mais falências terapêuticas prévias 1+ TF, 2+ TF e 3+ TF, tendo sido avaliada a CFB à semana 12 dos seguintes PRO: MSQ-RFR, MSQ-RFP, MSQ-EF, HIT-6 Total Score e MIDAS Total Score. Os resultados são apresentados como MD, OR, com IC a 95%, comparando atogepant com as diferentes intervenções.

As análises consideram os seguintes regimes terapêuticos: atogepant (10 mg, 30 mg e 60 mg, uma vez por dia); galcanezumab 120 mg uma vez por mês; fremanezumab (225 mg uma vez por mês, 675 mg trimestral) e erenumab (70 mg uma vez por mês, 140 mg uma vez por mês)

A população geral com EE foi avaliada em 6 estudos, e a população 3+ TF foi avaliada em 2 estudos. Para a população 3+ TF, para a generalidade das medidas de resultado avaliadas, apenas foi possível estabelecer comparações entre atogepant e galcanezumab.

Tabela 17. Sumário da evidência disponível para a população 2+ TF com EM e 3+ TF com EM in *Atogepant in Episodic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

	ATOGEPANT		ERENUMAB	GALCANEZUMAB		FREMANEZUMAB
Study name (year)	**ADVANCE**	**ELEVATE**	**LIBERTY**	**CONQUER**	**EVOLE-1/EVOLVE-2**	**FOCUS**
Endpoint	**Timepoint (weeks)**					
2+TF						
• MSQ-RFR	1-12	1-12	NR	1-12	1-24	NR
• MSQ-RFP	1-12	1-12	NR	NR	NR	NR
• MSQ-EF	1-12	1-12	NR	NR	NR	NR
• HIT-6	1-12	1-12	1-12	NR	NR	NR
• MIDAS	1-12	1-12	NR	1-12	NR	NR
3+TF						
• MSQ-RFR	NA*	1-12	NR	1-12	NR	NR
• MSQ-RFP	NA*	1-12	NR	1-12	NR	NR
• MSQ-EF	NA*	1-12	NR	1-12	NR	NR
• HIT-6	NA*	1-12	NR	NR	NR	NR
• MIDAS	NA*	1-12	NR	1-12	NR	NR

Os resultados dos modelos de FE e RE foram consistentes, não tendo sido observadas diferenças substanciais entre os modelos. Assim, os resultados são apresentados considerando o modelo de FE, para a dosagem de 60 mg de atogepant, sendo a comparação efetuada à semana 12.

a. Avaliação do score MSQ-RFR

Relativamente à população de interesse, 3+TF, estabeleceu-se a seguinte rede de evidência:

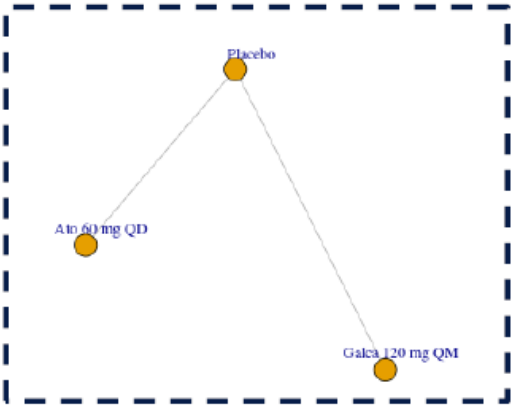


Figura 8 – rede evidência para o score MSQ-RFR in *Atogepant in Episodic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

Na população 3+ TF, verificaram-se diferenças significativas entre atogepant 60mg *vs.* galcanezumab 120mg, favoráveis a atogepant. Não existem dados para erenumab ou fremanezumab.

Tabela 18 - Efeito relativo de atogepant 60 mg em toma única diária em comparação com galcanezumab – score MSQ-RFR in *Atogepant in Episodic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

	Placebo	Galca 120 mg QM
ATO 60mg QD	22.36 (15.41, 29.31)	14.17 (2.24, 26.11)
ATO 60mg QD	22.37 (13.29, 31.39)	14.22 (-0.30, 28.62)
ATO 60mg QD	22.32 (15.37, 29.17)	14.33 (2.98, 26.18)

- Avaliação do score MSQ-RFP

Relativamente à população de interesse, 3+TF, estabeleceu-se a seguinte rede de evidência:

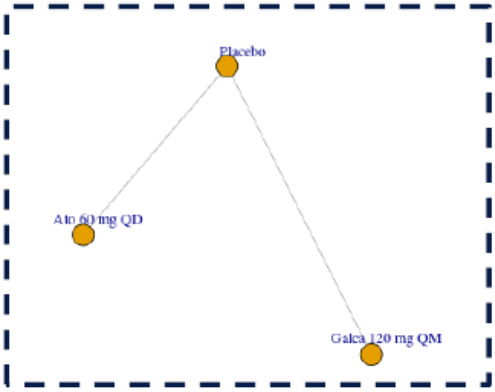


Figura 9 – rede evidência para o score MSQ-RFP in *Atogepant in Episodic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

Na população 3+ TF, a diferença entre atogepant 60mg vs. galcanezumab 120mg não alcançou significado estatístico. Não existem dados para erenumab ou fremanezumab.

Tabela 19 - Efeito relativo de atogepant 60 mg em toma única diária em comparação com outros tratamentos – score MSQ-RFP in *Atogepant in Episodic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

	Placebo	Galca 120 mg QM
ATO 60mg QD	16.62 (9.99, 23.26)	8.33 (-2.51, 19.19)
ATO 60mg QD	16.63 (7.75, 25.42)	8.32 (-5.28, 21.92)
ATO 60mg QD	16.66 (9.81, 23.17)	8.55 (-1.82, 19.06)

- Avaliação do score MSQ-EF

Relativamente à população de interesse, 3+TF, estabeleceu-se a seguinte rede de evidência:

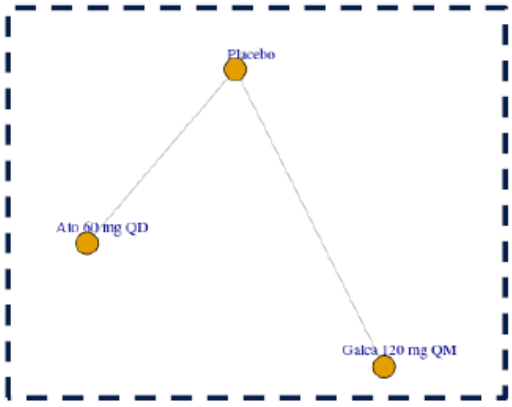


Figura 10 – rede evidência para o score MSQ-EF in *Atogepant in Episodic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

Na população 3+ TF, a diferença entre atogepant 60mg vs. galcanezumab 120mg não alcançou significado estatístico. Não existem dados para erenumab ou fremanezumab.

Tabela 20 - Efeito relativo de atogepant 60 mg em toma única diária em comparação com galcanuzumab – score MSQ-EF in *Atogepant in Episodic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

	Placebo	Galca 120 mg QM
ATO 60mg QD	17.09 (9.25, 24.95)	7.61 (-6.09, 21.30)
ATO 60mg QD	17.09 (7.31, 26.79)	7.57 (-8.32, 23.53)
ATO 60mg QD	16.97 (9.43, 24.45)	7.57 (-5.97, 21.13)

- Avaliação do score MIDAS

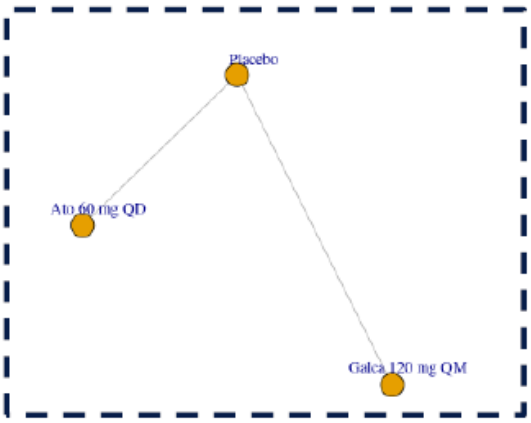


Figura 11 – rede evidência para o score MIDAS in *Atogepant in Episodic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

Na população 3+ TF, a diferença entre atogepant 60mg *vs.* galcanezumab 120mg não alcançou significado estatístico. Não existem dados para erenumab ou fremanezumab.

Tabela 21 - Efeito relativo de atogepant 60 mg em toma única diária em comparação com galcanuzumab – score MIDAS in *Atogepant in Episodic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

	Placebo	Galca 120 mg QM
ATO 60mg QD	-11.50 (-41.14, 18.28)	-1.32 (-34.42, 31.85)
ATO 60mg QD	-11.77 (-41.78, 18.16)	-1.60 (-35.64, 32.52)
ATO 60mg QD	-12.31 (-46.60, 17.15)	-1.81 (-36.77, 30.27)

Meta-análise em rede na enxaqueca crónica

A enxaqueca crónica foi definida como cefaleias em 15 ou mais dias por mês durante mais de 3 meses, com pelo menos 8 dias por mês com características de enxaqueca.

Metodologia da revisão sistemática

Foi feita uma revisão sistemática seguindo as orientações metodológicas da Cochrane e do NICE para a seleção e inclusão de ensaios clínicos para profilaxia da enxaqueca crónica com inclusão de um dos seguintes fármacos: Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab, Atogepant, Rimegepant, Propranolol, Topiramato, Amitriptilina e BOTOX® (onabotA). Os critérios de inclusão estão listados na tabela 22.

Tabela 22. Critérios de inclusão dos estudos revisão sistemática para enxaqueca crónica. *in Systematic Literature Review of Clinical Data in Preventive Treatments of Chronic Migraine, fevereiro 2023*

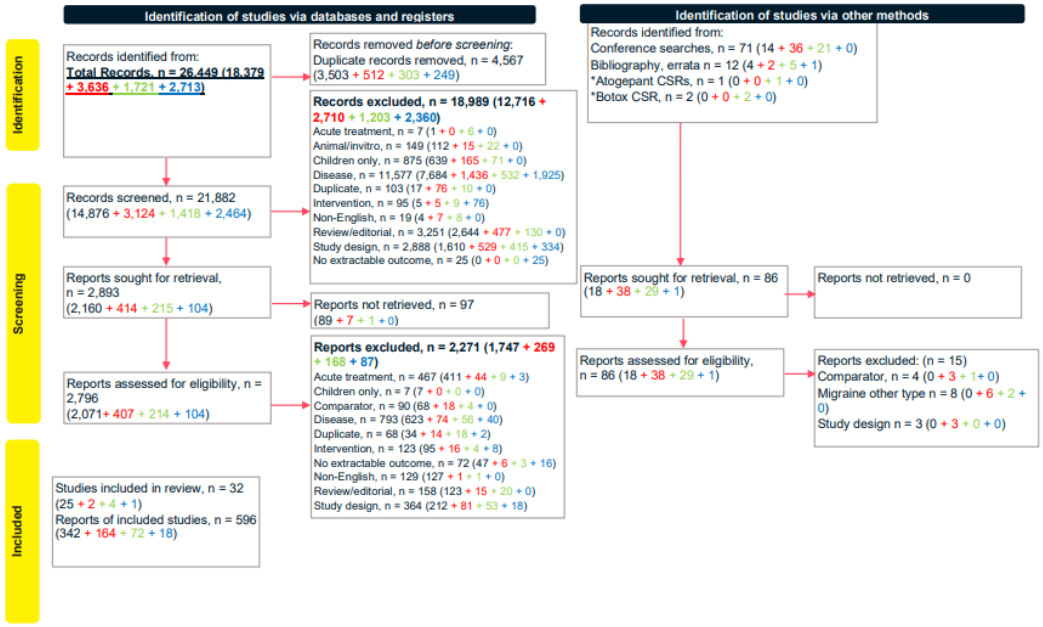
Category	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adult (age ≥ 18 years) patients with chronic migraine[a] Subgroup of interest for data extractions: Prior treatment failure	• Paediatric patients • Healthy volunteers • Episodic migraine • Primary disease other than chronic migraine[b]
Interventions	Intervention mentioned below for prophylaxis of chronic migraine: • Eptinezumab • Erenumab • Fremanezumab • Galcanezumab • Atogepant • Rimegepant • Propranolol • Topiramate • Amitriptyline • BOTOX® (onabotA)	• Interventions not in list • Non-pharmacological interventions
Comparators	• Placebo • Best supportive care (author defined) • Any of the interventions listed above • Note: Dose-ranging studies without any other comparators of interest were excluded	• Non-pharmacological interventions • Comparators not in list
Outcomes	• Migraine day • Migraine attack/frequency • Headache day • Acute medication use day	Studies assessing outcomes not relevant to the review
	• Responder rate (e.g., 30% and 50%) • Treatment-related adverse events • Treatment-emergent adverse event • Serious adverse event • Mortality • HRQL • Incidence of adverse events • Study/treatment discontinuation	
Study design	• RCTs (Both parallel and cross-over) • Relevant systematic reviews and meta-analysis[c]	• Preclinical studies • Reviews, letters, comments, and editorials • Non-RCTs and observational studies • Systematic reviews based on non-RCTs and observational studies
Language	No limits[d]	None

Key: *HRQL, health-related quality of life; RCT, randomized controlled trial; SLR, systematic literature review.*

Notes: *[a] Studies with mixed populations (e.g., where both chronic and episodic migraine patients were included) were included if all or most (≥ 80%) patients were relevant (i.e., have chronic migraine), or if separate data were reported for relevant chronic migraine patients. This is in line with the criteria for study inclusion defined by IQWiG in the General Methods paper.* [b] Primary disease is defined as a disease arising spontaneously and not associated with or caused by a previous disease or injury. Migraine/headache associated with previous injury or disease were excluded (e.g., headache attributed to trauma or injury to the head and/or neck, headache attributed to infection, headache attributed to psychiatric disorder, headache attributed to a substance or its withdrawal etc.). *[c] Systematic reviews were included and flagged for bibliography searches.* *[d] Non-English citations that were potentially relevant to the SLR were flagged and agreement was reached to exclude them as we have identified enough English citations.*

A pesquisa incluiu estudos publicados de 11 de maio a 1 de setembro de 2022 (Embase®, MEDLINE®, MEDLINE In-Process, PsycINFO, The Cochrane Library). A identificação, seleção dos estudos, avaliação do risco de viés e extração de dados foi efetuada por dois revisores. Foi feita pesquisa da "literatura cinzenta" em conferencias de referência sobre cefaleias (American Headache Society, International Headache Society, European Headache Federation Congress, American Academy of Neurology e Migraine Trust International Symposium). As divergências foram resolvidas por um terceiro revisor.

Os motivos da exclusão dos estudos foram adequadamente apresentados (Figura 12 – Diagrama PRISMA).



Key: *CSR, clinical study report; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; SLR, systematic literature review.* ***Notes****: * The documents were provided by AbbVie. The total number of studies identified include the number identified in the original SLR + first update + second update + third update.*

Figura 12. Diagrama PRISMA da revisão sistemática sobre ensaios clínicos para prevenção da enxaqueca crónica *in Systematic Literature Review of Clinical Data in Preventive Treatments of Chronic Migraine, fevereiro 2023*

A pesquisa da literatura efetuada permitiu identificar 32 ensaios clínicos que cumprem com os critérios de inclusão.

A maioria dos estudos incluídos eram de boa qualidade; mais de 80% demonstraram baixo risco no viés associado à randomização. Em termos de alocação, a qualidade era adequada em 80% dos estudos. Em termos das características dos participantes, o risco de viés era baixo em mais de 90% dos estudos. Na ocultação, o risco de viés foi considerado baixo em 88% dos estudos, já que a maioria eram duplamente cegos. Não se registaram desequilíbrios inesperados nas descontinuações nos vários braços em mais de 90% dos estudos, conduzindo a um baixo risco de viés. Em termos da seleção das medidas de resultado e do report, 97% dos estudos foram classificados com baixo risco de viés, e relativamente aos métodos estatísticos, o risco de viés foi considerado baixo em aproximadamente 80% dos estudos.

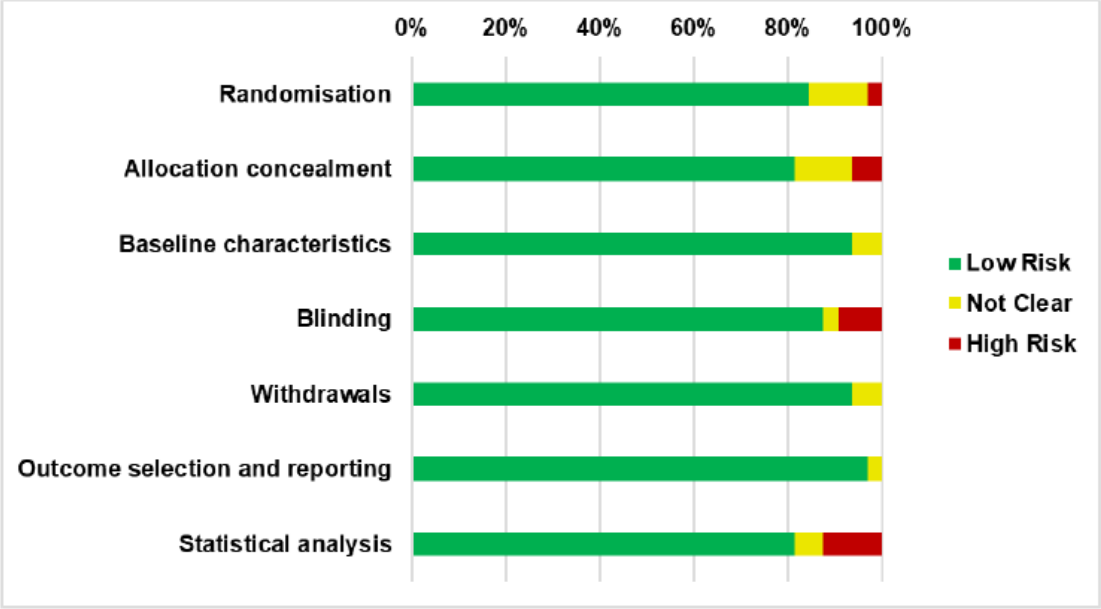


Figura 13 - Qualidade dos estudos incluídos avaliados pela *checklist* do NICE *in Systematic Literature Review of Clinical Data in Preventive Treatments of Chronic Migraine, fevereiro 2023*

Dos ensaios incluídos na RSL, 24 foram identificados como potencialmente relevantes para inclusão meta-analise em rede, pelo facto de incluírem pelo menos uma intervenção de interesse. A fase do ensaio clínico foi relatada em 15 dos 24 ensaios. Dos 15 estudos onde se apresentou a informação sobre a fase, 10 eram de Fase III (incluindo dois estudos de Fase IIIb), três eram de Fase II (incluindo 2 estudos de Fase IIb) e 2 de Fase IV. A fase dos ensaios não foi utilizada para determinar a sua adequabilidade para inclusão na meta-analises em rede, exceto se tivessem impacto na homogeneidade face à base de evidência, por exemplo diferenças na dose de tratamento, dados demográficos dos doentes ou outras

características relevantes. A maioria dos ensaios considerados foram controlados por placebo (13 ensaios) ou controlados por dose variável e por placebo (6 ensaios). Os restantes 5 ensaios eram controlados por comparador ativo.

Dos 24 ensaios potencialmente relevantes nove foram incluídos na revisão (Tabela 23).

Tabela 23: Lista de estudos incluídos na revisão sistemática. *in Systematic Literature Review of Clinical Data in Preventive Treatments of Chronic Migraine, fevereiro 2023*

Study name	Treatment	Dose	Frequency	ITT N
PROGRESS AbbVie CSR 2022	Atogepant	30	BID	257
		60	QD	262
	Placebo	-	-	259
PREEMPT 1 Aurora 2010	BOTOX® (onabotA)	155 – 195	Once every three months	341
	Placebo	-	-	338
PREEMPT 2 Diener 2010	BOTOX® (onabotA)	155 – 195	Once every three months	347
	Placebo	-	-	358
Tepper 2017	Erenumab	70	Once a month	191
		140		190
	Placebo	-	-	286
Bigal 2015	Fremanezumab	225	Once a month	88
	Placebo	-	-	89
FOCUS Ferrari 2019	Fremanezumab	225	Once a month	173
		675	Once every three months	169
	Placebo	-		167
HALO CM Silberstein 2017	Fremanezumab	225	Once a month	379
		675	Once every three months	376
	Placebo	-	-	375
CONQUER Mulleners 2020	Galcanezumab	240/120	Once a month	95
	Placebo	-	-	98
REGAIN	Galcanezumab	240/120	Once a month	279

As medidas de resultado consideradas de interesse no contexto desta meta-análise em rede foram: 50% de resposta no número de dias mensais de enxaqueca; 30% de resposta no número de dias mensais de enxaqueca; Alteração face à avaliação de base na média dias mensais de enxaqueca; Alteração face à avaliação de base na média de dias mensais de cefaleia; Alteração face à avaliação de base na média do número de dias de uso de medicamentos; Proporção de doentes com eventos adversos associado ao tratamento; Proporção de doentes com descontinuação por todas as causas.

Metodologia da meta-analise em rede

A Meta-análise em rede seguiu uma metodologia Bayesiana de acordo com as recomendações do NICE, tendo sido usados modelos de efeitos fixos e efeitos aleatórios para cada parâmetro. Não foram efetuados ajustes para covariáveis como idade, percentagem de homens e número de dias mensais com enxaqueca. Por este motivo, dos 31 ensaios, apenas 11 foram incluídos os estudos na meta-analise em rede por cumprirem as premissas de homogeneidade, similaridade e consistência, necessárias para assegurar a condição de transitividade.

Foram incluídos 7 estudos na meta-análise em rede para a análise de eficácia e 8 estudos nas análises de segurança e tolerabilidade (Figura 14).

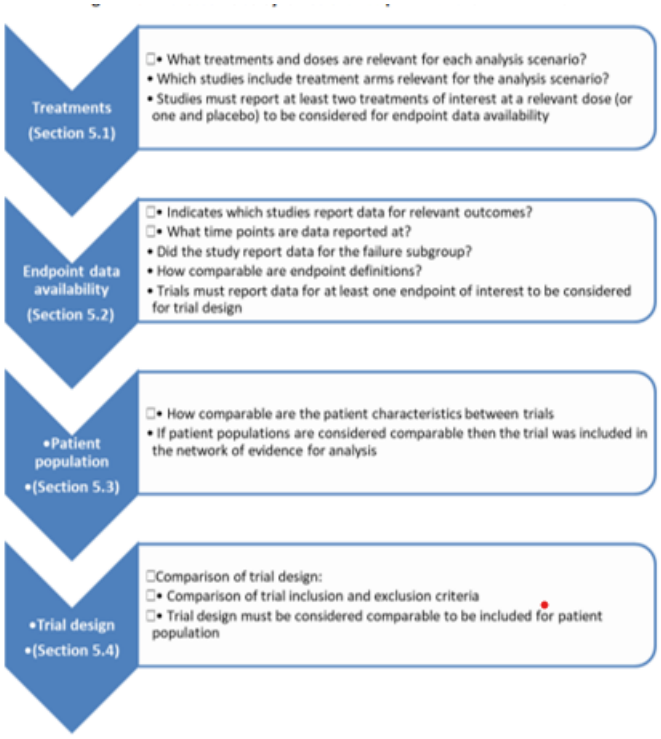


Figura 14: Processo de seleção e inclusão de estudos para a meta-análise em rede na enxaqueca crónica.
in Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Chronic Migraine, março 2023

Tabela 24 – Medidas de resultado de eficácia dos estudos 3+TF CM

Table 22: 3+ TF CM efficacy endpoint availability

Study name	Publication year	Treatment	Endpoint data availability					
			Primary time point efficacy data	CFB MMD*	CFB MHD*	CFB monthly acute MUD*	30% response MMD*	50% response MMD*
PROGRESS[14]	TBC	Atogepant 30 mg BID Atogepant 60 mg QD Placebo	1 to 12 weeks	Y	Y	Y	Y	Y
PREEMPT 1[21]	2010	BOTOX® (onabotA) 155 – 195 mg Placebo	1 to 24 weeks	Y	N	Y	N	Y
PREEMPT 2[22]	2010	BOTOX® (onabotA) 155 – 195 mg Placebo	1 to 24 weeks	Y	N	Y	N	Y
Tepper 2017[29]	2017	Erenumab 70 mg QM Erenumab 140 mg QM Placebo	9 to 12 weeks	Y	N	N	N	Y
Bigal 2015[30]	2015	Fremanezumab 225 mg QM ** Placebo	Efficacy data not reported for 3+ treatment failure subgroup					
FOCUS[24]	2019	Fremanezumab 225 mg QM ** Fremanezumab 675 mg Q3M Placebo	1 to 12 weeks	Y	N	Y	Y	Y
HALO CM[27]	2017	Fremanezumab 225 mg QM ** Fremanezumab 675 mg Q3M Placebo	Efficacy data not reported for 3+ treatment failure subgroup					
CONQUER[26]	2020	Galcanezumab 120mg QM *** Placebo	1 to 12 weeks	Y	N	Y	Y	Y
REGAIN[23]	2018	Galcanezumab 120mg QM*** Placebo	1 to 12 weeks	Y	N	Y	N	Y

Key: BID, twice daily; CFB, change from baseline; MHD, monthly headache days; MMD, monthly migraine days; MUD, medication use days; N, no data available; NMA, network meta-analysis; Q3M, once every three months; QD, daily; QM, once a month; TBC, to be confirmed; TF, treatment failure; Y, yes data available.

Notes: Red highlighted rows indicate there were no data reported for endpoints of interest. *For efficacy endpoints including CFB and 50% response some trials used the whole treatment period whereas some evaluated endpoints in for example the last month of the treatment period. **Fremanezumab regimen is a starting dose of 675 mg followed by 225 mg for subsequent doses. ***Galcanezumab regimen is a 240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.

Tabela 25 – Medidas de resultado de eficácia dos estudos 3+TF CM

Table 23: Safety and Tolerability endpoint availability

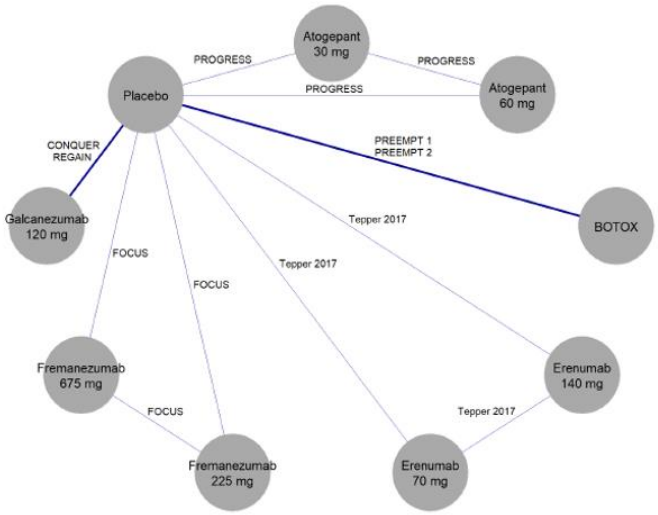
Study name	Publication year	Treatment	Endpoint data availability			
			Primary time point safety	TEAE	Primary time point tolerability	All-cause discontin-uation
PROGRESS[14]	TBC	Atogepant 30 mg BID Atogepant 60 mg QD Placebo	1 to 16 weeks	Y	1 to 12 weeks	Y
PREEMPT 1[21]	2010	BOTOX® (onabotA) 155 – 195 mg Placebo	1 to 24 weeks	Y	1 to 24 weeks	Y
PREEMPT 2[22]	2010	BOTOX® (onabotA) 155 – 195 mg Placebo	1 to 24 weeks	Y	1 to 24 weeks	Y
Tepper 2017[29]	2017	Erenumab 70 mg QM Erenumab 140 mg QM Placebo	1 to 12 weeks	Y	1 to 12 weeks	Y
Bigal 2015[30]	2015	Fremanezumab 225 mg QM* Placebo	1 to 12 weeks	Y	1 to 12 weeks	Y
FOCUS[24]	2019	Fremanezumab 225 mg QM* Fremanezumab 675 mg Q3M Placebo	1 to 12 weeks	Y	1 to 12 weeks	N
HALO CM[27]	2017	Fremanezumab 225 mg QM* Fremanezumab 675 mg Q3M Placebo	1 to 12 weeks	Y	1 to 12 weeks	Y
CONQUER[26]	2020	Galcanezumab 120mg QM** Placebo	Safety and tolerability data not reported			
REGAIN[23]	2018	Galcanezumab 120mg QM** Placebo	1 to 12 weeks	Y	1 to 12 weeks	Y

Key: BID, twice daily; N, no data available; NMA, network meta-analysis; Q3M, once every three months; QD, daily; QM, once a month; TBC, to be confirmed; TEAE, treatment-emergent adverse event; TF, treatment failure; Y, yes data available.

Notes: Red highlighted rows indicate there were no data reported for endpoints of interest.
*Fremanezumab regimen is a starting dose of 675 mg followed by 225 mg for subsequent doses.
**Galcanezumab regimen is a 240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.

a. Alteração do nº de dias de enxaqueca mensais (MMD) face à avaliação de base (CFB)

Foram combinados dados de 7 ensaios, a partir dos quais foi possível gerar uma rede de evidência conexa (Figura 15).



Key: BOTOX, BOTOX/onabotulinumtoxinA (onabotA); CFB, change from baseline; CM, chronic migraine; MMD, monthly migraine days; TF, treatment failure.

Figura 15. Rede de evidencia para a análise da redução do número de dias com enxaqueca na população com enxaqueca crónica e 3 ou mais falências ao tratamento. *in Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Chronic Migraine, março 2023*

Não se observaram diferenças significativas entre o efeito do tratamento com atogepant 60 mg e os comparadores erenumab, fremanezumab e galcanezumab (Tabela 26).

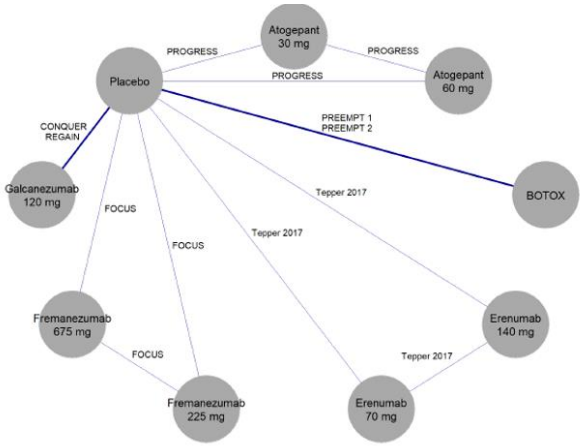
Tabela 26. Efeito relativo do atogepant 60 mg em toma única com os comparadores na redução do número dias com enxaqueca. *in Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Chronic Migraine, março 2023*

Atogepant 60 mg QD vs		Overall (FE preferred)	2+ TF (FE preferred)	3+ TF (FE preferred)
Placebo	FE	**−1.83 (−2.96, −0.69)**	**−2.45 (−4.24, −0.67)**	−1.97 (−5.11, 1.17)
	RE	−1.83 (−5.34, 1.69)	−2.44 (−6.52, 1.66)	−1.96 (−6.84, 2.96)
Atogepant 30 mg BID	FE	0.58 (−0.55, 1.70)	0.47 (−1.32, 2.25)	0.88 (−2.33, 4.09)
	RE	0.58 (−2.92, 4.03)	0.47 (−3.63, 4.59)	0.88 (−4.02, 5.83)
BOTOX® (onabotA)	FE	0.13 (−1.21, 1.46)	0.23 (−1.83, 2.28)	0.90 (−2.46, 4.27)
	RE	0.12 (−4.22, 4.43)	0.22 (−4.74, 5.19)	0.87 (−4.91, 6.61)
Erenumab 70 mg QM	FE	0.63 (−0.95, 2.21)	0.25 (−2.09, 2.60)	0.53 (−3.06, 4.12)
	RE	0.62 (−4.33, 5.55)	0.26 (−5.49, 6.00)	0.55 (−5.89, 7.06)
Erenumab 140 mg QM	FE	0.62 (−0.97, 2.20)	1.83 (−0.49, 4.16)	2.13 (−1.46, 5.73)
	RE	0.61 (−4.32, 5.54)	1.84 (−3.89, 7.63)	2.14 (−4.33, 8.65)
Fremanezumab 225 mg QM*	FE	−0.04 (−1.47, 1.39)	1.35 (−0.84, 3.54)	1.13 (−2.39, 4.65)
	RE	−0.06 (−4.40, 4.24)	1.36 (−4.36, 7.00)	1.13 (−5.39, 7.58)
Fremanezumab 675 mg Q3M	FE	−0.13 (−1.61, 1.35)	0.75 (−1.46, 2.95)	1.03 (−2.48, 4.54)
	RE	−0.15 (−4.98, 4.62)	0.75 (−4.89, 6.42)	1.04 (−5.38, 7.50)
Galcanezumab 120 mg QM**	FE	0.26 (−1.32, 1.86)	1.65 (−0.57, 3.86)	3.24 (−0.42, 6.91)
	RE	0.27 (−4.66, 5.25)	1.68 (−3.27, 6.72)	3.23 (−2.69, 9.17)

Key: BID, twice daily; onabotA, onabotulinumtoxinA; CFB, change from baseline; CM, chronic migraine; CrI, credible interval; MMD, monthly migraine days; MD, mean difference; QD, once daily; QM, once a month; Q3M, once per quarter.

b. Redução na frequência das crises

Foi elaborada a meta-analise em rede incluiu sete ensaios clínicos para avaliar a redução em 50% do número de número de dias com enxaqueca no mês (Figura 16).



Key: BOTOX, BOTOX/onabotulinumtoxinA (onabotA); CM, chronic migraine; MMD, monthly migraine days; TF, treatment failure.

Figura 16. Rede de evidencia para a análise da redução em 50% no número de dias com enxaqueca na população com enxaqueca crónica e 3 ou mais falências ao tratamento. *in Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Chronic Migraine, março 2023*

Não se verificaram diferenças significativas entre o efeito do tratamento com atogepant e os comparadores erenumab, fremanezumab e galcanezumab na redução em 50% do número de dias com enxaqueca no mês.

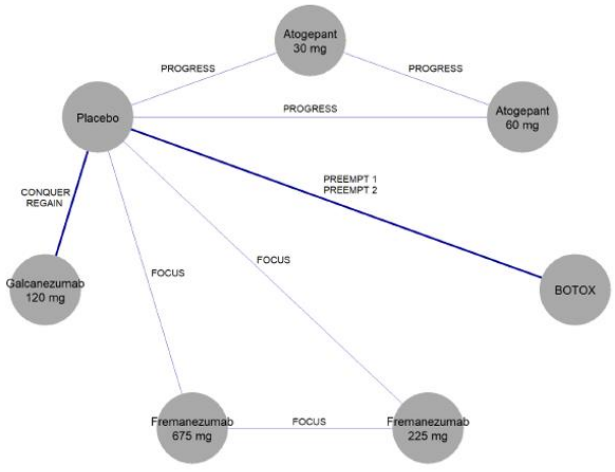
Tabela 27. Comparação do efeito relativo do atogepant 60 mg em toma única com os comparadores na redução em 50% dos dias de enxaqueca num mês. *in Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Chronic Migraine, março 2023*

Atogepant 60 mg QD vs		Overall (FE preferred)	2+ TF (FE preferred)	3+ TF (FE preferred)
Placebo	FE RE	**1.98 (1.36, 2.91)** 1.99 (0.03, 145.60)	**2.37 (1.24, 4.69)** 2.39 (0.24, 23.64)	1.78 (0.56, 6.47) 1.80 (0.12, 26.49)
Atogepant 30 mg BID	FE RE	0.93 (0.66, 1.33) 0.93 (0.01, 72.31)	0.98 (0.54, 1.75) 0.98 (0.10, 9.31)	0.75 (0.27, 2.13) 0.75 (0.06, 10.01)
BOTOX® (onabotA)	FE RE	1.22 (0.78, 1.91) 1.22 (0.01, 239.00)	1.21 (0.57, 2.61) 1.22 (0.07, 19.87)	0.88 (0.25, 3.44) 0.90 (0.03, 22.30)
Erenumab 70 mg QM	FE RE	0.92 (0.52, 1.59) 0.91 (0.00, 398.90)	0.70 (0.28, 1.78) 0.71 (0.03, 16.88)	0.64 (0.16, 2.80) 0.64 (0.02, 25.42)
Erenumab 140 mg QM	FE RE	0.87 (0.50, 1.51) 0.87 (0.00, 376.10)	0.55 (0.22, 1.38) 0.55 (0.02, 13.38)	0.51 (0.13, 2.22) 0.51 (0.01, 19.83)
Fremanezumab 225 mg QM*	FE RE	No data available	0.48 (0.19, 1.22) 0.49 (0.02, 11.94)	0.31 (0.06, 1.54) 0.31 (0.01, 12.98)
Fremanezumab 675 mg Q3M	FE RE	No data available	0.52 (0.20, 1.33) 0.53 (0.02, 13.51)	0.35 (0.07, 1.74) 0.34 (0.01, 14.20)
Galcanezumab 120 mg QM**	FE RE	0.96 (0.57, 1.61) 0.95 (0.00, 419.50)	0.55 (0.23, 1.29) 0.55 (0.03, 8.70)	0.27 (0.06, 1.22) 0.27 (0.01, 6.94)

Key: BID, twice daily; BOTOX®, onabotulinumtoxinA (onabotA); CM, chronic migraine; CrI, credible interval; MMD, monthly migraine days; QD, once daily; QM, once a month; Q3M, once per quarter.

b Redução da medicação antimigranosa concomitante aguda

A análise foi baseada em seis ensaios, a partir dos quais foi possível gerar uma rede de evidência conexa (Figura 17).



Key: BOTOX, BOTOX/onabotulinumtoxinA (onabotA); CFB, change from baseline; CM, chronic migraine; MUD, monthly medication use days; TF, treatment failure.

Figura 17. Rede de evidencia para a análise do número de medicação antimigranosa concomitante aguda na enxaqueca crónica *in Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Chronic Migraine, março 2023*

Tabela 28. Comparação do efeito relativo do atogepant 60 mg em toma única com os comparadores na análise do número de medicação antimigranosa concomitante aguda na enxaqueca crónica. *in Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Chronic Migraine, março 2023*

Atogepant 60 mg QD vs		Overall (FE preferred)	2+ TF (FE preferred)	3+ TF (FE preferred)
Placebo	FE RE	**−2.13 (−3.21, −1.05)** −2.12 (−6.56, 2.37)	**−2.39 (−4.02, −0.77)** −2.38 (−6.79, 2.03)	**−3.24 (−6.05, −0.47)** −3.23 (−7.90, 1.46)
Atogepant 30 mg BID	FE RE	0.50 (−0.58, 1.57) 0.51 (−3.94, 4.96)	0.45 (−1.18, 2.08) 0.47 (−3.95, 4.92)	0.97 (−1.98, 3.93) 0.96 (−3.77, 5.73)
BOTOX® (onabotA)	FE RE	−1.26 (−2.55, 0.05) −1.34 (−6.80, 4.15)	−1.22 (−3.14, 0.70) −1.28 (−6.73, 4.13)	−1.73 (−4.79, 1.30) −1.77 (−7.39, 3.78)
Erenumab 70 mg QM	FE RE	−0.03 (−1.55, 1.48) −0.02 (−6.29, 6.28)	No data available	No data available
Erenumab 140 mg QM	FE RE	0.97 (−0.48, 2.42) 0.99 (−5.24, 7.28)	No data available	No data available
Fremanezumab 225 mg QM*	FE RE	0.15 (−1.18, 1.48) 0.13 (−5.40, 5.65)	No data available	0.16 (−2.86, 3.16) 0.17 (−6.06, 6.37)
Fremanezumab 675 mg Q3M	FE RE	−0.33 (−1.70, 1.02) −0.33 (−6.39, 5.85)	No data available	−0.05 (−3.08, 2.96) −0.03 (−6.21, 6.17)
Galcanezumab 120 mg QM**	FE RE	0.38 (−1.10, 1.87) 0.39 (−5.87, 6.71)	1.73 (−0.30, 3.74) 1.75 (−3.64, 7.20)	2.37 (−1.00, 5.73) 2.43 (−3.24, 8.17)

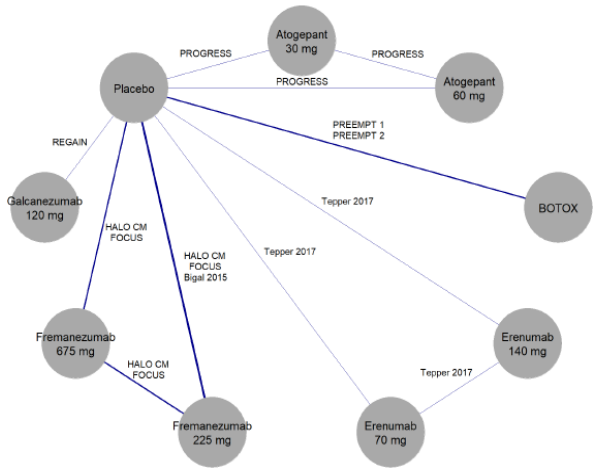
Key: BID, twice daily; BOTOX®, onabotulinumtoxinA (onabotA); CFB, change from baseline; CM, chronic migraine; CrI, credible interval; MD, mean difference; MUD, monthly medication use days; QD, once daily; QM, once a month; Q3M, once per quarter.

Não se verificaram diferenças significativas entre o efeito do tratamento com atogepant e os comparadores fremanezumab e galcanezumab na redução da terapêutica concomitante aguda. Esta rede de evidência não incluiu qualquer dosagem de erenumab para este parâmetro.

A análise de segurança e tolerabilidade do tratamento com atogepant face aos comparadores, incluiu toda a população com EM, não sendo restrita à subpopulação 3+TF. No caso específico da medida *Taxa de eventos que levam à descontinuação do fármaco*, os dados apresentados reportavam-se à descontinuação por qualquer causa, não se reportando especificamente `descontinuação do fármaco motivada por eventos adversos. Ainda que não seja possível estabelecer a comparação definida no PICO, entendeu-se que se faria a descrição destas medidas de efeito para a população global.

a. *Taxa de eventos adversos*

As análises relativas à segurança e tolerabilidade foram realizadas apenas para a população geral com enxaqueca crónica tendo como base oito ensaios clínicos, a partir dos quais foi possível gerar uma rede de evidência conexa:



Key: BOTOX, BOTOX/onabotulinumtoxinA (onabotA); CM, chronic migraine; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Notes: The number of connections between treatments is represented by line thickness. Comparisons represented by more than one trial are connected by thicker, darker lines. Galcanezumab regimen is a 240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.

Figura 18. Rede de evidencia para a análise do número de eventos adversos na população geral na enxaqueca crónica *in Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Chronic Migraine, março 2023*

Não se verificaram diferenças significativas entre atogepant 60mg e os comparadores ativos no que se refere a taxa de eventos adversos (Tabela 29).

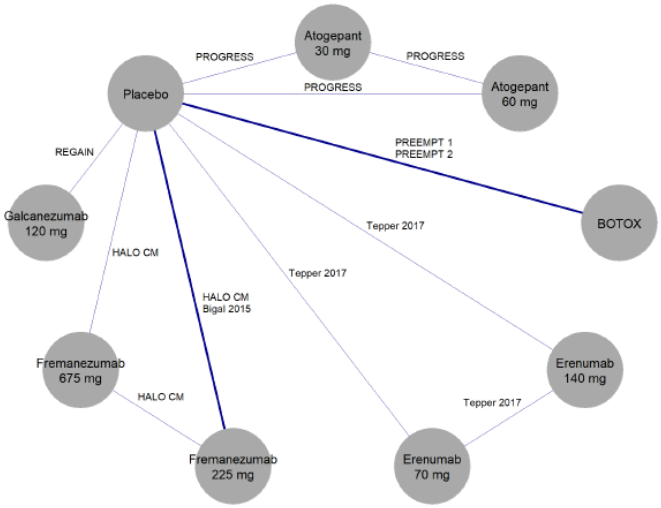
Tabela 29. Comparação entre a taxa de eventos adversos atogepant 60 mg em toma única com os comparadores na análise na enxaqueca crónica. *in Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Chronic Migraine, março 2023*

Atogepant 60 mg QD vs		TEAEs (FE preferred)	Discontinuation (FE preferred)
Placebo	FE RE	**1.47 (1.16, 1.87)** 1.47 (0.91, 2.37)	0.99 (0.59, 1.66) 0.99 (0.10, 9.73)
Atogepant 30 mg BID	FE RE	1.20 (0.96, 1.52) 1.21 (0.75, 1.94)	1.10 (0.65, 1.89) 1.11 (0.11, 11.1)
BOTOX® (onabotA)	FE RE	1.09 (0.82, 1.44) 1.09 (0.61, 1.95)	0.80 (0.43, 1.48) 0.78 (0.05, 12.6)
Erenumab 70 mg QM	FE RE	1.26 (0.87, 1.84) 1.27 (0.64, 2.54)	1.36 (0.53, 3.69) 1.36 (0.05, 35.4)
Erenumab 140 mg QM	FE RE	1.15 (0.79, 1.67) 1.15 (0.58, 2.30)	1.77 (0.66, 5.23) 1.77 (0.07, 45.8)
Fremanezumab 225 mg QM*	FE RE	1.25 (0.95, 1.66) 1.26 (0.71, 2.19)	0.85 (0.44, 1.64) 0.83 (0.05, 13.3)
Fremanezumab 675 mg Q3M	FE RE	1.22 (0.92, 1.62) 1.22 (0.67, 2.13)	1.18 (0.58, 2.44) 1.17 (0.05, 26.6)
Galcanezumab 120 mg QM**	FE RE	1.17 (0.85, 1.59) 1.17 (0.60, 2.29)	1.59 (0.75, 3.50) 1.60 (0.06, 40.7)

Key: BID, twice daily; onabotA, onabotulinumtoxinA; CFB, change from baseline; CM, chronic migraine; CrI, credible interval; TEAE, treatment emergent adverse event; HR, hazard ratio; QD, once daily; QM, once a month; Q3M, once per quarter.

b. Taxa de eventos que levam à descontinuação do fármaco

Para o endpoint de descontinuação do tratamento, foram combinados dados de 7 ensaios, a partir dos quais foi possível gerar uma rede de evidência conexa para a avaliação deste endpoint:



Key: BOTOX, BOTOX/onabotulinumtoxinA (onabotA) CM, chronic migraine; discons, discontinuations.
Notes: The number of connections between treatments is represented by line thickness. Comparisons represented by more than one trial are connected by thicker, darker lines. Galcanezumab regimen is a 240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.

Figura 19. Rede de evidencia para a análise da taxa de eventos que levam à descontinuação do tratamento na população geral na enxaqueca crónica *in Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Chronic Migraine, março 2023*

Relativamente à descontinuação do tratamento, não se verificaram diferenças significativas entre atogepant 60mg e os fármacos elencados na matriz de avaliação (Tabela 30).

Tabela 30. Comparação entre a taxa de eventos que levam à descontinuação do tratamento na população geral entre o atogepant 60 mg em toma única com os comparadores na análise na enxaqueca crónica. *in Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Chronic Migraine, março 2023*

Atogepant 60 mg QD vs		TEAEs (FE preferred)	Discontinuation (FE preferred)
Placebo	FE RE	**1.47 (1.16, 1.87)** 1.47 (0.91, 2.37)	0.99 (0.59, 1.66) 0.99 (0.10, 9.73)
Atogepant 30 mg BID	FE RE	1.20 (0.96, 1.52) 1.21 (0.75, 1.94)	1.10 (0.65, 1.89) 1.11 (0.11, 11.1)
BOTOX® (onabotA)	FE RE	1.09 (0.82, 1.44) 1.09 (0.61, 1.95)	0.80 (0.43, 1.48) 0.78 (0.05, 12.6)
Erenumab 70 mg QM	FE RE	1.26 (0.87, 1.84) 1.27 (0.64, 2.54)	1.36 (0.53, 3.69) 1.36 (0.05, 35.4)
Erenumab 140 mg QM	FE RE	1.15 (0.79, 1.67) 1.15 (0.58, 2.30)	1.77 (0.66, 5.23) 1.77 (0.07, 45.8)
Fremanezumab 225 mg QM*	FE RE	1.25 (0.95, 1.66) 1.26 (0.71, 2.19)	0.85 (0.44, 1.64) 0.83 (0.05, 13.3)
Fremanezumab 675 mg Q3M	FE RE	1.22 (0.92, 1.62) 1.22 (0.67, 2.13)	1.18 (0.58, 2.44) 1.17 (0.05, 26.6)
Galcanezumab 120 mg QM**	FE RE	1.17 (0.85, 1.59) 1.17 (0.60, 2.29)	1.59 (0.75, 3.50) 1.60 (0.06, 40.7)

Key: BID, twice daily; onabotA, onabotulinumtoxinA; CFB, change from baseline; CM, chronic migraine; CrI, credible interval; TEAE, treatment emergent adverse event; HR, hazard ratio; QD, once daily; QM, once a month; Q3M, once per quarter.

c. Mortalidade relacionada com o fármaco

Ainda que este *outcome* não esteja descrito nos resultados, não se verificaram quaisquer mortes nos ensaios que foram incluídos nesta NMA.

<u>Atogepant na enxaqueca crónica: PRO NMA</u>

O objetivo desta meta-análise em rede foi avaliar os efeitos relativos do atogepant comparativamente aos tratamentos aprovados utilizados para a prevenção da enxaqueca crónica. Em concreto, a meta-análise visou responder às medidas de avaliação *Qualidade de vida* e *Melhoria do score funcional da enxaqueca*.

Metodologia

A meta-analise seguiu uma metodologia Bayesiana para estimar o impacto relativo em PRO de cada tratamento em comparação com outros inibidores da CGRP. Foram utilizados modelos de efeito fixo e de efeitos aleatórios para cada parâmetro.

As meta-análises em rede foram realizadas na população geral com enxaqueca crónica e nas subpopulações 1+ TF, 2+ TF e 3+ TF, tendo sido avaliada a CFB à semana 12 dos seguintes PRO: MSQ-RFR, MSQ-RFP, MSQ-EF, HIT-6 Total Score e MIDAS Total Score. Os resultados são apresentados como MD, OR, com IC a 95%, comparando atogepant com as diferentes intervenções.

As análises consideram os seguintes regimes terapêuticos: atogepant (30 mg BID, 60 mg QD) • galcanezumab 120 mg QM, fremanezumab (225 mg QM, 675 mg Q3M), erenumab (70 mg QM, 140 mg QM) e toxina botulínica tipo A 155–195 mg Q3M.

Foram considerados um total de 8 estudos para a realização das diferentes NMA relativas aos PRO. A população geral CM foi avaliada em 6 estudos, e a população 3+ TF foi avaliada em 4 estudos. Para a população 3+ TF, na generalidade das medidas de resultado avaliadas, apenas foi possível estabelecer comparações entre atogepant, placebo, galcanezumab e fremanezumab. A tabela 31 sumariza a informação considerada nas redes de evidência para as diferentes populações em análise, considerando a disponibilidade de evidência relativa aos diferentes *endpoints*.

Tabela 31. Sumário da evidência disponível para a populacao com pelo menos 3 falências prévias. *In Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Chronic Migraine, março 2023.*

	ATOGEPANT	ERENUMAB	GALCANEZUMAB		FREMANEZUMAB	BOTOX	
Study name (year)	PROGRESS	Tepper 2017	CONQUER	REGAIN	FOCUS	PREEMPT 1	PREEMPT 2
Endpoint				Timepoint (weeks)			
2+TF							
•MSQ-RFR	1-12	1-12	1-12	1-12	1-12	NR	NR
•MSQ-RFP	1-12	1-12	1-12	NR	1-12	NR	NR
•MSQ-EF	1-12	1-12	NR	NR	1-12	NR	NR
•HIT-6	1-12	1-12	NR	NR	1-12	NR	NR
•MIDAS	1-12	1-12	1-12	NR	1-12	NR	NR
3+TF							
•MSQ-RFR	1-12	NR	1-12	1-12	NR	NR	NR
•MSQ-RFP	1-12	NR	1-12	NR	NR	NR	NR
•MSQ-EF	1-12	NR	1-12	NR	NR	NR	NR
•HIT-6	1-12	NR	NR	NR	1-12	NR	NR
•MIDAS	1-12	NR	1-12	NR	NR	NR	NR

Os resultados dos modelos de efeito fixo e de efeitos aleatórios consistentes, não sendo observadas diferenças importantes entre os modelos. Os resultados doravante apresentados consideram a dosagem de 60 mg de atogepant, sendo a comparação efetuada à semana 12, e considerando o modelo de efeitos fixos.

Avaliação do score MSQ-RFR

No âmbito desta avaliação foi possível estabelecer uma rede de evidência para a população com pelo menos três falências prévias: 3+ TF:

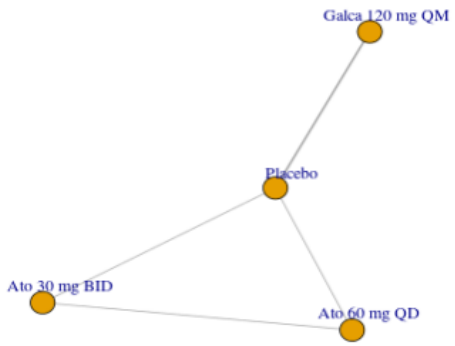


Figura 20. Rede de evidência, score MSQ-MRF na população com enxaqueca crónica e pelo menos 3 falências prévias. In *Atogepant in Chronic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

A diferença entre atogepant 60mg versus galcanezumab 120mg não foi significativa. Não existem dados para erenumab ou fremanezumab (Tabela 32).

Tabela 32: Comparação do efeito do atogepant 60 mg em toma única em comparação com outros tratamentos em relação ao MSQ-RFR. *In Atogepant in Chronic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

Atogepant 60 mg QD vs (MD 95% CI)	Overall	1+ TF	2+ TF	3+ TF
Placebo	6,15 (2,35; 9,97)	6,83 (2,17; 11,50)	12,13 (6,05; 18,19)	11,02 (1,69; 20,35)
Erenumab 70 mg QM	0,25 (-5,16; 5,64)	-	-	-
Erenumab 140 mg QM	-1,14 (-6,54; 4,23)	-	-	-
Fremanezumab 225 mg QM	-0,14 (-5,46; 5,20)	-	2,62 (-5,29; 10,52)	-
Fremanezumab 675 mg Q3M	0,57 (-4,70; 5,81)	-	5,23 (-2,71; 13,12)	-
Galcanezumab 120 mg QM	1,15 (-4,07; 6,40)	-1,17 (-8,13; 5,79)	0,41 (-7,12; 7,88)	-3,93 (-15,41; 7,55)

Avaliação do score MSQ-RFP.

No âmbito desta avaliação foi possível estabelecer uma rede de evidência para a população com enxaqueca crónica e pelo menos três falências prévias:

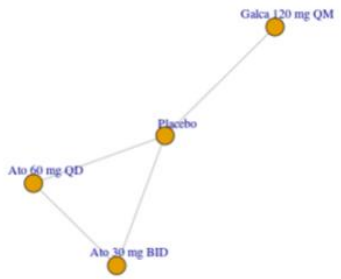


Figura 21: Rede de evidência, score MSQ-RFP na população com enxaqueca crónica e pelo menos 3 falências prévias. ***In*** *Atogepant in Chronic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

Na população 3+ TF, a diferença entre atogepant 60mg versus galcanezumab 120mg não foi significativa. Não existem dados para erenumab ou fremanezumab (Tabela 33):

Tabela 33: Comparação do efeito do atogepant 60 mg em toma única em comparação com outros tratamentos em relação ao MSQ-RFP. *In Atogepant in Chronic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

Atogepant 60 mg QD vs (MD 95% CI)	Overall	1+ TF	2+ TF	3+ TF
Placebo	6,86 (3,44; 10,31)	-	10,92 (4,95; 16,85)	10,79 (0,48; 21,04)
Erenumab 70 mg QM	2,76 (-1,95; 7,51)	-	-	-
Erenumab 140 mg QM	1,96 (-2,78; 6,72)	-	-	-
Fremanezumab 225 mg QM	2,96 (-1,77; 7,69)	-	3,43 (-4,17; 11,01)	-
Fremanezumab 675 mg Q3M	2,56 (-2,16; 7,29)	-	5,42 (-2,19; 13,02)	-
Galcanezumab 120 mg QM	-0,13 (-5,11; 4,88)	-	1,03 (-6,83; 8,85)	-4,39 (-17,93; 9,18)

Avaliação do score MSQ-EF

As análises das diferentes subpopulações consideraram redes de evidência distintas. Foi possível estabelecer uma rede de evidencia conexa relevante refere-se à população 3+ T:

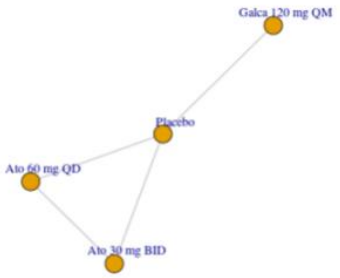


Figura 22. Rede de evidência, score MSQ-EF na população com enxaqueca crónica e pelo menos 3 falências prévias. In *Atogepant in Chronic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

Na população 3+ TF, a diferença entre atogepant 60mg versus galcanezumab 120mg não foi significativa. Não existem dados para erenumab ou fremanezumab (Tabela 34).

Tabela 34. Efeito relativo do atogepant em toma única diária em comparação com outros tratamentos no MSQ-EF na enxaqueca crónica. In *Atogepant in Chronic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

Atogepant 60 mg QD vs (MD 95% CI)	Overall	1+ TF	2+ TF	3+ TF
Placebo	6,81 (2,79; 10,85)	-	13,19 (6,89; 19,46)	12,68 (2,21; 23,15)
Erenumab 70 mg QM	-2,09 (-7,84; 3,64)	-	-	-
Erenumab 140 mg QM	-1,48 (-7,22; 4,23)	-	-	-
Fremanezumab 225 mg QM	3,51 (-1,51; 8,56)	-	3,02 (-5,66; 11,72)	-
Fremanezumab 675 mg Q3M	2,92 (-2,14; 7,95)	-	5,62 (-3,09; 14,34)	-
Galcanezumab 120 mg QM	-0,15 (-6,41; 6,15)	-	-	-6,38 (-22,00; 9,25)

Score MIDAS

Foi possível estabelecer 4 redes de evidência conexas, relativas às diferentes populações consideradas (geral CM, 1+ TF, 2+ TF, 3+ TF). No âmbito desta avaliação, a rede de evidência mais relevante refere-se à população 3+ TF.

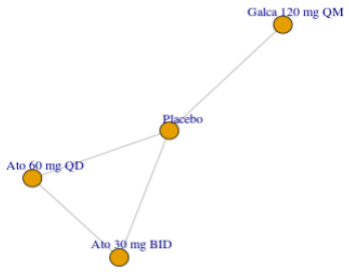


Figura 23. rede evidência para o score MIDAS in *Atogepant in Chronic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

Na população 3+ TF, a diferença entre atogepant 60mg versus galcanezumab 120mg não foi significativa. Não existem dados para erenumab ou fremanezumab (Tabela 35).

Tabela 35. Efeito relativo do atogepant em toma única diária em comparação com outros tratamentos no CFB MIDAS na enxaqueca crónica. in *Atogepant in Chronic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

Atogepant 60 mg QD vs (MD 95% CI)	Overall	1+ TF	2+ TF	3+ TF
Placebo	-16,72 (-27,89; -5,54)	-15,27 (-28,37; -2,20)	-20,47 (-41,71; 0,89)	-13,91 (-50,52; 22,79)
Erenumab 70 mg QM	-4,83 (-18,28; 8,63)	-4,18 (-20,43; 12,10)	-6,09 (-30,35; 18,23)	-
Erenumab 140 mg QM	-4,43 (-17,93; 9,00)	-5,08 (-21,28; 11,10)	-6,62 (-30,74; 17,62)	-
Fremanezumab 225 mg QM	-	-	0,34 (-20,90; 21,68)	-
Fremanezumab 675 mg Q3M	-	-	-8,06 (-29,33; 13,31)	-
Galcanezumab 120 mg QM	-7,93 (-23,23; 7,36)	-	-2,00 (-29,40; 25,62)	24,97 (-22,78; 72,63)

Melhoria do score funcional de enxaqueca

Score HIT-6

Foi possível estabelecer 4 redes de evidência conexas. No âmbito desta avaliação, a rede de evidência mais relevante refere-se à população 3+ TF:

Figura 24: rede evidência para o score HIT-6A. *in Atogepant in Chronic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

Na população 3+ TF, as diferenças entre atogepant 60mg versus fremanezumab (225 e 675mg) não foram significativas. Não existem dados para erenumab ou galcanezumab (Tabela 36).

Tabela 36: Efeito relativo do atogepant em toma única diária em comparação com outros tratamentos no score HIT-6A na enxaqueca crónica. in *Atogepant in Chronic Migraine: PRO NMA, janeiro 2023*

Atogepant 60 mg QD vs (MD 95% CI)	**Overall**	**1+ TF**	**2+ TF**	**3+ TF**
Placebo	-2,77 (-4,20; -1,34)	-3,01 (-4,75; -1,27)	-4,43 (-6,03; -2,82)	-3,53 (-6,71; -0,36)
Erenumab 70 mg QM	-0,26 (-2,17; 1,63)	-0,40 (-2,64; 1,84)	-0,53 (-2,85; 1,78)	-
Erenumab 140 mg QM	-0,26 (-2,16; 1,63)	0,00 (-2,25; 2,24)	-0,93 (-3,21; 1,36)	-
Fremanezumab 225 mg QM	-0,47 (-2,38; 1,43)	-	-1,34 (-3,66; 1,00)	-0,33 (-4,09; 3,44)
Fremanezumab 675 mg Q3M	-0,87 (-2,87; 1,12)	-	-2,64 (-4,97; -0,29)	-1,43 (-5,19; 2,32)
Galcanezumab 120 mg QM	-	-	-	-

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Tabela 37- Avaliação da evidência por medida de resultado

Medidas de eficácia	
Redução de intensidade das crises (9, crítico)	Comparação não realizada
Redução do número de dias de enxaqueca (8, crítico)	Enxaqueca episódica: sem diferenças significativas entre atogepant e os comparadores erenumab 140 mg (mean difference [MD]=-1,32; intervalo de credibilidade [ICr] 95%: -3,40 a 0,77), fremanezumab 225 mg (MD=1,38; ICr 95%: -0,78 a 3,52) e 675 mg (MD=1,38; ICr 95%: -0,83 a 3,58) e galcanezumab 240mg dose de carga seguido de 120mg mensais (MD=0,37; ICr 95%: -2,00 a 2,73). Enxaqueca crónica: sem diferenças significativas entre atogepant com erenumab 70 mg (MD=0,53; ICr 95%: -3,06 a 4,12) e 140 mg (MD=2,13; ICr 95%: -1,46 a 5,73), fremanezumab 225 mg (MD=1,13; ICr 95%: -2,39 a 4,65) e 675 mg (MD=1,03; ICr 95%: -2,48 a 4,54), e galcanezumab 240mg dose de carga seguido de 120mg mensais (MD=3,24; ICr 95%: -0,42 a 6,91). Não existe benefício adicional de atogepant em relação aos comparadores para este outcome.
Redução em 50% do número de dias de enxaqueca / Redução da frequência das crises (9, crítico)	Enxaqueca crónica e episódica: sem diferenças significativas entre atogepant 60mg e os comparadores Não existe benefício adicional de atogepant em relação aos comparadores para este outcome.
Redução medicação antimigranosa concomitante aguda (6, importante)	Enxaqueca episódica: sem diferenças significativas entre atogepant e os comparadores (atogepant 60 mg versus fremanezumab 225 mg [MD=0,50; ICr 95%: -1,42 a 2,42] e 675 mg [MD=0,40; ICr 95%: - 1,59 a 2,39], e galcanezumab 240mg dose de carga seguido de 120mg mensais [MD=-0,60; ICr 95%: -3,03 a 1,84]). Enxaqueca crónica: sem diferenças significativas versus fremanezumab 225 mg (MD=0,16; ICr 95%: -2,86 a 3,16) e 675 mg (MD=-0,05; ICr 95%: -3,08 a 2,96), e galcanezumab 240mg dose de carga seguido de 120mg mensais (MD=2,37; ICr 95%: -1,00 a 5,73). A rede de evidência não incluiu ensaios com erenumab. Não existe benefício adicional de atogepant em relação aos comparadores para este outcome.

Redução medicação antimigranosa concomitante crónica (6, importante)	Comparação não realizada
Melhoria score funcional enxaqueca (6, importante) *Headache Impact Test-6*	Enxaqueca episódica: análise não realizada por ausência de dados Enxaqueca crónica: sem diferenças estatisticamente significativas entre atogepant 60mg versus fremanezumab (225 e 675mg). Não foi possível comparar com erenumab ou fremanezumab. Não existe benefício adicional de atogepant em relação aos comparadores para este outcome.
Qualidade de vida (9, crítico) *Migraine-Specific Quality of Life (MSQ) v2.1*	Enxaqueca episódica: diferenças significativas favoráveis a atogepant entre atogepant 60 mg versus galcanezumab 120 mg: MD vs. galcanezumab=14,17; intervalo de confiança [IC] 95%: 2,24 a 26,11) no dominio Role Function-Restrictive. Enxaqueca crónica: sem diferenças significativas. Sem diferenças significativas nos restantes domínios do MSQ na enxaqueca episódica e crónica. Não existe benefício adicional de atogepant em relação aos comparadores para este outcome.
Redução da incapacidade (7, crítico) *Migraine Disability Assessment (MIDAS)*	Enxaqueca episódica e crónica: sem diferenças estatisticamente significativas entre atogepant 60mg versus galcanezumab 120mg. Não foi possível comparar com erenumab ou fremanezumab. Não existe benefício adicional de atogepant em relação aos comparadores para este outcome.
Taxa de eventos adversos (6, importante)	Comparação não realizada na população 3+TF; resultados para a população global
Taxa de eventos adversos graves (7, crítico)	Comparação não realizada na população 3+TF; resultados para a população global
Taxa de eventos que levam à descontinuação do fármaco (8, crítico)	Comparação não realizada na população 3+TF; resultados para a população global para descontinuação por qualquer causa.
Mortalidade relacionada com o fármaco (9, crítico)	Não se verificou nenhuma morte em qualquer um dos ensaios incluídos nas meta-análises.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. Os estudos incluídos nas meta-análises em rede apresentavam baixo risco de viés, no entanto alguma heterogeneidade relativamente aos doentes incluídos e suas características. Adicionalmente, não foi possível individualizar a população de interesse para todas as medidas avaliadas, pelo que a evidência nomeadamente em termos de segurança foi extrapolada da população global dos vários estudos. Assim, a qualidade global da evidência foi classificada como moderada.

Tabela 38 – Avaliação do risco de viés dos estudos

Ensaio	Intervenção	Randomização	Alocação	Ocultação	Baseline	Notas Baseline	Report seletivo
ELEVATE	Atogepant	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	As características na baseline estavam equilibradas nos grupos de tratamento	Baixo
PROGRESS	Atogepant	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	As características na baseline estavam equilibradas nos grupos de tratamento	Baixo
LIBERTY	Erenumab	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	As características na baseline estavam equilibradas nos grupos de tratamento	Baixo
FOCUS	Fremanezumab	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	As características na baseline estavam equilibradas nos grupos de tratamento	Baixo
CONQUER	Galcanezumab	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	As características na baseline estavam equilibradas nos grupos de tratamento	Baixo

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Atogepant (Aquipta) na indicação "para o tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês, e que tenham tido 3 ou mais falências terapêuticas prévias."

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de Atogepant numa única população (adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês, e que tenham tido 3 ou mais falências terapêuticas prévias), em que a intervenção era Atogepant, e os comparadores eram erenumab, galcanezumab e fremanezumab.

Considerou-se como relevantes para a presente avaliação duas revisões sistemáticas da literatura e meta-análises em rede, uma na enxaqueca episódica e outra na enxaqueca crónica. O risco de viés dos

estudos incluídos nas meta-análises foi considerado como baixo. No entanto, os estudos eram heterogéneos relativamente à população incluída, desenho dos estudos, tempos de avaliação de endpoints e sua definição, pelo que a qualidade global da evidência foi classificada como moderada.

Concluiu-se que não existe benefício adicional de atogepant relativamente aos comparadores erenumab, fremanezumab e galcanezumab em nenhuma das medidas de eficácia ou segurança, na indicação "para o tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês, e que tenham tido 3 ou mais falências terapêuticas prévias.", uma vez que:

- Atogepant, face aos comparadores erenumab, fremanezumab e galcanezumab não demonstrou diferenças estatisticamente significativas na redução do nº de dias de enxaqueca mensais em relação à linha de base, nem na proporção de doentes que experimentaram uma redução de 50% do número de dias de enxaqueca mensais. Estes resultados, referentes à medida *Redução do nº de dias de enxaqueca*, medida crítica (8), são transversais aos doentes com diagnóstico de enxaqueca episódica ou enxaqueca crónica.
- Não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre atogepant e fremanezumab e galcanezumab na *Redução da medicação antimigranosa concomitante aguda, medida importante (6)*. Estes resultados são transversais aos doentes com diagnóstico de enxaqueca episódica ou enxaqueca crónica. A rede de evidência não incluiu ensaios com erenumab.
- A *Melhoria do score funcional da enxaqueca (Importante -6)*, medida através do *Head Impact Test -6*, foi apenas possível avaliar na comparação com o fremanezumab, na população com enxaqueca crónica. Nesta população, não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre atogepant e fremanezumab. Não foram apresentados dados para este score nos doentes com enxaqueca episódica.
- Relativamente à avaliação da *Qualidade de Vida*, medida crítica (9), a mesma foi avaliada através do *Migraine-Specific Quality of Life* (MSQ) v2.1. No que respeita ao domínio Role Function-Restrictive, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos doentes com enxaqueca crónica, comparativamente a galcanezumab. Com este mesmo comparador, e nos doentes com enxaqueca episódica, registaram-se diferenças significativas favoráveis a atogepant. Em todos os outros domínios MSQ, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre atogepant e galcanezumab, na enxaqueca

episódica e crónica. Não foi apresentada qualquer evidência para os restantes comparadores, erenumab e fremanezumab.

- A *Redução da incapacidade, medida critica (7)* foi avaliada pelo *Migraine Disability Assessment* (MIDAS). Nesta dimensão, na população de interesse, com enxaqueca episódica ou crónica, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre atogepant vs. galcanezumab. Não foi possível comparar com erenumab ou fremanezumab.
- Não foi possível avaliar na população de interesse, com mais de 3 falências terapêuticas prévias, as seguintes medidas:
    - Redução da intensidade das crises
    - Redução da frequência das crises
    - Redução da medicação antimigranosa concomitante crónica
    - Taxa de eventos adversos*
    - Taxa de eventos adversos graves
    - Taxa de eventos que levam à descontinuação do fármaco**
    - Mortalidade relacionada com o fármaco***

- A taxa de eventos adversos e a taxa de eventos que levaram à descontinuação dos fármacos (por qualquer causa), foram avaliadas na população global dos ensaios, não se restringindo à população 3+TF. Na população global, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre atogepant e os comparadores de interesse para estas duas medidas de segurança.
- A mortalidade relacionada com o fármaco não foi avaliada nas NMA analisadas. No entanto, analisando todos os ensaios incluídos, verifica-se que em nenhum deles se registou qualquer evento de morte.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado Atogepant (Aquipta) na indicação para o tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês, e que tenham tido 3 ou mais falências terapêuticas prévias.

Considera-se que não existe prova de valor terapêutico adicional de Atogepant face aos comparadores erenumab, galcanezumab e fremanezumab, no entanto, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda a sua comparticipação, ao abrigo do art.º 14º, nº 2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face aos comparadores erenumab, galcanezumab e fremanezumab.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- No resultado de duas revisões sistemáticas da literatura e meta-análises em rede, na enxaqueca episódica e na enxaqueca crónica que demonstraram que:

- Não existe evidência de benefício adicional de atogepant, face aos comparadores erenumab, fremanezumab e galcanezumab relativamente à redução do número de dias de enxaqueca mensais em relação à linha de base, nem na proporção de doentes que experimentaram uma redução de 50% do número de dias de enxaqueca mensais. Estes resultados, referentes à medida Redução do nº de dias de enxaqueca, medida crítica (8).

- A Melhoria do score funcional da enxaqueca (Importante -6), medida através do Head Impact Test -6, foi apenas possível avaliar na comparação com o fremanezumab, na população com enxaqueca crónica. Nesta população, não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre atogepant e fremanezumab. Não foram apresentados dados para este score nos doentes com enxaqueca episódica.

- Relativamente à avaliação da Qualidade de Vida, medida crítica (9), não existe evidência de benefício adicional de atogepant em relação a galcanezumab. Não foi apresentada qualquer evidência para erenumab e fremanezumab.

- A Redução da incapacidade, medida critica (7) foi avaliada pelo Migraine Disability Assessment (MIDAS), não existindo evidência de benefício adicional de atogepant em relação a galcanezumab. Não foi possível comparar com erenumab ou fremanezumab.

- Não foi possível avaliar na população de interesse, com mais de 3 falências terapêuticas prévias, as seguintes medidas:

  - Redução da intensidade das crises
  - Redução da frequência das crises
  - Redução da medicação antimigranosa concomitante crónica
  - Taxa de eventos adversos
  - Taxa de eventos adversos graves
  - Taxa de eventos que levam à descontinuação do fármaco
  - Mortalidade relacionada com o fármaco

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Aquipta (atogepant) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Atogepant). INFARMED IP. 2024

Clinical Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials for Preventive Treatments of Episodic Migraine. Report date 3 February 2023. Prepared for Laure Dupont-Benjamin, Pranav Gandhi, Anjana Lalla, AbbVie Limited. Prepared by Lumanity. Updated by Medical Decision Modeling Inc. (MDM)

Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Episodic Migraine. Report date 21 March 2023. V1.2. Prepared by Medical Decision Modeling Inc. for Laure Dupont-Benjamin, Pranav Gandhi, Anjana Lalla and Kateryna Onishchenko, AbbVie

Atogepant in Episodic Migraine: PRO NMA. *Results.* January 2023. Ifeanyi Ubamadu- GHTA Analytics

Systematic Literature Review of Clinical data in Preventive Treatments for Chronic migraine. Report Version and date: Version 1, 3 February 2023. Prepared for Laure Dupont Benjamin, Pranav Gandhi, Anjana Lalla, AbbVie Limited. Prepared by Lumanity. Updated by Medical Decision Modeling Inc. (MDM)

Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Chronic Migraine Report date 21 March 2023 V1.2. Prepared by Medical Decision Modeling Inc. for: Laure Dupont-Benjamin, Pranav Gandhi, Anjana Lalla and Kateryna Onishchenko, AbbVie Adapted by MDM Inc from “Statistical Analysis Report for Network Meta-Analyses for Atogepant in Episodic Migraine” report date 9 November 2021 prepared by BresMed (Lumanity) at the request of AbbVie.