

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

OMVOH (MIRICIZUMAB)

Tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta, ou que tenham sido intolerantes à terapêutica convencional ou a tratamento biológico anti TNF.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

26/05/2025

OmvoH (Miricizumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 7/05/2026

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Miricizumab

Nome do medicamento: OmvoH

Apresentação(ões):

1 Unidade, Concentrado para solução para perfusão, 20 mg/ml, nº registo 5858964;

2 Unidades, Solução injetável em caneta pré-cheia, (100 mg/1 ml) + (200mg/2ml), nº registo 5899208.

Classificação quanto à dispensa: MSRM restrita - Alínea c)

Titular da AIM: Eli Lilly Nederland, B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AS QUAIS FOI SOLICITADA AVALIAÇÃO: *Tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta, ou que tenham sido intolerantes à terapêutica convencional ou a tratamento biológico.*

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta, ou que tenham sido intolerantes à terapêutica convencional ou a tratamento biológico anti TNF.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento OmvoH (Miricizumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público *tratamento de doentes adultos com Doença de Crohn ativa moderada a grave que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta, ou que tenham sido intolerantes à terapêutica convencional ou a tratamento biológico.*

Face aos comparadores (Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab e Ustecinumab), o medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento OmvoH (Miricizumab) demonstrou vantagem económica face aos comparadores selecionados na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crónica do trato gastrointestinal que pode surgir em qualquer idade apresentando uma incidência com distribuição bimodal, com um pico entre os 20 e os 40 anos e alguns casos descritos a partir dos 50 anos de idade. Caracteriza-se por inflamação transmural da mucosa num padrão segmentar e intercalado com zonas livres de doença. Pode envolver qualquer porção do trato gastrointestinal desde a cavidade oral até à região perianal, afetando mais frequentemente o íleo terminal e o cólon proximal e poupando o reto.

As manifestações clínicas cardinais de DC incluem dor abdominal, diarreia (com ou sem sangue), febre, fadiga, anorexia e perda de peso. Estes sintomas podem associar-se a manifestações extraintestinais, conferindo a esta patologia um comportamento sistémico.

Por outro lado, a DC pode apresentar-se na sua forma complicada, com estenoses, fístulas ou abscessos em qualquer parte do trato gastrointestinal. De facto, grande parte dos doentes desenvolve complicações ao longo do tempo e cerca de 50% requer cirurgia nos primeiros 10 anos após o diagnóstico. Os períodos de doença ativa (crises) surgem em intervalos irregulares e embora possam resolver-se sem tratamento, a recuperação completa e permanente após uma crise é rara. A maioria dos doentes com DC têm sintomas crónicos e intermitentes, outros apresentam doença ativa contínua e progressiva e cerca de 20% atinge a remissão prolongada após a apresentação inicial.

A etiologia é desconhecida, mas provavelmente multifatorial a condicionar a desregulação do sistema imune inato em pessoas com suscetibilidade genética. Desta forma não existe tratamento curativo. O diagnóstico baseia-se em estudos endoscópicos e histologia, sendo estes marcadores de atividade de doença e prognóstico. Os objetivos de tratamento para a DC incluem a indução da remissão clínica e endoscópica, diminuição da utilização de corticoides e diminuição de hospitalizações assim como das complicações. Apesar dos avanços no tratamento médico da DC terem permitido uma diminuição da

taxa de ressecção cirúrgica, muitos doentes acabam por necessitar de cirurgia para tratamento de complicações (obstrução intestinal, abscesso, perfuração intestinal ou doença refratária), estimando-se a taxa de cirurgia major ao fim de 5 anos de 12-27% e o risco de ressecção cirúrgica de 50% aos 10 anos após o diagnóstico. O risco de cancro colorretal é provavelmente comparável ao da colite ulcerosa e a taxa de mortalidade padronizada dos doentes com DC é ligeiramente superior em comparação com a população em geral, estimando-se em 1,4.

A doença inflamatória do intestino (DII), que inclui os dois espectros da doença (colite ulcerosa e doença de Crohn), afeta cerca de 1,3 milhões de pessoas na Europa com prevalência crescente nos países industrializados. Em Portugal, a prevalência de DII estima-se em 146/100.000 pessoas entre 2003 e 2007 e no caso da DC, estima-se que a taxa de incidência em países tradicionalmente caracterizados por incidência elevada, tenha estabilizado. No caso particular da DC a prevalência estima-se entre 70/100.000 pessoas, com uma taxa de incidência em 2010 de 8,6/100.000 pessoas.

Os doentes com doença inflamatória do intestino (DII) requerem assistência médica contínua, o que implica elevados gastos de saúde, com conseqüente impacto económico. Na Europa, o impacto anual da DII foi estimado em 4,5 a 5,6 biliões de euros, sendo a maior parte dos custos tradicionalmente atribuíveis às hospitalizações e procedimentos cirúrgicos. Em Portugal, com uma prevalência de 24.069 doentes e uma incidência de 15/100.000, o peso das DII foi estimado em 6.067 DALYs (anos de vida ajustados à incapacidade): 507 dos quais resultantes de mortes prematuras e 5560 de incapacidade. O custo total foi estimado em 146 milhões de euros por ano, com os custos diretos a representarem 59% do total. O custo médio anual por doente com DII é de 6.075 euros, 60% do qual está relacionado com a DC. Os custos diretos da DC são atribuíveis ao diagnóstico e utilização de fármacos, nomeadamente terapêutica biológica. Destacam-se ainda os custos indiretos da DII, justificados pela perda de produtividade laboral, absentismo, reforma antecipada e taxas mais elevadas de desemprego. No caso da DC, os custos indiretos estimam-se em 3.129 euros por doente/ano, o que agrava o impacto económico da doença. Do ponto de vista social, seja pelo carácter debilitante ou pela medicação necessária, o impacto na qualidade de vida numa população tendencialmente jovem é marcada, podendo levar ao isolamento.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Miricizumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4, anti-interleucina-23 (anti-IL-23) que se liga seletivamente à subunidade p19 da citocina IL-23 humana e inibe a sua interação com o recetor IL-23. A IL-23, uma citocina reguladora, afeta a diferenciação, a expansão e a sobrevivência de subtipos de células T, (p. ex., células Th17 e células Tc17) e de subtipos de células da imunidade inata, que representam fontes de citocinas efetoras, incluindo IL-17a, IL-17F e IL-22 que levam à doença inflamatória. Em humanos, o bloqueio seletivo de IL-23 demonstrou normalizar a produção destas citocinas.

As recomendações nacionais e internacionais para o tratamento da DC baseiam o início de tratamento em terapêuticas convencionais, numa progressão com escalonamento terapêutico até à utilização de medicamentos imunossuppressores e/ou biológicos, podendo a estratégia consistir na administração precoce deste tipo de fármacos em algumas situações.

As opções de tratamento convencional para a DC incluem agentes anti-inflamatórios com ação local (tubo digestivo), ou seja, aminosalicilatos (por exemplo, sulfassalazina e messalazina) e corticosteroides para a indução de resposta em doentes com DC leve ou moderada e imunossuppressores como a 6-mercaptopurina (6-MP) e o seu pró-fármaco, azatioprina (AZA). Os antibióticos têm sido usados para tratar infeções associadas à DC.

Em Portugal os medicamentos biológicos disponíveis (financiados) no SNS para o tratamento desta patologia são:

- infliximab e adalimumab, fármacos anti-fator de necrose tumoral (TNF), ambos anticorpos monoclonais que se ligam ao TNF α e que estão indicados no tratamento de adultos com DC ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional;
- ustecinumab, anticorpo monoclonal IgG1k totalmente humano que se liga com especificidade à subunidade partilhada da proteína p40 das citocinas humanas interleucina (IL)-12 e IL-23, é utilizado no tratamento de doentes adultos com DC ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF α ou têm contra-indicações médicas para essas terapêuticas;
- vedolizumab, anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina α 4 β 7, é indicado para o *tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que*

apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNF α).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

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

Foi analisado o benefício adicional de miricizumab para *tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta, ou que tenham sido intolerantes à terapêutica convencional ou a tratamento biológico.*

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção, e os comparadores selecionados para avaliação de miricizumab.

Tabela 1. População, intervenção e comparadores selecionados

	População	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional.	Miricizumab	– Adalimumab – Infliximab – Vedolizumab – Ustekinumab
2	Doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes a um agente biológico	Miricizumab	– Adalimumab – Infliximab – Vedolizumab – Ustekinumab

Tabela 2. Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Miricizumab - O regime posológico recomendado tem 2 partes.</p> <p>Dose de indução: A dose de indução é de 300 mg por perfusão intravenosa durante pelo menos 30 minutos nas semanas 0, 4 e 8.</p> <p>Dose de manutenção: A dose de manutenção é de 200 mg (ou seja, duas seringas pré-cheias ou duas canetas pré-cheias) por injeção subcutânea a cada 4 semanas após a conclusão da dose de indução.</p>
	Medicamento comparador	<p>Infliximab - 5 mg/kg administrados sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguidos por uma perfusão adicional de 5 mg/kg 2 semanas após a primeira perfusão intravenosa. No caso de o doente não responder ao tratamento após as 2 primeiras doses, não deve ser administrado um tratamento adicional com infliximab. Os dados disponíveis não sustentam tratamentos adicionais de infliximab em doentes que não respondam dentro de 6 semanas após a perfusão inicial.</p> <p>Adalimumab - Uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o médico pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.</p> <p>Vedolizumab - O regime posológico recomendado é por via intravenosa é de 300 mg administrado por perfusão intravenosa às 0, 2 e 6 semanas e, a partir daí, a cada 8 semanas.</p> <p>Ustekinumab - O tratamento deve ser iniciado com uma dose intravenosa única baseada no peso corporal.</p> <p>A primeira dose subcutânea deve ser dada na semana 8 após a dose intravenosa. A primeira administração subcutânea de 90 mg de ustecinumab deve ocorrer na semana 8 após a dose intravenosa. Para as seguintes, recomenda-se uma administração em intervalos de 12 semanas.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticas” e “importantes, mas não críticas.”

Tabela 3. Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Indução da remissão (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Crítica
Manutenção da remissão clínica (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Crítica
Qualidade de vida, mediante escalas validadas	9	Crítica
Taxa de hospitalização por DC	8	Crítica
Melhoria endoscópica (cicatrização da mucosa)	6	Importante
Redução da utilização de corticosteroides	6	Importante
Normalização histológica	4	Importante
Mortalidade devido ao tratamento	9	Crítica
Eventos adversos grau 3-4	8	Crítica
Neoplasias	8	Crítica
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	7	Crítica
Infeções oportunistas ou sua reativação	7	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu o Clinical study report (CSR) do estudo VIVID/1 (NCT03926130), ensaio aleatorizado de fase 3, multicêntrico, em dupla ocultação, “treat-through” controlado por placebo e por braço ativo, realizado em 33 países, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de miricizumab em adultos (≥ 18 anos) com doença de Crohn ativa moderada a grave. No período de indução de 12 semanas, os participantes do estudo foram aleatorizados para miricizumab (900 mg intravenoso [IV] a cada 4 semanas [Q4W] nas semanas 0, 4 e 8), ustecinumab (6 mg/kg IV na semana 0 e 90 mg subcutâneo [SC], Q8W a partir da semana 8) ou placebo. Independentemente da resposta ao tratamento na fase de indução, os participantes dos grupos miricizumab e ustecinumab continuaram a receber o mesmo tratamento na fase de manutenção do estudo (semanas 12 a 52). Os doentes que responderam ao tratamento com placebo continuaram a receber placebo como tratamento de manutenção, enquanto que os doentes que não responderam ao tratamento com placebo receberam miricizumab em ocultação (900 mg IV Q4W para três doses, seguido de 300 mg SC Q4W). O estudo VIVID/1 não avaliou todos os comparadores estabelecidos no PICO e isoladamente não foi considerado relevante para a presente avaliação.

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura (RSL), realizada originalmente em 17 de março de 2020 e com oito atualizações realizadas de 6 em 6 meses, a última das quais a 08 de janeiro de 2024, para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos para a Doença de Crohn, ativa moderada a grave, com o objetivo de efetuar comparações entre os tratamentos de interesse através de uma meta-análise em rede. A RSL identificou 10.529 citações, das quais 341 foram avaliadas para elegibilidade. Um total de 157 citações referentes a 96 estudos, foram avaliados para inclusão na rede de evidência. Estes estudos incluíam uma população naïve para biológicos, com doença ativa apesar de terapêutica convencional, coincidindo com a subpopulação 1 da matriz de avaliação; e uma população experimentada para biológicos, com doença ativa apesar desse tratamento, correspondendo à subpopulação 2 da matriz de avaliação. O TAIM efetua depois comparações entre os tratamentos de interesse, através de uma meta-análise em rede, nestas duas subpopulações. A meta-análise em rede foi considerada relevante para esta avaliação.

Descrição

Meta-análise em rede comparando miricizumab com comparadores

Métodos

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura (RSL), realizada originalmente em 17 de março de 2020 e com oito atualizações realizadas de 6 em 6 meses, a última das quais a 08 de janeiro de 2024, para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos para a Doença de Crohn, ativa moderada a grave, com o objetivo de efetuar comparações entre os tratamentos de interesse através de uma meta-análise em rede.

Análise dos estudos incluídos

Meta-análise e comparações indiretas

A revisão sistemática da literatura não identificou nenhum estudo de comparação direta entre miricizumab e comparadores. Assim, a empresa procedeu a comparações indiretas utilizando meta-análise em rede.

Para cada medida de resultado, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respectivos intervalos credíveis a 95%, e foi usada a distribuição posterior para determinar a probabilidade de um dado regime de tratamento ser o melhor entre todos os tratamentos analisados na rede.

Para as comparações foi utilizado o modelo de efeito-fixe e de efeitos-aleatórios, e foram utilizadas técnicas Bayesianas. Para a seleção do modelo foi utilizado o critério de informação da desviância (DIC), tendo sido selecionado o modelo com a menor DIC.

Para avaliar a heterogeneidade entre estudos, foi usada a distribuição posterior para o desvio padrão entre estudos (τ). Um valor de τ de 0 foi interpretado como ausência de heterogeneidade, um valor de τ de 0,05 baixa heterogeneidade, um valor de τ de 0,1 moderada heterogeneidade, um valor de τ de 0,6 elevada heterogeneidade, e um valor de τ de 1,5 heterogeneidade extremamente elevada.

A inconsistência foi avaliada comparando os resultados da comparação direta com a comparação indireta, nos casos em que a rede incluía ciclos.

Resultados

Revisão sistemática da literatura (RSL)

A RSL identificou 10.529 citações, das quais 341 foram avaliadas para elegibilidade. Um total de 157 citações referentes a 96 estudos, foram avaliados para inclusão na rede de evidência. Estes estudos incluíam uma população naïve para biológicos, com doença ativa apesar de terapêutica convencional, coincidindo com a subpopulação 1 da matriz de avaliação; e uma população experienciada para biológicos, com doença ativa apesar desse tratamento, correspondendo à subpopulação 2 da matriz de avaliação. Destes 96 estudos, foram considerados 44 estudos na fase de indução, e 51 estudos na fase de manutenção, incluíam doses de medicamentos aprovados pela EMA.

Características dos estudos incluídos na avaliação

Na fase de indução, todos os estudos eram em dupla ocultação, a maioria era multi-regional (apenas 3 estudos eram de centro único), mas apresentavam diferenças significativas no tamanho da amostra que variou entre 90 doentes (Watanabe 2011 -Induction) e 905 doentes (ENACT 1). Na fase de manutenção, todos os estudos eram em dupla ocultação, a maioria era multi-nacional (apenas 1 estudo era de centro único), mas apresentavam diferenças significativas no tamanho da amostra que variou entre 55 doentes (CLASSIC II) e 905 doentes (ENACT 1). Em relação à fase de manutenção, os estudos apresentavam dois desenhos distintos: os estudos de tratamento continuado, sem nova aleatorização (treat-through), em que os doentes são aleatorizados no basal, e os resultados são avaliados após a fase de indução, e após a fase de manutenção; os estudos de re-aleatorização (re-randomised), em que os doentes só prosseguem para a fase de manutenção no caso de resposta, sendo os respondedores re-aleatorizados para intervenção ou controlo, utilizando as doses de manutenção.

Em relação à definição das medidas de resultado, as definições das medidas de eficácia foram consistentes entre estudos, embora com algumas diferenças. A NMA avaliou a remissão clínica para as fases de indução e de manutenção. Foi também analisada a melhoria endoscópica, através das medidas de eficácia resposta endoscópica e remissão endoscópica. Para a fase de manutenção, a remissão clínica

foi a única medida de eficácia para a qual estavam disponíveis redes abrangentes em ambas as populações.

As NMA de segurança foram realizadas apenas para a fase de indução, para descontinuação por todas as causas e incidência de eventos adversos graves.

Tabela 4. Medidas de resultado avaliadas na análise de cenário base e de sensibilidade

Period Population	Induction			Maintenance		TT trials only		
	CCF	BF	Mixed	CCF	BF	Asian	CCF	
Sensitivity analyses								
Including FDA approved treatments ^a	CDAI response CDAI remission	CDAI response CDAI remission	SAEs All-cause disc.					6
UST treatment comparability ^b	CDAI remission	CDAI remission						4
Include SEAVUE using wk 8/wk 16 responders and wk 52 patients with remission ^c				CDAI remission				2
Including only treat-through trials i.e. VIVID 1 and SEAVUE							CDAI remission	1
Scenario analyses								
Remove Targan 1997 from Baseline ^a	CDAI response CDAI remission							2
VIVID 1 re-randomised based on wk 12 PRO responders ^{**}				CDAI remission	CDAI remission	CDAI remission		3
VIVID 1 weighted, re-randomised based on wk 12 PRO/wk 12 CDAI responders ^{**}					CDAI remission	CDAI remission		4
Total	6	4	2	3	3	3	1	22

Fonte: Extraído de referência 1

A melhoria na resposta clínica foi definida como uma redução em relação ao basal na CDAI \geq 100, na maioria dos estudos. Em 5 estudos essa definição considerou um valor de CDAI $<$ 150.

Na maioria dos estudos a remissão clínica foi definida como uma pontuação no Índice de Atividade da Doença de Crohn; CDAI \leq 150 e a resposta endoscópica (Pontuação endoscópica simples para a doença de Crohn; SES-CD) como uma redução desde o basal SES-CD $>$ 50% (ou em doentes apenas com doença ileal, com uma redução desde o basal no SES-CD de 4 pontos, ou de pelo menos 2 pontos). A remissão endoscópica na maioria dos estudos era SES-CD \leq 4 e a melhoria indicava uma redução de 2 pontos em relação ao basal.

Nos estudos incluídos na NMA de indução, a média de idades rondava 30,4 a 42 anos, a média de anos para a duração da doença situava-se entre 2,3 e 14,0 anos, 31% a 71% eram homens, e a média dos valores no basal de pontuação do CDAI entre 262 a 338.

Nos estudos incluídos na NMA de manutenção, a média de idades rondava 34,0 a 39,5 anos, a média de anos para a duração da doença situava-se entre 5,4 e 10,8 anos, 33% a 75% eram homens, e a média dos valores no basal de pontuação do CDAI entre 88 a 137 (estes valores foram calculados usando os resultados agrupados dos estudos, em 6 estudos usando os valores agrupados no basal da fase de indução e em 2 estudos usando o basal da fase de manutenção).

Resultados de eficácia

Comparações indiretas entre miricizumab e comparadores de interesse

Na fase de indução, 18 estudos na população naïve para biológicos e 18 estudos na população experienciada para biológicos reportavam pelo menos uma medida de eficácia. Na fase de manutenção, 10 estudos na população naïve para biológicos e 8 estudos na população experienciada para biológicos reportavam pelo menos uma medida de eficácia.

O TAIM corrigiu os resultados dos estudos de tratamento continuado, sem nova aleatorização (treat-through) através de um ajustamento para, alegadamente, melhorar a correspondência com os resultados dos estudos re-aleatorizados, utilizando os seguintes pressupostos: o número total de respondedores nos estudos de tratamento continuado, sem nova aleatorização durante a fase de indução, é representativo (proxy) do número de doentes que entram na fase de manutenção; a resposta clínica na fase de manutenção dos estudos de tratamento continuado, sem nova aleatorização, foi baseada na proporção de doentes que atingiu uma resposta clínica sustentada durante a fase de manutenção; e a remissão clínica na fase de manutenção dos estudos de tratamento continuado, sem nova aleatorização, foi baseada na proporção de doentes que atingiu uma remissão clínica sustentada durante a fase de manutenção.

Os estudos incluídos na meta-análise em rede, por população e medidas de resultado de interesse, são apresentados na Tabela 5 (fase de indução), e Tabela 6 (fase de manutenção).

Tabela 5. Fase de indução – Estudos incluídos por população e medidas de resultado

Study	Intervention	Timepoint (weeks)	Population definition	CCF				Population definition	BF				Overall (mixed ^a) population		Asian only population		
				Clin RES	Clin REM	Endo RES	Endo REM		Clin RES	Clin REM	Endo RES	Endo REM	All-cause disc.	SAEs	Clin RES	Clin REM	Endo RES
ADVANCE	RKZ	12	No BF	✓	✓	✓	✓	BF	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
CLASSIC I	ADA	4	TNF naïve	✓	✓								✓	✓			
ENACT 1	NTL	10	TNF naïve		✓ ^b			TNF experienced		✓ ^b					✓ ^{b,c}		
ENCORE	NTL	12											✓ ^b	✓ ^b			
Faegan 2017	RKZ	12											✓	✓			
GAIN	ADA	4						TNF experienced	✓	✓			✓	✓			
GALAXI 1	UST	12	CCF		✓	✓		BF		✓	✓		✓	✓			
GEMINI 2	VDZ	6	CCF	✓	✓			TNF failure	✓	✓			✓	✓			
GEMINI 3	VDZ	6	TNF naïve	✓	✓			TNF failure	✓	✓			✓	✓			
MOTIVATE	RKZ	12						BF	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
PRECISE 1	CZP	6	TNF naïve	✓ ^b				TNF experienced	✓ ^b								
Sandborn 2011	CZP	6	TNF naïve	✓ ^b	✓ ^b								✓ ^b	✓ ^b			
Sandborn 2012	UST	6						TNF experienced	✓	✓			✓ ^c	✓ ^c			
SEAVUE	UST/ADA	8	Biologic naïve	✓	✓												
Targan 1997	IFX	4	TNF naïve	✓ ^d	✓ ^d												
U-EXCEED	UPA	12						BF	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
U-EXCEL Study	UPA	12	CCF			✓		BF					✓	✓	✓	✓	✓
UNITI 1	UST	6						TNF experienced	✓	✓			✓	✓	✓		
UNITI 2	UST	6	CCF	✓	✓								✓ ^c	✓ ^c	✓		
VIVID-1	UST/MIRI	12	CCF	✓	✓	✓	✓	BF	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Watanabe 2011	ADA	4	TNF naïve	✓	✓			TNF experienced	✓	✓					✓		
Watanabe 2020	VDZ	10	TNF naïve	✓	✓			TNF experienced	✓	✓			✓	✓	✓		

Fonte: Extraído de referência 1

Tabela 6. Fase de manutenção – Estudos incluídos por população e medidas de resultado

Study	Intervention	Maintenance period length (weeks)	Timepoint (weeks)	Study design	Population definition	CCF				BF			Asian only population
						Clin RES	Clin REM	Endo RES	Endo REM	Population definition	Clin REM	Clin RES	
ACCENT I	IFX	52	54	RR	TNF naïve		✓						
CHARM	ADA	52	56	RR	TNF naïve		✓			TNF experienced	✓		
FORTIFY	RKZ	52	64	RR	No prior BF	✓ ^a	✓	✓ ^a	✓ ^a	BF	✓	✓	
GEMINI 2	VDZ	46	52	RR	TNF naïve	✓ ^a	✓			TNF failure	✓		
IM UNITI	UST	44	52	RR	CCF		✓			BF	✓	✓	
SEAVUE	UST/ADA	44	52	TT	Biologic naïve	✓	✓	✓	✓				
U-ENDURE	UPA	52	64	RR	No prior BF	✓ ^a	✓	✓ ^a	✓ ^a	BF	✓	✓	
VISIBLE 2	VDZ	46	52	RR	TNF naïve	✓ ^a	✓			TNF experienced	✓	✓	
VIVID-1	UST/MIRI	40	52	TT	CCF	✓	✓	✓	✓	BF	✓	✓	
Watanabe 2020	VDZ	46	60	RR	TNF naïve	✓ ^a	✓			TNF experienced	✓	✓	

Fonte: Extraído de referência 1

Doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional (subpopulação – 1).

Fase de indução

Remissão Clínica

A rede de evidência para a medida de eficácia remissão clínica, na fase de indução, incluía 12 estudos e 8 intervenções, das quais 5 eram intervenções de interesse (adalimumab, infliximab, vedolizumab, ustecinumab e miricizumab). Três estudos comparavam três braços com dois comparadores ativos e placebo (CLASSIC I, VIVID-1 e Watanabe 2011).

A rede de evidência considerada para remissão clínica apresenta-se na Figura 1.

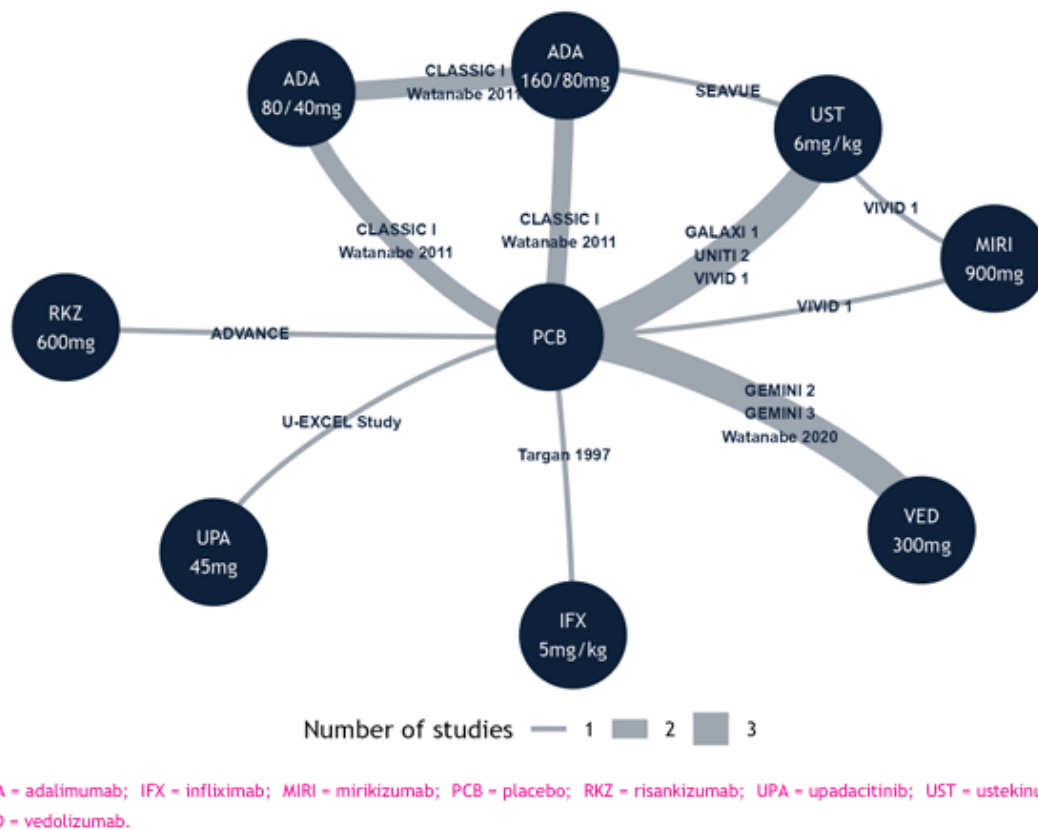


Figura 1. Rede de evidência para indução de remissão clínica em doentes na fase de indução¹

A qualidade do ajustamento do modelo aos dados foi avaliada e é apresentada na Tabela 7. Para esta análise foi usado o modelo de efeitos fixos com ajustamento das características basais.

Vários modelos de meta-regressão são possíveis numa meta-análise em rede. Os modelos que assumem uma interação comum a todas as comparações são os mais relevantes para a avaliação farmacoterapêutica, desde que tenham validade clínica. No entanto, os seus resultados são considerados observacionais e só devem ser usados para análises exploratórias ou de sensibilidade. Por esse motivo, são preferidas análises não ajustadas, pelo que, onde disponível, apenas se regista a análise sem ajustamento para as características basais (análise de sensibilidade).

Tabela 7. Estatística do ajustamento do modelo (fase de indução; doentes naïves para biológicos), para a medida de resultado remissão clínica

Parameters	Fixed effect		Random effects	
	Unadjusted	Adjusted	Unadjusted	Adjusted
d[ADA 80/40mg]	0.51 (-0.15, 1.17)	0.55 (-0.08, 1.13)	0.55 (-0.31, 1.46)	0.57 (-0.29, 1.40)
d[ADA 160/80mg]	0.95 (0.53, 1.38)	1.05 (0.61, 1.43)	1.02 (0.40, 1.77)	1.10 (0.46, 1.81)
d[IFX 5mg/kg]	3.39 (1.48, 6.58)	2.34 (0.01, 5.46)	3.40 (1.34, 6.87)	2.10 (-0.88, 5.59)
d[MIRI 900mg]	0.87 (0.46, 1.28)	1.03 (0.55, 1.58)	0.86 (0.09, 1.61)	1.10 (0.25, 2.08)
d[RKZ 600mg]	1.17 (0.56, 1.82)	1.43 (0.68, 2.07)	1.17 (0.27, 2.14)	1.49 (0.39, 2.57)
d[UPA 45mg]	0.60 (0.10, 1.10)	1.25 (-0.07, 2.83)	0.60 (-0.28, 1.46)	1.41 (-0.29, 3.33)
d[UST 6mg/kg]	0.93 (0.61, 1.25)	1.05 (0.68, 1.39)	0.95 (0.47, 1.47)	1.12 (0.56, 1.76)
d[VED 300mg]	1.14 (0.50, 1.83)	0.83 (0.05, 1.68)	1.18 (0.44, 2.00)	0.82 (-0.15, 1.80)
beta_baseline_risk[1]	-	-0.51 (-1.76, 0.47)	-	-0.64 (-2.02, 0.55)
tau	-	-	0.22 (0.01, 0.84)	0.24 (0.01, 0.90)
Deviance information criterion				
Residual deviance ^a	24.99	27.66	24.62	26.59
pD	20.24	22.57	22.11	24.32
DIC	45.23	50.23	46.73	50.91
Diagnostics				
divergences	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (0.02%)	0 (0.00%)
max_treedepth_exceeded	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

^aCompare to 27 datapoints.

Fonte: Extraído de referência 2

Em relação à remissão clínica, na população naïve para biológicos, não se observaram diferenças no efeito do tratamento de indução entre miricizumab e adalimumab (dose 160/80 mg; razão de chances 0,99; IC95% 0,60 a 1,69; dose 80/40 mg; razão de chances 1,61; IC95% 0,79 a 3,52), infliximab (razão de chances 0,26; IC95% 0,01 a 4,54), vedolizumab (razão de chances 1,19; IC95% 0,40 a 4,34), ou ustecinumab (razão de chances 0,99; IC95% 0,69 a 1,44). Uma razão de chances superior a 1 favorece miricizumab.

Melhoria endoscópica: resposta endoscópica

A rede de evidência para a medida de resposta endoscópica, na fase de indução, incluía 4 estudos e 4 intervenções, das quais 2 eram intervenções de interesse (ustecinumab e miricizumab).

A rede de evidência considerada para resposta endoscópica apresenta-se na Figura 2.

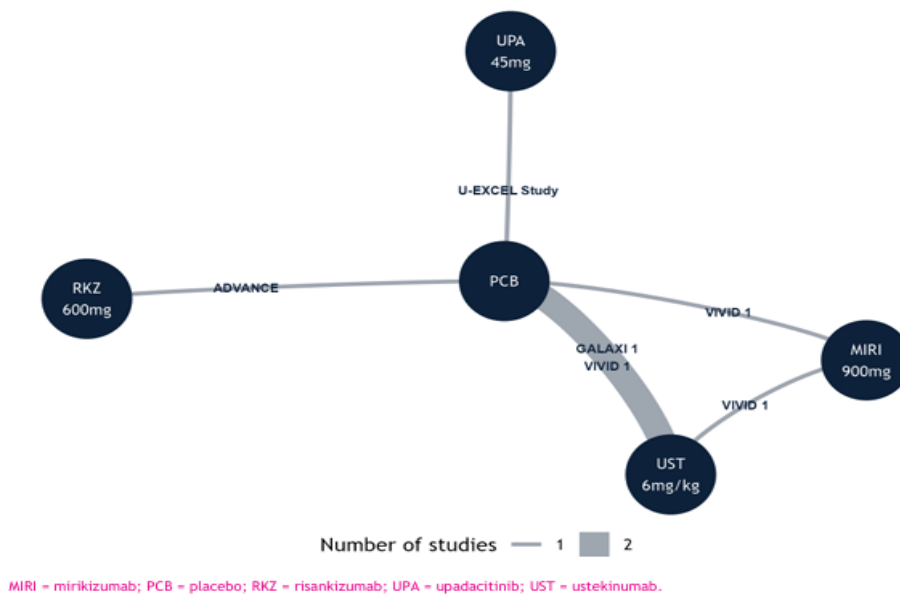


Figura 2. Rede de evidência para indução de resposta endoscópica em doentes naíveis a terapêutica biológica (fase de indução)²

A qualidade do ajustamento do modelo aos dados foi avaliada e é apresentada na Tabela 8. Para esta análise foi usado o modelo de efeitos fixos sem ajustamento (meta-regressão) do risco basal

Em relação à resposta endoscópica, na população naível para biológicos, não se observaram diferenças no efeito do tratamento de indução entre miricizumab e ustecinumab (razão de chances 0,82; IC95% 0,55 a 1,23). Uma razão de chances superior a 1 favorece miricizumab.

Não foi possível comparar com adalimumab, infliximab e vedolizumab.

Melhoria endoscópica: remissão endoscópica

A rede de evidência para a medida de resposta endoscópica, na fase de indução, incluía 2 estudos e 3 intervenções, das quais 2 eram intervenções de interesse (ustecinumab e miricizumab).

A rede de evidência considerada remissão endoscópica apresenta-se na Figura 3.

OmvoH (Miricizumab)

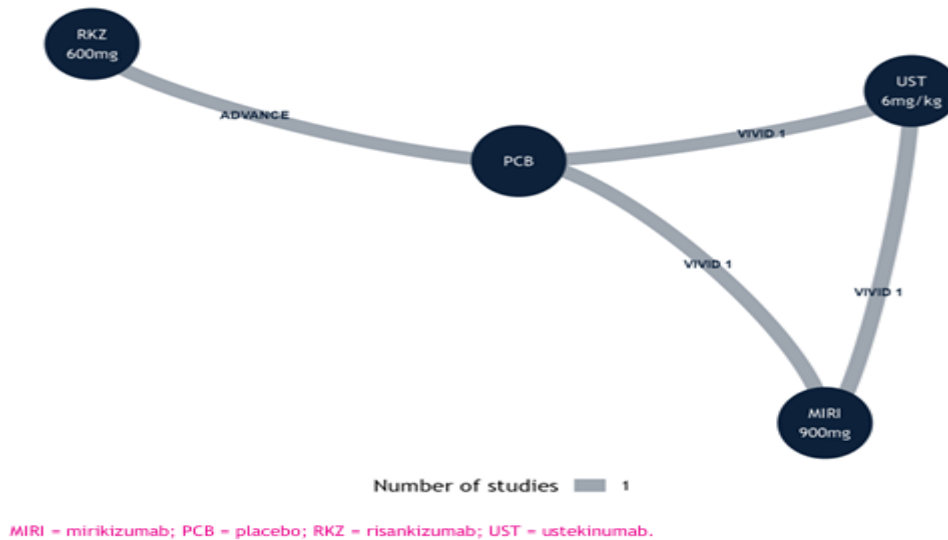


Figura 3. Rede de evidência para indução de remissão endoscópica em doentes naïves a terapêutica biológica (fase de indução)²

A qualidade do ajustamento do modelo aos dados foi avaliada e é apresentada na Tabela 9. Para esta análise foi usado o modelo de efeitos fixos sem ajustamento (meta-regressão) do risco basal. O valor *tau* foi particularmente elevado e >2.

Tabela 9 Estatística do ajustamento do modelo (fase de indução; doentes naïves para biológicos), para a medida de resultado remissão endoscópica

	Fixed effect		Random effects ^a	
	Unadjusted ^b	Adjusted ^b	Unadjusted ^b	Adjusted ^b
Beta ^c	-	-0.09 (-17.66, 18.09)	-	-0.18 (-18.05, 17.93)
Tau ^c	-	-	2.71 (0.15, 9.29)	2.72 (0.13, 9.44)
Residual deviance ^d	5.02	4.84	4.98	4.94
pD	5.02	4.84	4.98	4.94
DIC	10.05	9.68	9.96	9.87

Fonte: Extraído de referência 2

Em relação à remissão endoscópica, na população naïve para biológicos, não se observaram diferenças no efeito do tratamento de indução entre miricizumab e ustecinumab (razão de chances 0,87; IC95% 0,54 a 1,39). Uma razão de chances superior a 1 favorece miricizumab.

Não foi possível comparar com adalimumab, infliximab e vedolizumab.

Fase de manutenção

Remissão Clínica

A rede de evidência para a medida de eficácia remissão clínica, na fase de indução, incluía 9 estudos e 13 intervenções, das quais 5 eram intervenções de interesse (adalimumab, infliximab, vedolizumab, ustecinumab e miricizumab).

A rede de evidência considerada para remissão clínica apresenta-se na Figura 4.

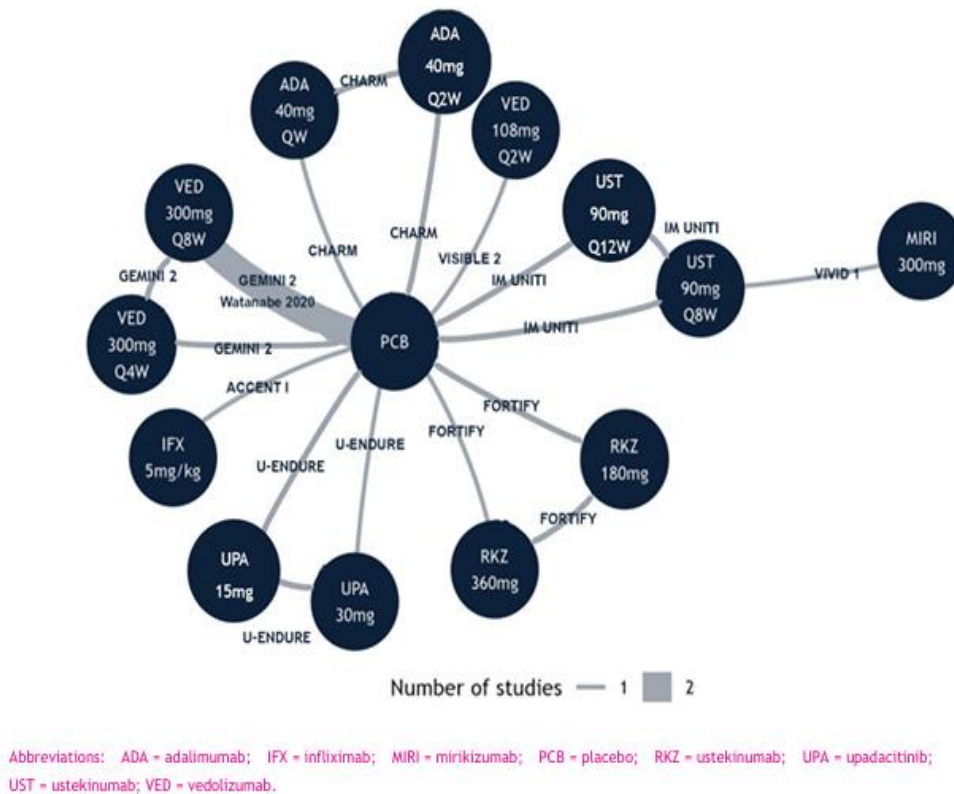


Figura 4. Rede de evidência para indução de remissão clínica em doentes naïves a terapêutica biológica (fase de manutenção)²

A qualidade do ajustamento do modelo aos dados foi avaliada e é apresentada na Tabela 10. Na análise caso-base o TAIM utilizou o modelo de efeito fixo, com ajustamento (meta-regressão) para as características basais. Neste relatório descrevem-se as análises não ajustadas.

O TAIM corrigiu os resultados dos estudos de tratamento continuado, sem nova aleatorização (*treat-through*) através de um ajustamento para, alegadamente, melhorar a correspondência com os resultados dos estudos re-aleatorizados, utilizando os seguintes pressupostos: o número total de respondedores nos estudos de tratamento continuado, sem nova aleatorização durante a fase de indução, é representativo (*proxy*) do número de doentes que entram na fase de manutenção; a

resposta clínica na fase de manutenção dos estudos de tratamento continuado, sem nova aleatorização, foi baseada na proporção de doentes que atingiu uma resposta clínica sustentada durante a fase de manutenção; e a remissão clínica na fase de manutenção dos estudos de tratamento continuado, sem nova aleatorização, foi baseada na proporção de doentes que atingiu uma remissão clínica sustentada durante a fase de manutenção. Estes pressupostos na perspetiva, não são aceitáveis. Por este motivo, apresenta-se também aqui os resultados incluindo apenas os estudos re-aleatorizados, por a sua interpretação ser mais simples, e estarem associados a menor risco de viés. Um desafio adicional para a composição das redes de manutenção na NMA foi a ausência de um braço placebo comparável na fase de manutenção no VIVID-1, uma vez que apenas os doentes que responderam na fase de indução foram autorizados a continuar com placebo na manutenção. A ligação às redes foi, por conseguinte, limitada aos braços comuns de ustecinumab, o que limitou consideravelmente as redes viáveis para análise da fase de manutenção.

Tabela 10. Estatística do ajustamento do modelo (fase de manutenção; doentes naïves para biológicos), para as medidas de resultado remissão clínica

Parameters	Fixed effect		Random effects ^a	
	Unadjusted ^b	Adjusted ^b	Unadjusted ^b	Adjusted ^b
d[ADA 40mg Q2W]	1.53 (0.81, 2.31)	0.63 (-4.08, 6.39)	1.51 (-2.62, 5.42)	0.68 (-6.09, 7.85)
d[ADA 40mg QW]	1.79 (1.07, 2.57)	0.87 (-3.81, 6.64)	1.77 (-2.47, 5.73)	0.93 (-5.95, 8.10)
d[IFX 5mg/kg]	0.93 (0.26, 1.65)	0.04 (-4.76, 5.92)	0.91 (-3.27, 4.73)	0.13 (-6.67, 7.57)
d[MIRI 300mg]	1.07 (0.18, 1.93)	1.52 (-1.66, 4.11)	1.04 (-4.23, 6.20)	1.40 (-4.86, 6.82)
d[RKZ 180mg]	0.65 (-0.26, 1.57)	1.61 (-4.42, 6.56)	0.65 (-3.55, 4.71)	1.46 (-6.03, 8.30)
d[RKZ 360mg]	0.24 (-0.68, 1.16)	1.19 (-4.82, 6.12)	0.24 (-3.81, 4.22)	1.05 (-6.43, 7.97)
d[UPA 15mg]	0.95 (0.03, 1.91)	0.68 (-1.38, 3.35)	0.93 (-3.37, 4.89)	0.69 (-4.13, 5.52)
d[UPA 30mg]	1.33 (0.41, 2.33)	1.08 (-0.99, 3.74)	1.32 (-3.02, 5.14)	1.06 (-3.92, 5.98)
d[UST 90mg Q8W]	0.75 (0.07, 1.43)	1.22 (-1.91, 3.74)	0.73 (-3.13, 4.52)	1.12 (-3.89, 5.57)
d[UST 90mg Q12W]	0.52 (-0.15, 1.20)	0.98 (-2.18, 3.51)	0.51 (-3.59, 4.58)	0.91 (-4.35, 5.61)
d[VED 108mg Q2W]	0.47 (-0.11, 1.06)	0.75 (-1.43, 2.46)	0.46 (-3.53, 4.39)	0.71 (-3.98, 5.33)
d[VED 300mg Q4W]	0.63 (-0.03, 1.30)	0.61 (-0.56, 1.84)	0.59 (-3.27, 4.34)	0.59 (-3.67, 4.70)
d[VED 300mg Q8W]	0.86 (0.21, 1.53)	0.84 (-0.35, 2.07)	0.79 (-2.46, 3.75)	0.81 (-2.95, 4.40)
beta_baseline_risk[1]	-	-0.82 (-5.11, 4.37)	-	-0.74 (-6.04, 5.04)
tau	-	-	1.08 (0.05, 4.83)	1.16 (0.05, 5.02)
Deviance information criterion				
Residual deviance ^a	22.33	22.15	22.67	22.71
pD	22.26	22.10	22.66	22.69
DIC	44.59	44.25	45.33	45.40
Diagnostics				
divergences	0 (0.00%)	0 (0.00%)	23 (0.12%)	0 (0.00%)
max_treedepth_exceeded	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

Fonte: Extraído de referência 2

Em relação à remissão clínica, na população naïve para biológicos, não se observaram diferenças no efeito do tratamento de manutenção entre miricizumab e adalimumab (dose 40 mg/Q2W; razão de chances 0,62; IC95% 0,19 a 1,98; dose 40 mg/QW; razão de chances 0,48; IC95% 0,15 a 1,48), infliximab (razão de chances 1,15; IC95% 0,37 a 3,50), vedolizumab (300 mg/4W; razão de chances 1,55; IC95% 0,50 a 4,66); 300 mg/Q8W; razão de chances 1,23; IC95% 0,40 a 3,68), ou ustecinumab (90 mg/Q12W; razão de chances 1,73; IC95% 0,72 a 4,09; 90 mg/Q8W; razão de chances 1,37; IC95% 0,78 a 2,37). Uma razão de chances superior a 1 favorece miricizumab.

Doentes adultos com doença de Crohn ativa, moderada a grave que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta, ou que tenham sido intolerantes a terapêutica biológica (subpopulação-2)

Fase de indução

Remissão Clínica

A rede de evidência para a medida de eficácia remissão clínica, na fase de indução, incluía 13 estudos e 7 intervenções, das quais 4 eram intervenções de interesse (adalimumab, vedolizumab, ustecinumab e miricizumab). Dois estudos comparavam três braços com dois comparadores ativos e placebo (VIVID-1 e Watanabe 2011). Os tamanhos das amostras foram muito baixos para GALAXI 1 (26 doentes no braço de tratamento *versus* 23 doentes no braço placebo) e Watanabe 2011 (20 doentes no braço de tratamento com dose mais baixa *versus* 19 doentes no braço de tratamento com dose mais elevada *versus* 13 doentes no braço placebo).

A rede de evidência considerada para remissão clínica apresenta-se na Figura 5.

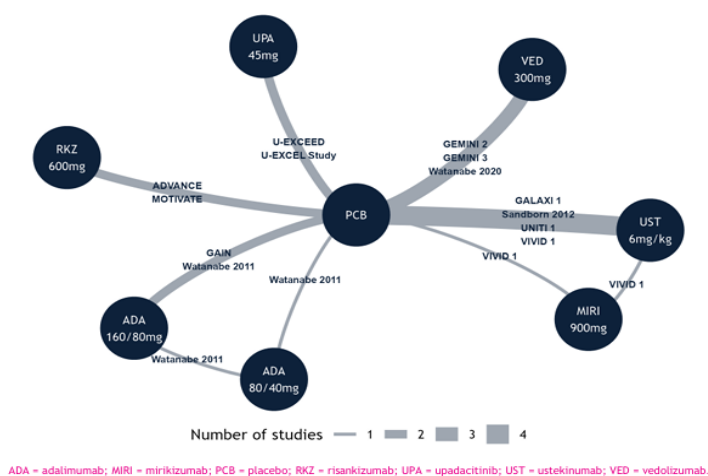


Figura 5. Rede de evidência para indução de remissão clínica em doentes experimentados para terapêutica biológica (fase de indução)²

A qualidade do ajustamento do modelo aos dados foi avaliada e é apresentada na Tabela 11. Para esta análise foi usado o modelo de efeitos fixos sem ajustamento do risco basal, e distribuições à priori semi-normais.

Tabela 11. Estatística do ajustamento do modelo (fase de indução; doentes experimentados para biológicos), para as medidas de resultado remissão clínica

	Fixed effect		Random effects ^a	
	Unadjusted ^b	Adjusted ^b	Unadjusted ^b	Adjusted ^b
Beta ^c	-	-0.30 (-0.67, 0.28)	-	-0.48 (-1.33, 0.30)
Tau ^c	-	-	0.23 (0.01, 0.83)	0.30 (0.02, 0.94)
Residual deviance ^d	29.56	31.68	27.96	28.68
pD	20.16	21.32	22.76	25.13
DIC	49.72	52.99	50.72	53.80

Fonte: Extraído de referência 2

Em relação à remissão clínica, na população experimentada para biológicos, não se observaram diferenças no efeito do tratamento de indução entre miricizumab e adalimumab (dose 160/80 mg; razão de chances 0,50; IC95% 0,22 a 1,09; dose 80/40 mg; razão de chances 1,76; IC95% 0,29 a 15,7), vedolizumab (razão de chances 1,33; IC95% 0,68 a 2,65), ou ustecinumab (razão de chances 0,94; IC95% 0,64 a 1,39). Uma razão de chances superior a 1 favorece miricizumab.

Não foi possível comparar com infliximab.

Melhoria endoscópica: resposta endoscópica

A rede de evidência para a medida de resposta endoscópica, na fase de indução, incluía 6 estudos e 4 intervenções, das quais 2 eram intervenções de interesse (ustecinumab e miricizumab). Apenas o estudo VIVID-1 comparou três braços com dois comparadores ativos e placebo.

A rede de evidência considerada para resposta endoscópica apresenta-se na Figura 6.

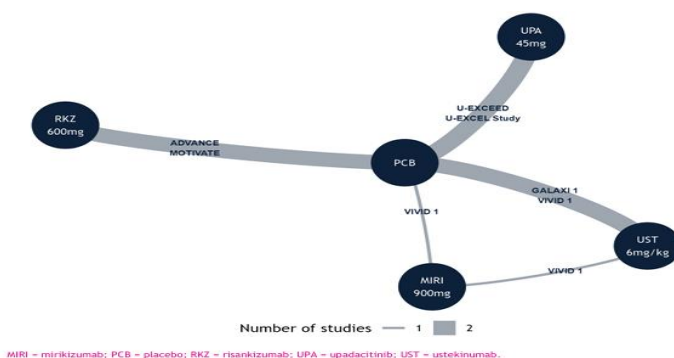


Figura 6. Rede de evidência para indução de resposta endoscópica em doentes experimentados para terapêutica biológica (fase de indução)³

A qualidade do ajustamento do modelo aos dados foi avaliada e é apresentada na Tabela 12. Para esta análise foi usado o modelo de efeitos fixos com ajustamento (meta-regressão) das características basais e distribuições à priori semi-normais.

Tabela 12. Estatística do ajustamento do modelo (fase de indução; doentes experimentados para biológicos), para a medida de resultado resposta endoscópica

Parameters	Fixed effect		Random effects ^a	
	Unadjusted ^b	Adjusted ^b	Unadjusted ^b	Adjusted ^b
d[MIRI 900mg]	1.32 (0.66, 2.09)	1.33 (0.94, 1.73)	1.31 (-0.38, 2.97)	1.31 (-0.33, 2.78)
d[RKZ 600mg]	1.24 (0.81, 1.69)	1.50 (1.11, 1.82)	1.25 (0.06, 2.50)	1.50 (0.06, 2.74)
d[UPA 45mg]	2.33 (1.78, 2.96)	1.82 (1.21, 2.49)	2.31 (1.01, 3.61)	1.82 (0.00, 3.80)
d[UST 6mg/kg]	1.00 (0.30, 1.79)	1.03 (0.54, 1.48)	0.97 (-0.48, 2.31)	1.00 (-0.51, 2.26)
beta_baseline_risk[1]	-	-0.89 (-1.86, 0.07)	-	-0.91 (-3.50, 1.77)
tau	-	-	0.40 (0.02, 2.28)	0.24 (0.01, 2.26)
Deviance information criterion				
Residual deviance ^a	12.79	11.85	12.50	120
pD	10.18	11.01	11.69	11.88
DIC	22.97	22.85	24.19	24.08
Diagnostics				
divergences	0 (0.00%)	1 (0.00%)	17 (0.08%)	34 (0.17%)
max_treedepth_exceeded	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

Fonte: Extraído de referência 2

Em relação à resposta endoscópica, na população experimentada para biológicos, não se observaram diferenças no efeito do tratamento de indução entre miricizumab e ustecinumab (razão de chances 1,36; IC95% 0,86 a 2,19). Uma razão de chances superior a 1 favorece miricizumab.

Não foi possível comparar com adalimumab, infliximab e vedolizumab.

Melhoria endoscópica: remissão endoscópica

A rede de evidência para a medida de resposta endoscópica, na fase de indução, incluía 4 estudos e 4 intervenções, das quais 2 eram intervenções de interesse (ustecinumab e miricizumab). Apenas o estudo VIVID-1 comparou três braços com dois comparadores ativos e placebo.

A rede de evidência considerada remissão endoscópica apresenta-se na Figura 7.

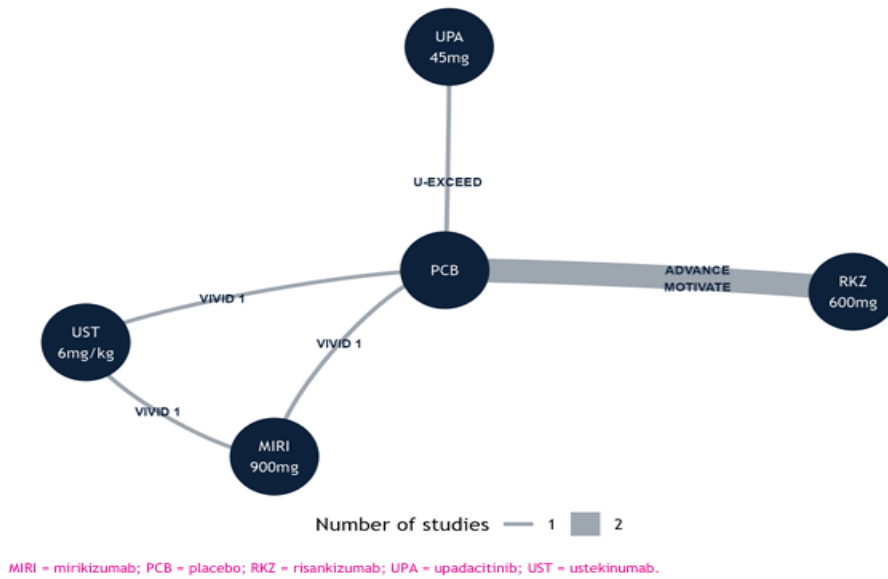


Figura 7. Rede de evidência para indução de remissão endoscópica em doentes experimentados para terapêutica biológica (fase de indução)³

A qualidade do ajustamento do modelo aos dados foi avaliada e é apresentada na Tabela 13. Para esta análise foi usado o modelo de efeitos fixos sem ajustamento do risco basal e distribuições à priori semi-normais.

Tabela 13. Estatística do ajustamento do modelo (fase de indução; doentes experimentados para biológicos), para a medida de resultado remissão endoscópica. Fonte: Extraído de referência 3

	Fixed effect		Random effects ^a	
	Unadjusted ^b	Adjusted ^b	Unadjusted ^b	Adjusted ^b
Beta ^c	-	-1.04 (-8.79, 6.52)	-	-1.09 (-11.72, 10.26)
Tau ^c	-	-	0.94 (0.04, 5.82)	1.35 (0.04, 7.09)
Residual deviance ^d	8.34	8.06	8.83	8.49
pD	8.19	8.00	8.82	8.45
DIC	16.53	16.06	17.65	16.93

Em relação à remissão endoscópica, na população experimentada para biológicos, não se observaram diferenças no efeito do tratamento de indução entre miricizumab e ustecinumab (razão de chances 1,18; ICr95% 0,64 a 2,28). Uma razão de chances superior a 1 favorece miricizumab.

Descontinuação do tratamento (por todas as causas)

A rede de evidência para a medida de resultado descontinuação do tratamento por todas as causas, na fase de indução, numa população mista (*naive* e experienciada para biológicos), incluía 15 estudos

e 7 intervenções, das quais 4 eram intervenções de interesse (adalimumab, vedolizumab, ustecinumab e miricizumab). Dois estudos (CLASSIC I e VIVID-1) compararam três braços com dois comparadores ativos e placebo.

A rede de evidência considerada para descontinuação do tratamento por todas as causas apresenta-se na Figura 8.

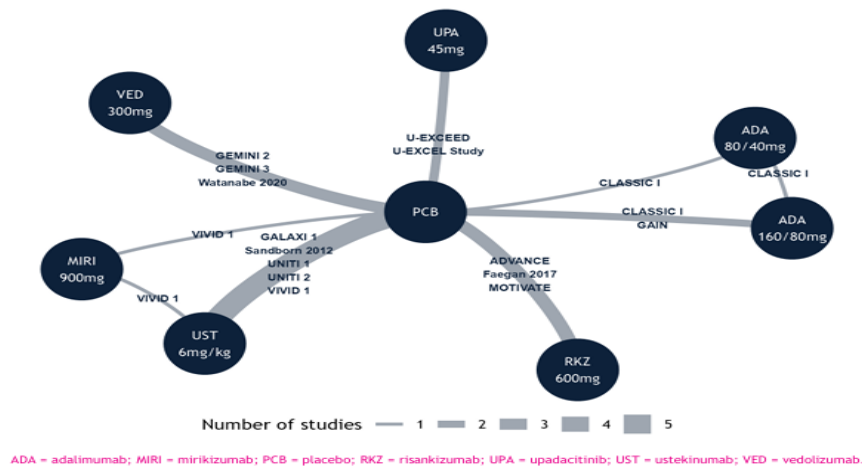


Figura 8. Rede de evidência para descontinuação do tratamento por todas as causas, população mista (fase de indução)²

A qualidade do ajustamento do modelo aos dados foi avaliada e é apresentada na Tabela 14. Para esta análise foi usado o modelo de efeitos aleatórios sem ajustamento do risco basal e distribuições à priori semi-normais.

Tabela 14. Estatística do ajustamento do modelo (fase de indução; população mista), para descontinuação do tratamento por todas as causas. (Fonte: Extraído de referência 3)

	Fixed effects		Random effects ^a	
	Unadjusted ^b	Adjusted ^b	Unadjusted ^b	Adjusted ^b
Beta ^c	-	-0.46 (-0.87, 0.20)	-	-0.47 (-0.91, 0.33)
Tau ^c	-	-	0.26 (0.01, 0.89)	0.24 (0.01, 0.81)
Residual deviance ^d	30.95	31.98	29.46	29.81
pD	21.06	22.24	24.10	24.69
DIC	52.01	54.22	53.56	54.50

Em relação à descontinuação do tratamento por todas as causas, na população mista, não se observaram diferenças entre miricizumab e adalimumab (dose 160/80 mg; razão de chances 1,11; IC95% 0,27 a 4,99; dose 80/40 mg; razão de chances 0,47; IC95% 0,08 a 2,62), vedolizumab (razão de chances 0,45; IC95% 0,14 a 1,49), ou ustecinumab (razão de chances 0,77; IC95% 0,29 a 2,01). Estes dados são pouco relevantes por se referirem apenas ao período de indução. Não foi possível comparar com infliximab.

Eventos adversos graves

A rede de evidência para a medida de resultado eventos adversos graves, na fase de indução, numa população mista (*naive* e experienciada para biológicos), incluía 16 estudos e 7 intervenções, das quais 4 eram intervenções de interesse (adalimumab, vedolizumab, ustecinumab e miricizumab). Três estudos (CLASSIC I, VIVID-1 e Watanabe 2011) compararam três braços com dois comparadores ativos e placebo.

A rede de evidência considerada eventos adversos graves apresenta-se na Figura 9.

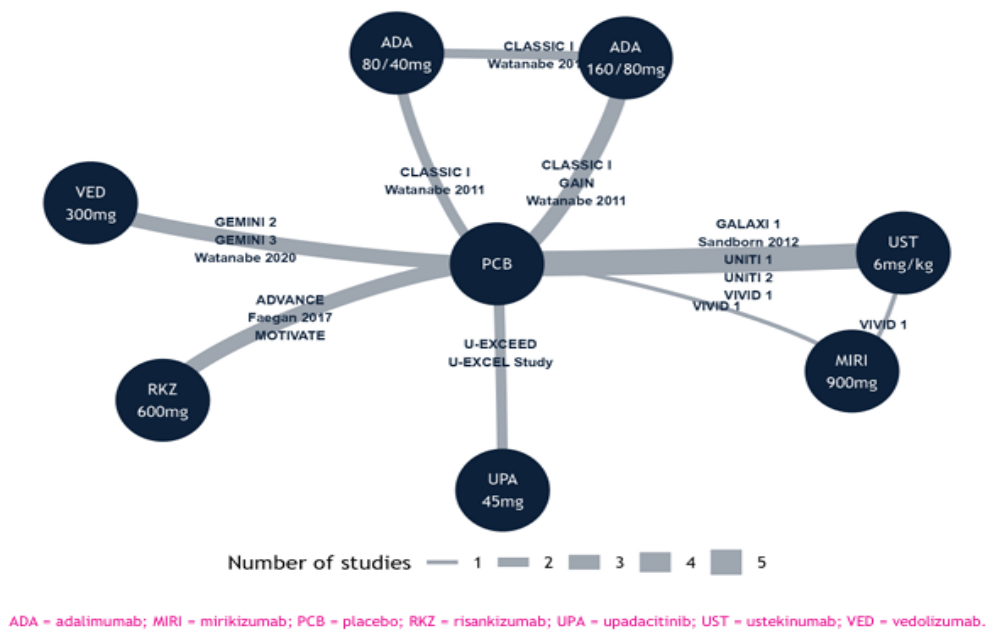


Figura 9. Rede de evidência para eventos adversos graves, população mista (fase de indução)²

A qualidade do ajustamento do modelo aos dados foi avaliada e é apresentada na Tabela 15. Para esta análise foi usado o modelo de efeitos aleatórios sem ajustamento do risco basal e distribuições à priori

semi-normais.

Tabela 15. Estatística do ajustamento do modelo (fase de indução; população mista), para eventos adversos graves

	Fixed effect		Random effects ^a	
	Unadjusted ^b	Adjusted ^b	Unadjusted ^b	Adjusted ^b
Beta ^c	-	-0.67 (-1.45, 0.05)	-	-0.72 (-1.52, 0.07)
Tau ^c	-	-	0.23 (0.01, 0.71)	0.22 (0.01, 0.65)
Residual deviance ^d	35.29	37.80	33.59	35.17
pD	23.08	25.15	26.20	28.19
DIC	58.37	62.94	59.79	63.36

Fonte: Extraído de referência 2

Em relação a eventos adversos graves, na população mista, não se observaram diferenças entre miricizumab e adalimumab (dose 160/80 mg; razão de chances 2,07; IC95% 0,55 a 8,43; dose 80/40 mg; razão de chances 1,61; IC95% 0,34 a 8,43), vedolizumab (razão de chances 0,83; IC95% 0,31 a 2,30), ou ustecinumab (razão de chances 1,22; IC95% 0,55 a 2,76). Estes dados são pouco relevantes por se referirem apenas ao período de indução.

Não foi possível comparar com infliximab.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Resumo da avaliação da evidência por medida de resultado

O benefício adicional de miricizumab foi depois analisado para cada medida de resultado (Tabela 16 a 23).

Tabela 16. Benefício adicional em doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional (subpopulação 1).

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Indução da remissão (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Sem diferença estatística
Manutenção da remissão clínica (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Dados pouco relevantes*
Qualidade de vida, mediante escalas validadas	9	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Não avaliado
Taxa de hospitalização por DC	8	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Não avaliado
Melhoria endoscópica (cicatrização da mucosa)	6	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Sem diferença estatística
Redução da utilização de corticosteroides	6	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Não avaliado
Mortalidade devido ao tratamento	9	Miricizumab	Adalimumab	Demonstrado	Não avaliado
Eventos adversos grau 3-4	8	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Dados pouco relevantes**
Neoplasias	8	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Não avaliado
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	7	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Dados pouco relevantes**
Infeções oportunistas ou sua reativação	7	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Não avaliado

* Dados obtidos na fase de manutenção; **Dados obtidos na população mista (naïve e experimentada) na fase de indução

Tabela 17. Benefício adicional em doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional (subpopulação 1).

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Indução da remissão (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Sem diferença estatística
Manutenção da remissão clínica (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Dados pouco relevantes*
Qualidade de vida, mediante escalas validadas	9	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Taxa de hospitalização por DC	8	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Melhoria endoscópica (cicatrização da mucosa)	6	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Redução da utilização de corticosteroides	6	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Mortalidade devido ao tratamento	9	Miricizumab	Infliximab	Demonstrado	Não avaliado
Eventos adversos grau 3-4	8	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Neoplasias	8	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	7	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Infeções oportunistas ou sua reativação	7	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado

Tabela 18. Benefício adicional em doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional (subpopulação 1).

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Indução da remissão (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Sem diferença estatística
Manutenção da remissão clínica (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Dados pouco relevantes*
Qualidade de vida, mediante escalas validadas	9	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Não avaliado
Taxa de hospitalização por DC	8	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Não avaliado
Melhoria endoscópica (cicatrização da mucosa)	6	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Não avaliado
Redução da utilização de corticosteroides	6	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Não avaliado
Mortalidade devido ao tratamento	9	Miricizumab	Vedolizumab	Demonstrado	Não avaliado
Eventos adversos grau 3-4	8	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Dados pouco relevantes**
Neoplasias	8	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Não avaliado
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	7	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Dados pouco relevantes**
Infeções oportunistas ou sua reativação	7	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Não avaliado

*Dados obtidos na fase de manutenção; **Dados obtidos na população mista (naïve e experimental) na fase de indução

Tabela 19. Benefício adicional em doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional (subpopulação 1).

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Indução da remissão (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Sem diferença estatística
Manutenção da remissão clínica (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Dados pouco relevantes*
Qualidade de vida, mediante escalas validadas	9	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Não avaliado
Taxa de hospitalização por DC	8	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Não avaliado
Melhoria endoscópica (cicatrização da mucosa)	6	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Sem significado estatístico
Redução da utilização de corticosteroides	6	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Não avaliado
Mortalidade devido ao tratamento	9	Miricizumab	Ustecinumab	Demonstrado	Não avaliado
Eventos adversos grau 3-4	8	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Dados pouco relevantes**
Neoplasias	8	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Não avaliado
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	7	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Dados pouco relevantes**
Infeções oportunistas ou sua reativação	7	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Não avaliado

*Dados obtidos na fase de manutenção; **Dados obtidos na população mista (naïve e experimentada) na fase de indução

Tabela 20. Benefício adicional em doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes a um agente biológico (subpopulação 2).

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Indução da remissão (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Sem diferença estatística
Manutenção da remissão clínica (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Dados pouco relevantes*
Qualidade de vida, mediante escalas validadas	9	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Não avaliado
Taxa de hospitalização por DC	8	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Não avaliado
Melhoria endoscópica (cicatrização da mucosa)	6	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Não avaliado
Redução da utilização de corticosteroides	6	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Não avaliado
Mortalidade devido ao tratamento	9	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos grau 3-4	8	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Dados pouco relevantes**
Neoplasias	8	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Não avaliado
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	7	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Dados pouco relevantes**
Infeções oportunistas ou sua reativação	7	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Miricizumab	Adalimumab	Não provado	Não avaliado

* Dados obtidos na fase de manutenção; **Dados obtidos na população mista (naïve e experimentada) na fase de indução

Tabela 21. Benefício adicional em doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes a um agente biológico (subpopulação 2).

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Indução da remissão (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Manutenção da remissão clínica (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Qualidade de vida, mediante escalas validadas	9	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Taxa de hospitalização por DC	8	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Melhoria endoscópica (cicatrização da mucosa)	6	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Redução da utilização de corticosteroides	6	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Mortalidade devido ao tratamento	9	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos grau 3-4	8	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Neoplasias	8	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	7	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Infeções oportunistas ou sua reativação	7	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Miricizumab	Infliximab	Não provado	Não avaliado

Tabela 22. Benefício adicional em doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes a um agente biológico (subpopulação 2).

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Indução da remissão (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Sem diferença estatística
Manutenção da remissão clínica (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Dados pouco relevantes*
Qualidade de vida, mediante escalas validadas	9	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Não avaliado
Taxa de hospitalização por DC	8	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Não avaliado
Melhoria endoscópica (cicatrização da mucosa)	6	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Não avaliado
Redução da utilização de corticosteroides	6	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Não avaliado
Mortalidade devido ao tratamento	9	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos grau 3-4	8	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Dados pouco relevantes**
Neoplasias	8	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Não avaliado
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	7	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Dados pouco relevantes**
Infeções oportunistas ou sua reativação	7	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Miricizumab	Vedolizumab	Não provado	Não avaliado

* Dados obtidos na fase de manutenção; **Dados obtidos na população mista (naïve e experimentada) na fase de indução

Tabela 23. Benefício adicional em doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes a um agente biológico (subpopulação 2).

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Indução da remissão (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Sem diferença estatística
Manutenção da remissão clínica (resposta completa) da DC avaliada por índice composto	9	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Dados pouco relevantes*
Qualidade de vida, mediante escalas validadas	9	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Não avaliado
Taxa de hospitalização por DC	8	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Não avaliado
Melhoria endoscópica (cicatrização da mucosa)	6	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Sem diferença estatística
Redução da utilização de corticosteroides	6	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Não avaliado
Mortalidade devido ao tratamento	9	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos grau 3-4	8	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Dados pouco relevantes**
Neoplasias	8	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Não avaliado
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	7	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Dados pouco relevantes**
Infeções oportunistas ou sua reativação	7	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Miricizumab	Ustecinumab	Não provado	Não avaliado

* Dados obtidos na fase de manutenção; **Dados obtidos na população mista (naïve e experimentada) na fase de indução

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta e a complexidade da estrutura da rede.

O método de análise de limiares (*threshold analysis*) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da evidência e incorporam a influência de cada estudo na estimativa final. A qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa.

A análise de limiares quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo, devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação, e identifica qual a nova recomendação caso a evidência saia fora dos limiares calculados. Destaca-se, em seguida, o impacto da análise de limiares:

- a análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, e para cada efeito relativo calculado pela meta-análise;
- a análise de limiares é implementada no *software* R (*nmathresh*) (75) e pode ser usada para avaliar análises frequentistas ou Bayesianas;
- o resultado da meta-análise em rede é considerado robusto se for considerado improvável que a evidência possa sair dos limiares calculados; caso contrário, o resultado é sensível a prováveis alterações na evidência;
- no caso de haver estudos identificados como suscetíveis de alterar as recomendações da meta-análise em rede, estes devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de alterações ao seu efeito estimado para além dos limiares calculados, tendo em conta o risco de viés e relevância do estudo para a população em avaliação;
- Os limiares calculados para estas comparações devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de alterações destes efeitos para além dos limiares calculados, tendo em conta a qualidade dos estudos que compõem a rede.

A análise da certeza da evidência usando esta metodologia é da responsabilidade do TAIM que, no processo submetido, não inclui esta análise.

O TAIM avaliou a heterogeneidade (tau); e inconsistência para os tratamentos para os quais existe evidência direta. Na subpopulação 1, observou-se elevada heterogeneidade (tau 1,20) em relação a resposta endoscópica e extremamente elevada (tau 2,71) para remissão endoscópica, na fase de indução e elevada heterogeneidade na remissão endoscópica (tau 1,08) na fase de manutenção.

Na subpopulação 2, observou-se heterogeneidade extremamente elevada (tau 1,96) em relação a remissão clínica na fase de manutenção, mas em geral a heterogeneidade foi baixa ou moderada. Verificou-se em geral ausência de inconsistência, mas as redes incluíam um número escasso de ciclos.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

- Foi avaliado o benefício adicional de miricizumab no *tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta, ou que tenham sido intolerantes à terapêutica convencional ou a tratamento biológico*.
- Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de miricizumab em duas populações: Doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional (subpopulação 1), em que a intervenção era miricizumab e os comparadores eram adalimumab, infliximab, vedolizumab e ustecinumab; Doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes a um agente biológico (subpopulação 2), em que a intervenção era miricizumab e os comparadores eram adalimumab, infliximab, vedolizumab e ustecinumab.
- O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura (RSL)², realizada originalmente em 17 de março de 2020 e com oito atualizações realizadas de 6 em 6 meses, a última das quais a 08 de janeiro de 2024, para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos para a Doença de Crohn, ativa moderada a grave, com o objetivo de efetuar comparações entre os tratamentos de interesse através de uma meta-análise em rede. A RSL identificou 10.529 citações, das quais 341 foram avaliadas para elegibilidade. Um total de 157 citações referentes a 96 estudos, foram avaliados para inclusão na rede de evidência.

Estes estudos incluíam uma população naïve para biológicos, com doença ativa apesar de terapêutica convencional, coincidindo com a subpopulação 1 da matriz de avaliação; e uma população experimentada para biológicos, com doença ativa apesar desse tratamento, correspondendo à subpopulação 2 da matriz de avaliação. O TAIM efetua depois comparações entre os tratamentos de interesse, através de uma meta-análise em rede, nestas duas subpopulações. A meta-análise em rede foi considerada relevante para esta avaliação.

- A revisão sistemática da literatura não identificou nenhum estudo de comparação direta entre miricizumab e comparadores. Assim, a empresa procedeu a comparações indiretas utilizando meta-análise em rede. Para cada *medida de resultado*, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respetivos intervalos credíveis a 95%, e foi usada a distribuição posterior para determinar a probabilidade de um dado regime de tratamento ser o melhor entre todos os tratamentos analisados na rede. Para as comparações foi utilizado o modelo de *efeito-fixo* e de *efeitos-aleatórios*, e foram utilizadas técnicas Bayesianas. Para a seleção do modelo foi utilizado o critério de informação da desviância (DIC), tendo sido selecionado o modelo com a menor DIC. Para avaliar a heterogeneidade entre estudos, foi usada a distribuição posterior para o desvio padrão entre estudos (τ). Um valor de τ de 0 foi interpretado como ausência de heterogeneidade, um valor de τ de 0,05 baixa heterogeneidade, um valor de τ de 0,1 moderada heterogeneidade, um valor de τ de 0,6 elevada heterogeneidade, e um valor de τ de 1,5 heterogeneidade extremamente elevada. A inconsistência foi avaliada comparando os resultados da comparação direta com a comparação indireta, nos casos em que a rede incluía ciclos. A RSL identificou 10.529 citações, das quais 341 foram avaliadas para elegibilidade. Um total de 157 citações referentes a 96 estudos, foram avaliados para inclusão na rede de evidência. Estes estudos incluíam uma população *naive* para biológicos, com doença ativa apesar de terapêutica convencional, coincidindo com a subpopulação 1 da matriz de avaliação; e uma população experienciada para biológicos, com doença ativa apesar desse tratamento, correspondendo à subpopulação 2 da matriz de avaliação. Destes 96 estudos, foram considerados 44 estudos na fase de indução, e 51 estudos na fase de manutenção, incluíam doses de medicamentos aprovados pela EMA.
- Nos estudos incluídos na NMA de indução, a média de idades rondava 30,4 a 42 anos, a média de anos para a duração da doença situava-se entre 2,3 e 14,0 anos, 31% a 71% eram homens, e a média dos valores no basal de pontuação do CDAI entre 262 a 338.

- Nos estudos incluídos na NMA de manutenção, a média de idades rondava 34,0 a 39,5 anos, a média de anos para a duração da doença situava-se entre 5,4 e 10,8 anos, 33% a 75% eram homens, e a média dos valores no basal de pontuação do CDAI entre 88 a 137 (estes valores foram calculados usando os resultados agrupados dos estudos, em 6 estudos usando os valores agrupados no basal da fase de indução e em 2 estudos usando o basal da fase de manutenção).
- Os comparadores são os usados na prática clínica em Portugal e as suas doses e da intervenção correspondem às aprovadas pela EMA.
- Na fase de indução, todos os estudos eram em dupla ocultação, a maioria era multi-regional (apenas 3 estudos eram de centro único), mas apresentavam diferenças significativas no tamanho da amostra que variou entre 90 doentes (Watanabe 2011 -Induction) e 905 doentes (ENACT 1). Na fase de manutenção, todos os estudos eram em dupla ocultação, a maioria era multi-nacional (apenas 1 estudo era de centro único), mas apresentavam diferenças significativas no tamanho da amostra que variou entre 55 doentes (CLASSIC II) e 905 doentes (ENACT 1). Em relação à fase de manutenção, os estudos apresentavam dois desenhos distintos: os estudos de tratamento continuado, sem nova aleatorização (treat-through), em que os doentes são aleatorizados no basal, e os resultados são avaliados após a fase de indução, e após a fase de manutenção; os estudos de re-aleatorização (re-randomised), em que os doentes só prosseguem para a fase de manutenção no caso de resposta, sendo os respondedores re-aleatorizados para intervenção ou controlo, utilizando as doses de manutenção.
- Em relação à definição das medidas de resultado, as definições das medidas de eficácia foram consistentes entre estudos, embora com algumas diferenças. A NMA avaliou a remissão clínica para as fases de indução e de manutenção. Foi também analisada a melhoria endoscópica, através das medidas de eficácia resposta endoscópica e remissão endoscópica. Para a fase de manutenção, a remissão clínica foi a única medida de eficácia para a qual estavam disponíveis redes abrangentes em ambas as populações.
- As NMA de segurança foram realizadas apenas para a fase de indução, para descontinuação por todas as causas e incidência de eventos adversos graves.
- Estudo de comparação indireta. Não se aplica o erro de tipo I.
- Não se observaram diferenças entre miricizumab e comparadores em relação às medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, tanto na subpopulação 1, como na subpopulação

2. Em relação às medidas de resultado manutenção da remissão clínica (resposta completa) da DC avaliada por índice composto e manutenção da remissão endoscópica, não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento.
- Em relação às medidas de resultado manutenção da remissão clínica (resposta completa) da DC avaliada por índice composto e manutenção da remissão endoscópica, não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento.
 - A imprecisão dos resultados representa um desafio na interpretação da eficácia e segurança do tratamento. Algumas comparações apresentam intervalos de credibilidade amplos, indicando alta incerteza estatística e reduzindo a fiabilidade das estimativas. Além disso, em determinadas comparações, o número de estudos disponíveis é reduzido, limitando a robustez dos dados e aumentando a probabilidade de variação aleatória nos resultados. De um modo geral, considera-se que a qualidade da evidência apresentada é baixa a muito baixa.

9. Valor terapêutico acrescentado

O medicamento OmvoH (Miricizumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público *tratamento de doentes adultos com Doença de Crohn ativa moderada a grave que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta, ou que tenham sido intolerantes à terapêutica convencional ou a tratamento biológico.*

Face aos comparadores (Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab e Ustekinumab), o medicamento foi considerado equivalente.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo de comparação entre múltiplos tratamentos (meta-análise em rede), que incluiu 96 estudos, na população de doentes adultos com doença de Crohn (DC) ativa moderada a grave, não mostrou diferenças entre miricizumab e comparadores de interesse (adalimumab, infliximab, vedolizumab e ustecinumab), em relação às medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, tanto na subpopulação 1, como na subpopulação 2.
- Em relação às medidas de resultado manutenção da remissão clínica (resposta completa) da DC avaliada por índice composto e manutenção da remissão endoscópica, não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento.

- Em relação às medidas de resultado manutenção da remissão clínica (resposta completa) da DC avaliada por índice composto e manutenção da remissão endoscópica, não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento.
- Em relação a todas as outras medidas de resultado incluídas na matriz de avaliação, não foram submetidos dados que permitissem avaliar essas comparações.
- A eficácia e segurança de miricizumab foram demonstradas no estudo VIVID/1.

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 OmvoH (miricizumab) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.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

O medicamento OmvoH (Miricizumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público *tratamento de doentes adultos com Doença de Crohn ativa moderada a grave que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta, ou que tenham sido intolerantes à terapêutica convencional ou a tratamento biológico*. Face aos comparadores (Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab e Ustekinumab), o medicamento foi considerado equivalente.

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

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS 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

1. Full Clinical Study Report, A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Treat-Through Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease, VIVID-1, NCT: NCT03926130
2. SLR of efficacy and safety of treatments for patients with moderately to severely active Crohn's disease (2017-6144), Date: 26 April 2024
3. Network Meta-Analysis for Moderately to Severely Active Crohn's Disease (2017-6144) Report DATE July 4, 2024, STATUS Version 1.5