

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

VYEPTI (EPTINEZUMAB)

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.

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

16/02/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 31/01/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Eptinezumab

Nome do medicamento: Vyepti

Apresentação: 1 unidade, frasco para injetáveis, concentrado para solução para perfusão, 100 mg/ml, registo n.º 5830401

Titular da AIM: H. Lundbeck A/S

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Vyepti (Eptinezumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para 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.

Face aos comparadores fremanezumab, galcanezumab ou erenumab o medicamento eptinezumab foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Vyepti (Eptinezumab), 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 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.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A enxaqueca é uma cefaleia primária, comum e incapacitante. Caracteriza-se por episódios recorrentes de dor tipicamente pulsátil, unilateral, de intensidade moderada a grave, exacerbada pela atividade física de rotina, e acompanha-se por náuseas e/ou fotofobia e fonofobia¹. Em até 15% dos casos pode preceder-se ou acompanhar-se de fenómenos de aura. Pode ser episódica ou crónica. Existem critérios específicos para o diagnóstico de enxaqueca definidos pela Classificação de Cefaleias 3ª edição.

A enxaqueca apresenta uma prevalência global estimada de 12-15%. É mais frequente em mulheres e tem início geralmente na idade jovem-adulta.

De acordo com a Carga Global de Doenças, Lesões e Fatores de Risco (GBD - *Global Burden of Disease*) 2019 a enxaqueca é a segunda doença que mais anos vividos com incapacidade provoca; e estima-se, em Portugal, uma carga de doença de 680.45/100.000 DALYs (*Disability-adjusted life years*).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O medicamento Vyepti (Eptinezumab) consiste num anticorpo monoclonal (imunoglobulina G1) específico para o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), bloqueando a sua ligação ao recetor específico. Foi identificada a relação deste péptido e seu recetor no mecanismo de ação da enxaqueca, tendo-se verificado o seu aumento em situação de crise.

A gestão terapêutica da enxaqueca episódica ou enxaqueca crónica pode ser realizada através de fármacos administrados por via oral ou injetável. O fármaco Eptinezumab pertence ao grupo de fármacos injetáveis dos quais existem, a referir, o Fremanezumab (via subcutânea de administração mensal ou trimestral conforme dosagem) e o Galcanezumab (via subcutânea de administração mensal). Ainda de referir que existe o fármaco Erenumab, anticorpo monoclonal anti-recetor CGRP com igual via de administração e posologia mensal.

Outras terapêuticas não farmacológicas podem ser consideradas tais como treino de relaxamento, técnicas de biofeedback e terapia cognitivo comportamental. De forma complementar à terapêutica farmacológica aguda pode ser associada acupuntura com possível impacto na redução do número de crises.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

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

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

	Subpopulação	Medicamento em avaliação	Comparador
1	Adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês e que tenham tido três ou mais falências terapêuticas prévias	Eptinezumab	• Fremanezumab • Galcanezumab • Erenumab

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

Tabela 2 – Medidas de Avaliação

Medida de avaliação	Classificação da Medida	Importância Relativa
Medidas de eficácia		
Qualidade de vida	9	Crítico
Sintomas/Impacto funcional (redução de dor e incapacidade)	8	Crítico
Número de dias com enxaqueca	7	Crítico
Necessidade de terapêutica antimigranosa concomitante aguda/crónica	6	Importante
Variação da terapêutica necessária para controlo sintomático	5	Importante
Medidas de Segurança		
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica

Eventos adversos graves	8	Crítica
Abandono por eventos adversos	7	Crítica
Eventos adversos específicos (nasofaringite e hipersensibilidade)	6	Importante
Eventos adversos	5	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- DELIVER: Estudo de fase III, aleatorizado, duplamente oculto e controlado com placebo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de eptinezumab no tratamento profilático de doentes com enxaqueca e que tiveram falência a terapêutica profilática prévia.
- RSL e NMA submetidas pela empresa.

Lista de estudos excluídos da avaliação:

- DELIVER
 - Trata-se de um estudo contra placebo, pelo que não é adequado para a avaliação farmacoterapêutica atual.

Estudos incluídos na análise

- RSL e NMA submetidos pela empresa

Revisão Sistemática da Literatura

Foi realizada uma Revisão Sistemática da Literatura pela metodologia PRISMA, utilizando como base para a sua realização o PICO elaborado pelo INFARMED.

Critérios de elegibilidade

Foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade dos estudos, que são adequados para a presente avaliação:

- População: doentes adultos com enxaqueca episódica ou crónica
- Intervenções de interesse: eptinezumab, erenumab, fremanezumab e galcanezumab.
- Comparadores de interesse: qualquer comparador ativo, placebo ou ausência de tratamento.
- *Outcomes*: pelo menos um dos *outcomes* de eficácia ou segurança considerados críticos pela CE-CATS, com dados suficientes para extração e análise. o *Outcomes* de eficácia na subpopulação em avaliação, nomeadamente, doentes que tenham tido 3 ou mais falências terapêuticas prévias (inclui, mas não limitado à Qualidade de vida; redução de sintomas/impacto funcional (redução de dor e incapacidade), melhoria do *score* funcional de enxaqueca; redução do número de dias com enxaqueca; redução da necessidade de terapêutica antimigranosa concomitante aguda/crónica; redução global da terapêutica necessária para controlo sintomático.
- *Outcomes* de segurança na subpopulação em avaliação ou, na ausência de dados para esta subpopulação, na população de doentes que tenham tido ≥ 2 falências terapêuticas prévias (inclui, mas não limitado a):
 - Mortalidade por reações adversas; reações adversas graves; abandono por reações adversas; eventos adversos específicos (nasofaringite e hipersensibilidade) e eventos adversos globais.
- Desenho dos estudos: ensaios clínicos aleatorizados e controlados de desenho paralelo que disponibilizassem dados de eficácia para a subpopulação em avaliação, nomeadamente, doentes que tenham tido 3 ou mais falências terapêuticas prévias.
- Horizonte temporal: estudos que disponibilizem dados de eficácia ou segurança às 12 ou mais semanas.

Metodologia da RSL

Foi conduzida a 24 de maio de 2022 uma pesquisa sistemática nas bases de dados *CENTRAL*, *MEDLINE* e *Embase* (via *Ovid*) com o objetivo de identificar ensaios clínicos que permitam estabelecer comparações diretas e/ou indiretas entre eptinezimab *versus* erenumab, fremanezumab e galcanezumab.

Foi conduzida também uma pesquisa no registo de ensaios clínicos <https://www.clinicaltrials.gov/>.

As citações duplicadas foram identificadas de forma automática no gestor de referências utilizado (*Endnote X9*). Procurou-se identificar e cruzar os números identificadores de ensaios clínicos de publicações e registos de forma a identificar publicações de extensões de ensaios.

O processo de identificação e seleção dos estudos foi realizado de forma independente por dois autores, tendo sido utilizado o consenso (mediado por um terceiro autor) como método de resolução de conflitos.

O processo de recolha dos dados fez uso de uma folha estandardizada (*Microsoft Excel*), previamente pilotada. A recolha dos dados foi realizada de forma independente por dois autores, com utilização do consenso (mediado por um terceiro autor) como método de resolução de conflitos.

O risco de viés dos ensaios incluídos foi avaliado com recurso à *quality assement tool* desenvolvida pelo *University of York's Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) como recomendado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).(45,46) Esta avaliação foi realizada por um autor e avaliada por um segundo autor de forma independente.

A metodologia utilizada na Revisão Sistemática da Literatura foi adequada.

Resultados da RSL

A figura 1 mostra o fluxograma PRISMA com os resultados da RSL.

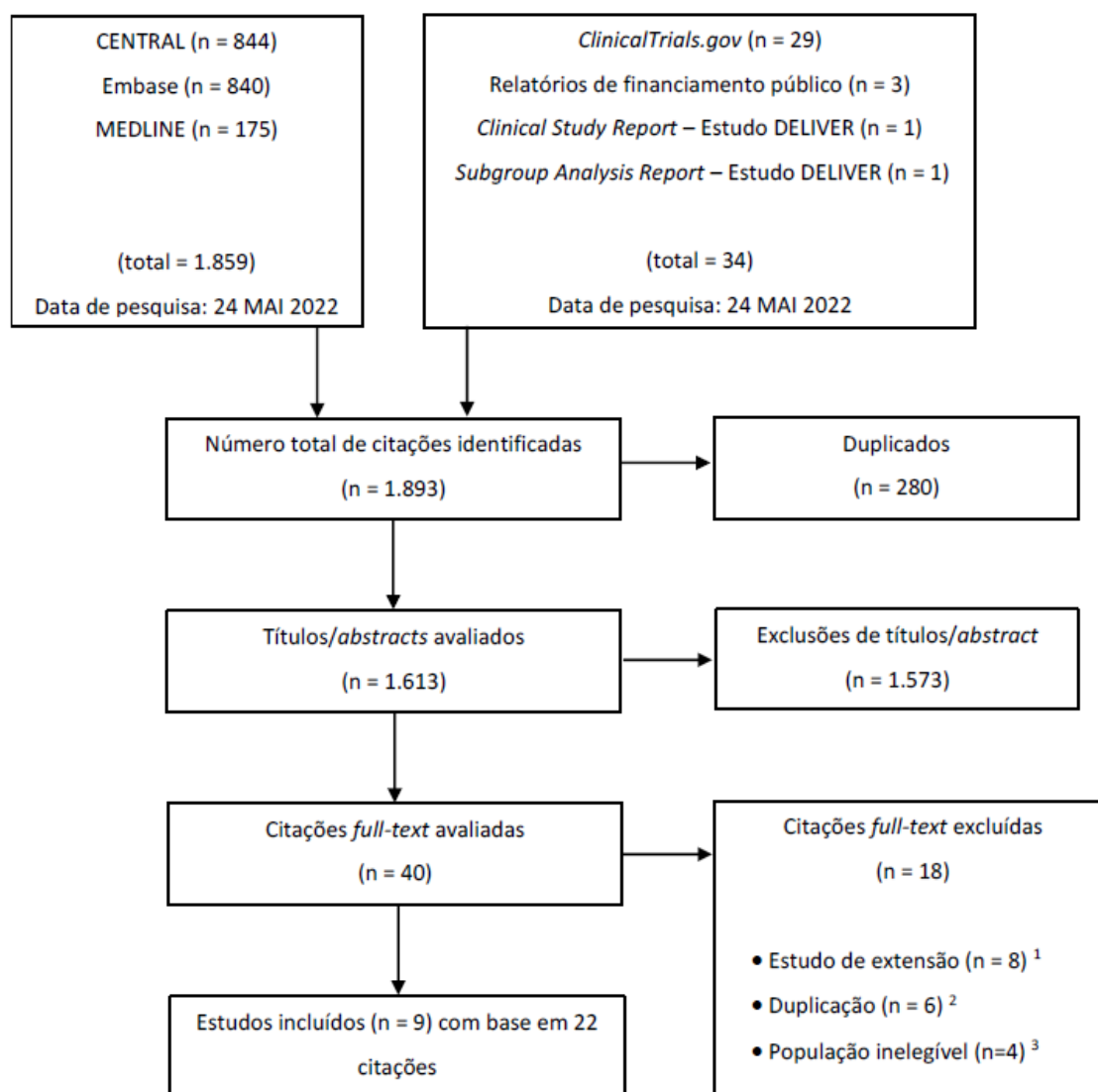


Figura 1 – Fluxograma PRISMA da RSL realizada pela empresa.

Foram identificadas 1.893 citações através da pesquisa bibliográfica. Após *screening* de título/*abstract* foram selecionadas para análise 40 citações (*full-text*), tendo sido excluídas 18 destas 40 citações:

- 8 por serem extensões de outros estudos incluídos, tendo-se optado pela publicação com informação mais detalhada e relativa aos *timepoints* de interesse (12 semanas, no caso dos *outcomes* de eficácia, e 12 ou 24 semanas, no caso dos *outcomes* de segurança);
- 6 por serem duplicações de outros estudos incluídos, tendo-se optado pela publicação mais recente e/ou com maior informação sobre os *outcomes* de interesse;

- 4 por ser não abrangerem nenhuma das populações de interesse, tendo existido a exclusão de doentes adultos com enxaqueca com ≥ 2 falências terapêuticas e, portanto, também a exclusão de doentes adultos com enxaqueca com ≥ 3 falências terapêuticas.

As 22 citações restantes das 40 avaliadas em detalhe correspondiam a 9 ensaios clínicos que foram incluídos na RSL e considerados para efeitos da análise de exequibilidade da NMA:

- 1 ensaio de eptinezumab *versus* placebo;
- 3 ensaios de erenumab *versus* placebo;
- 1 ensaio de fremanezumab *versus* placebo;
- 4 ensaio de galcanezumab *versus* placebo.

Análise de exequibilidade da NMA

Observou-se que os critérios de exequibilidade utilizados se encontram devidamente descritos na metodologia definida.

Destes 9 ensaios, 3 (EVOLVE-1, EVOLVE-2 e STRIVE) disponibilizam apenas resultados para *outcomes* de segurança e para a subpopulação de doentes adultos com ≥ 2 falências terapêuticas. Assim, para efeito da avaliação global, incluindo a avaliação da distribuição dos potenciais modificadores do efeito do tratamento, foram considerados 6 ensaios (CONQUER, DELIVER, FOCUS, LIBERTY, NCT02066415 e REGAIN) que disponibilizam dados de eficácia população com ≥ 3 falências terapêuticas e dados de segurança para a população com ≥ 2 falências terapêuticas.

A tabela 3 apresenta as características principais dos estudos incluídos na análise de exequibilidade.

Tabela 3 – Características gerais dos estudos incluídos

Ensaio	Fase	Desenho do estudo	N	Intervenção	Doses	Comparador	Timepoint máximo	Outcome primário	Localização
CONQUER (65–67)	III	Ensaio aleatorizado, paralelo, duplamente ocultado	462	Galcanezumab	120 mg mensalmente	Placebo	12 semanas	Variação face à <i>baseline</i> no número de MMD (à semana 12)	Bélgica, Canadá, República Checa, França, Alemanha, Hungria, Japão, Coreia, Holanda, Porto Rico, Espanha, Reino Unido, EUA
DELIVER (40,42)	III	Ensaio aleatorizado, paralelo, duplamente ocultado	892	Eptinezumab	100 mg de 12/12 semanas 300 mg de 12/12 semanas	Placebo	24 semanas	Variação face à <i>baseline</i> no número de MMD (à semana 12)	Bélgica, Bulgária, República Tcheca, Dinamarca, Finlândia, França, Geórgia, Alemanha, Hungria, Itália, Polónia, Rússia, Eslováquia, Espanha, Suécia, Reino Unido, EUA
EVOLVE-1 (68,69)	III	Ensaio aleatorizado, paralelo, duplamente ocultado	858	Galcanezumab	120 mg mensalmente 240 mg mensalmente	Placebo	24 semanas	Variação face à <i>baseline</i> no número de MMD (à semana 24)	Canadá, Porto Rico, EUA
EVOLVE-2 (70)	III	Ensaio aleatorizado, paralelo, duplamente ocultado	915	Galcanezumab	120 mg mensalmente 240 mg mensalmente	Placebo	24 semanas	Variação face à <i>baseline</i> no número de MMD (à semana 24)	Argentina, República Checa, Alemanha, França, Israel, México, Holanda, Porto Rico, Coreia do Sul, Espanha, Taiwan, Reino Unido, EUA
Ensaio	Fase	Desenho do estudo	N	Intervenção	Doses	Comparador	Timepoint máximo	Outcome primário	Localização
FOCUS (68,71–73)	III	Ensaio aleatorizado, paralelo, duplamente ocultado	838	Fremanezumab	Fremanezumab trimensalmente (mês 1: 675 mg; mês 2 e 3: placebo) Fremanezumab mensalmente (mês 1: 225 mg (EE) ou 675 mg (EC); mês 2 e 3: 225 mg)	Placebo	12 semanas	Variação face à <i>baseline</i> no número de MMD (à semana 12)	Bélgica, República Checa, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Itália, Holanda, Polónia, Espanha, Suécia, Suíça, Reino Unido, EUA
LIBERTY (74–76)	III	Ensaio aleatorizado, paralelo, duplamente ocultado	246	Erenumab	140 mg de 28/28 dias	Placebo	12 semanas	MRR $\geq$ 50% (à semana 12)	Austrália, Áustria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Itália, Holanda, Noruega, Espanha, Suécia, Suíça, Reino Unido
NCT02066415 (68,74,77)	II	Ensaio aleatorizado, paralelo, duplamente ocultado	667	Erenumab	70 mg mensalmente 140 mg mensalmente	Placebo	12 semanas	Variação face à <i>baseline</i> no número de MMD (à semana 12)	Canadá, República Checa, Dinamarca, Finlândia, Alemanha, Noruega, Polónia, Suécia, Reino Unido, EUA
REGAIN (78–80)	III	Ensaio aleatorizado, paralelo, duplamente ocultado	1.113	Galcanezumab	120 mg mensalmente 240 mg mensalmente	Placebo	12 semanas	Variação face à <i>baseline</i> no número de MMD (à semana 12)	Argentina, Canadá, República Checa, Alemanha, Israel, Itália, México, Holanda, Espanha, Taiwan, Reino Unido, EUA
STRIVE (69,81)	III	Ensaio aleatorizado, paralelo, duplamente ocultado	955	Erenumab	70 mg mensalmente 140 mg mensalmente	Placebo	24 semanas	Variação face à <i>baseline</i> no número de MMD (à semana 24)	Áustria, Bélgica, Canadá, República Tcheca, Finlândia, Alemanha, Holanda, Polónia, Eslováquia, Suécia, Turquia, Reino Unido, EUA

^(a) Pelo menos um *outcome* de eficácia foi apresentado para a população com ≥ 3 falências terapêutica e/ou um *outcome* de segurança para a população com ≥ 2 falências terapêuticas.
MMD: dias com enxaqueca por mês; MRR: Migraine responder rate.

A tabela 4 apresenta as principais características da população incluída nos estudos.

Tabela 4 – Características da população dos estudos incluídos

Ensaio	Intervenção	Classificação da enxaqueca (EE ou EC)	Idade média na baseline (DP)	Sexo		N.º falências terapêuticas
				Feminino	Masculino	
CONQUER	Galcanezumab	Ambas	46	86%	14%	2-4
DELIVER	Eptinezumab	Ambas	43,8 (10,61)	89,9%	10,1%	2-4
EVOLVE-1	Galcanezumab	EE	40,67 (11,57)	83,7%	16,3%	0-2
EVOLVE-2	Galcanezumab	EE	41,9 (11,1)	85,4%	14,6%	0-2
FOCUS	Fremanezumab	Ambas	46,2 (11,04)	83,5%	16,5%	2-4
LIBERTY	Erenumab	EE	44,4	81,3%	18,7%	2-4
NCT02066415	Erenumab	EC	42,1 (11,3)	82,8%	17,2%	0-3
REGAIN	Galcanezumab	EC	41,0 (12,1)	85,0%	15,0%	0-3
STRIVE	Erenumab	EE	40,9	90,2%	9,8%	0-2

DP: desvio padrão; EC: enxaqueca crónica; EE: enxaqueca episódica; MMD: dias com enxaqueca por mês.

Para além da avaliação das características dos estudos foi ainda efetuada de forma adequada a avaliação dos *outcomes* de eficácia e segurança relevantes para a avaliação em curso.

A tabela 5 mostra os *outcomes* de eficácia avaliados nos estudos.

Tabela 5 – Outcomes de eficácia avaliados nos estudos

Ensaio	Intervenção	QVRS				Redução intensidade de dor	Impacto funcional da enxaqueca		Redução MMD	MRR ≥ 50%	MRR ≥ 75%	Redução MMD com medicação aguda
		MSQ Total score	MSQ role function restrictive	MSQ role function emotional	MSQ role function preventive		HIT-6 Total score	MIDAS Total score				
CONQUER	Galcanezumab	X	X	X	X	-	-	X	X	X	X	X
DELIVER	Eptinezumab	-	X	X	X	X	X	-	X	X	X	X
EVOLVE-1	Galcanezumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EVOLVE-2	Galcanezumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FOCUS	Fremanezumab	-	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X
LIBERTY	Erenumab	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X
NCT02066415	Erenumab	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X
REGAIN	Galcanezumab	-	X	-	-	-	-	-	X	-	-	X
STRIVE	Erenumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

EC: enxaqueca crónica; EE: enxaqueca episódica; HIT-6: Headache Impact Test; MIDAS: Migraine Disability Assessment; MMD: dias com enxaqueca por mês; MRR: Migraine responder rate;

MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; QVRS: qualidade de vida relacionada com a saúde.

A tabela 6 mostra os *outcomes* de segurança avaliados nos estudos.

Tabela 6 - Outcomes de segurança avaliados nos estudos

Ensaio	Intervenção	Mortalidade por reações adversas	Reações adversas graves	Abandono por reações adversas	Efeitos adversos específicos		Eventos adversos globais
					Nasofaringite	Hipersensibilidade	
CONQUER	Galcanezumab	X	X	X	X	X	X
DELIVER	Eptinezumab	X	X	X	X	X	X
EVOLVE-1	Galcanezumab	X	-	-	-	-	-
EVOLVE-2	Galcanezumab	X	-	-	-	-	-
FOCUS	Fremanezumab	X	X	X	X	-	X
LIBERTY	Erenumab	X	X	X	X	-	X
NCT02066415	Erenumab	X	X	X	-	-	X
REGAIN	Galcanezumab	X	-	-	-	-	-
STRIVE	Erenumab	X	X	X	-	-	X

Os critérios de elegibilidade dos estudos também foram avaliados e salienta-se a diferença no número de terapêuticas prévias com falência prévia (tabela 7).

Tabela 7 – Critérios de elegibilidade dos estudos

Ensaio	Intervenção	N	Idade	Classificação da enxaqueca (EE ou EC)	MMD na <i>baseline</i>	N.º falências terapêuticas
CONQUER	Galcanezumab	462	≥ 18 e ≤ 75	Ambas	≥ 4	2-4
DELIVER	Eptinezumab	892	≥ 18 e ≤ 75	Ambas	≥ 4	2-4
EVOLVE-1	Galcanezumab	858	≥ 18 e ≤ 65	EE	≥ 4 e < 15	0-2
EVOLVE-2	Galcanezumab	915	≥ 18 e ≤ 65	EE	≥ 4 e < 15	0-2
FOCUS	Fremanezumab	838	≥ 18 e ≤ 70	Ambas	≥ 4	2-4
LIBERTY	Erenumab	246	≥ 18 e ≤ 65	EE	≥ 4 e < 15	2-4
NCT02066415	Erenumab	667	≥ 18 e ≤ 65	EC	≥ 15	0-3
REGAIN	Galcanezumab	1.113	≥ 18 e ≤ 65	EC	≥ 15	0-3
STRIVE	Erenumab	955	≥ 18 e ≤ 65	EE	≥ 4 e < 15	0-2

EC: enxaqueca crónica; EE: enxaqueca episódica; MMD: dias com enxaqueca por mês.

Avaliação da qualidade dos estudos

Nenhum dos ensaios foi considerado como tendo um alto risco de viés para nenhum dos domínios avaliados.

Dos 6 estudos que disponibilizam dados para os *outcomes* de eficácia e segurança (CONQUER, DELIVER, FOCUS, LIBERTY, NCT02066415 e REGAIN), 3 estudos (CONQUER, FOCUS e REGAIN) foram considerados como tendo um risco de viés incerto relativo ao domínio *alocação*, pela falta de informação disponibilizada nas publicações destes estudos (Tabela 9).

Tabela 8 – avaliação do risco de viés dos estudos

Ensaio	Intervenção	Randomization	Allocation	Blinding	Assessor blinding	Assessor blinding - notes	Baseline	Baseline - notes
CONQUER	Galcanezumab	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Double blind study design	Baixo	Baseline characteristics were balanced across treatment groups
DELIVER	Eptinezumab	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Double blind study design	Baixo	-
EVOLVE-1	Galcanezumab	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Site personnel and patients remained blinded to treatment assignments	Baixo	Baseline characteristics were balanced between arms
EVOLVE-2	Galcanezumab	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	The investigators who administered the study treatment and assessed safety and outcomes, as well as the study sponsor management personnel were all masked to the treatment-group assignment	Baixo	Baseline characteristics were balanced between arms
FOCUS	Fremanezumab	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Investigators, study staff, and participants were masked to treatment assignment	Baixo	Baseline characteristics were balanced across treatment groups
LIBERTY	Erenumab	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Participants, investigators, assessors and study sponsor were masked to treatment assignment	Baixo	Baseline characteristics were balanced across treatment groups

Ensaio	Intervenção	Randomization	Allocation	Blinding	Assessor blinding	Assessor blinding - notes	Baseline	Baseline - notes
NCT02066415	Erenumab	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	The patients, sponsor site personnel, and study personnel were all masked to treatment assignment	Baixo	Baseline demographics and clinical characteristics were generally similar between groups. There was a slightly higher proportion of female patients in the erenumab groups than in the placebo group and a small numerical difference in the mean monthly acute migraine-specific drug use days between the erenumab treatment groups at baseline
REGAIN	Galcanezumab	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Double blinded trial	Incerto	Number and percentage of patients who had failed ≥2 preventives in past 5 years was statistically higher in GMB 240 mg group.
STRIVE	Erenumab	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	The patients, site personnel, and trial-sponsor personnel were not aware of the trial-group assignments	Baixo	There were no significant between-group differences in baseline characteristics

Os resultados da análise de exequibilidade demonstraram ser possível estabelecer uma rede adequada para a realização de uma comparação indireta pela metodologia de meta-análise em rede, cumprindo-se desta forma a metodologia adequada da CATS do INFARMED para comparações indiretas.

Resultados da Meta Análise em Rede

Variação dos Dias de Enxaqueca por Mês

Foram combinados dados de 6 ensaios (CONQUER, DELIVER, FOCUS, LIBERTY, NCT02066415 e REGAIN), tendo sido possível gerar a rede de evidência conexa que se representa na Figura 2.

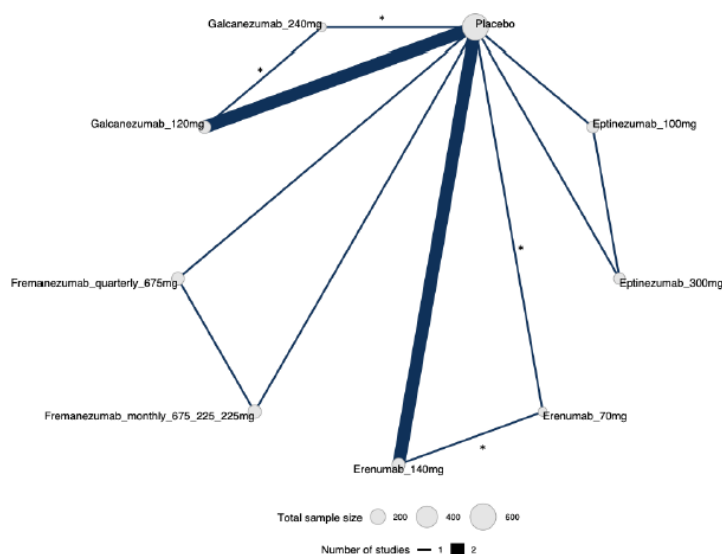


Figura 2 – Rede de evidência

Relativamente à meta-análise *pairwise*, apenas se identificou heterogeneidade estatística importante na comparação entre erenumab 140 mg vs. placebo ($I^2 = 80\%$; Figura 3).

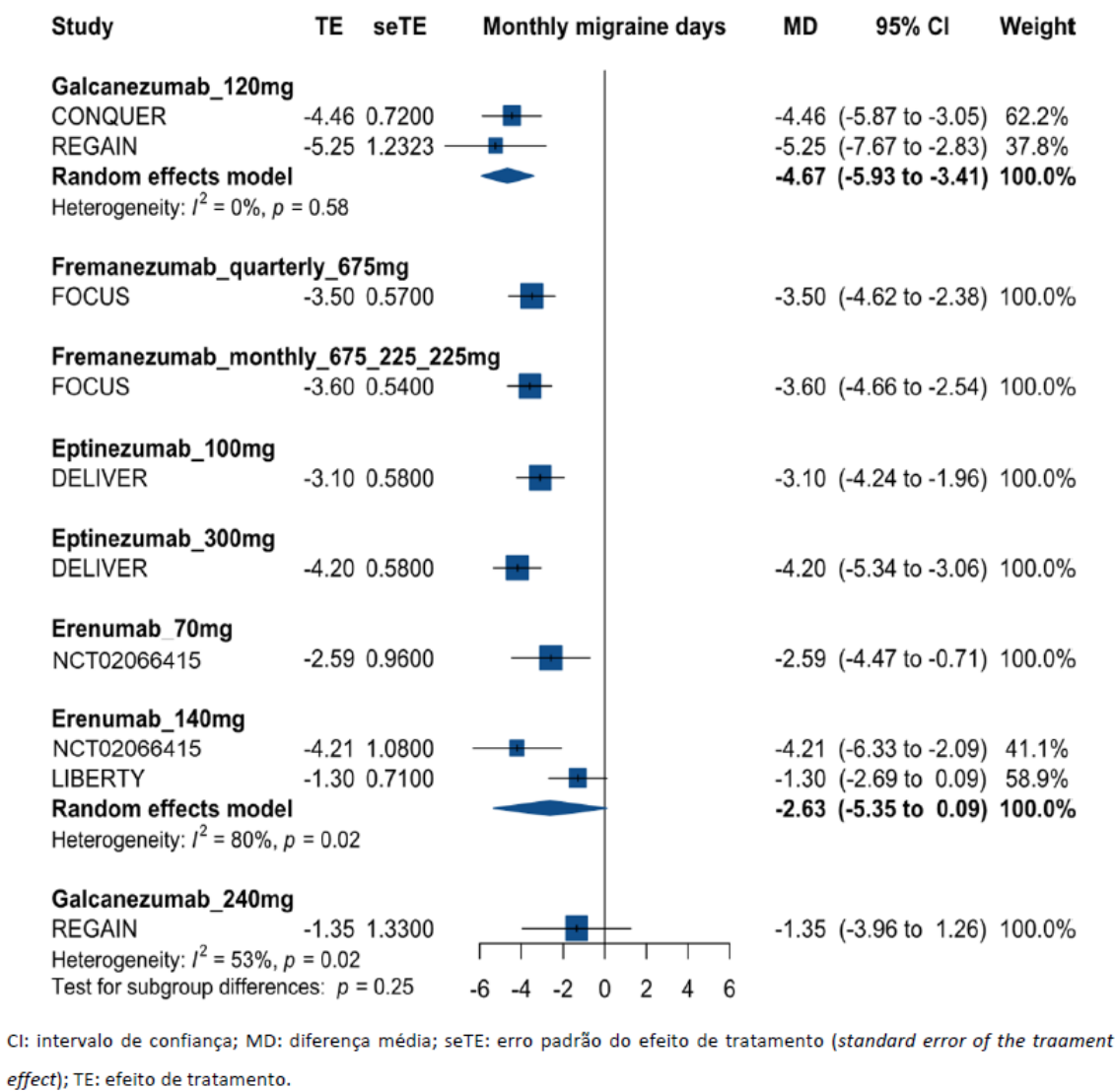


Figura 3 – Meta Análise de comparação dos tratamentos com placebo

Relativamente à seleção do modelo para avaliar os resultados para este *outcome*, quer o modelo de efeitos fixos, quer o modelo de efeitos aleatórios, mostraram um *fit* adequado aos dados, de acordo com os valores de *total residual deviance* quando comparado com o número de *data points* (Tabela 9).

Tabela 9 – Avaliação dos Modelos da Meta Análise em Rede

Parâmetro	Modelo de efeitos fixos	Modelo de efeitos aleatórios	Modelo de inconsistência
Data points	10	10	10
Total residual deviance	13.31	12.16	10.35
pD	7.94	8.3	9.57
DIC	21.25	20.46	19.92
Tau	-	0.38	1.67
SD	-	0.26	1.49
ICr 95%	-	(0.04 a 1.37)	(0.11 a 4.25)

DIC: deviance information criterion; ICr: intervalo de credibilidade; SD: desvio padrão.

Tendo em conta os valores de DIC serem muito semelhantes, foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios para as análises par a par (Tabela 10).

Tabela 10 – Comparações par a par da variação dos dias com enxaqueca – Modelo de efeitos aleatórios

Eptinezumab 100mg	-1.1 (-2.25 to 0.09)	0.77 (-1.36 to 2.7)	1.11 (-1.39 to 3.61)	-0.56 (-2.57 to 1.51)	-0.45 (-2.49 to 1.65)	-1.61 (-3.7 to 0.4)	1.92 (-0.99 to 4.85)	2.98 (1.43 to 4.39)
1.1 (-0.09 to 2.25)	Eptinezumab 300mg	1.86 (-0.32 to 3.8)	2.2 (-0.3 to 4.71)	0.54 (-1.52 to 2.59)	0.65 (-1.4 to 2.73)	-0.51 (-2.64 to 1.49)	3.02 (0.09 to 5.92)	4.07 (2.49 to 5.48)
-0.77 (-2.7 to 1.36)	-1.86 (-3.8 to 0.32)	Erenumab 140mg	0.35 (-1.71 to 2.55)	-1.32 (-3.2 to 0.8)	-1.21 (-3.11 to 0.93)	-2.38 (-4.27 to -0.32)	1.18 (-1.71 to 4.15)	2.21 (0.87 to 3.62)
-1.11 (-3.61 to 1.39)	-2.2 (-4.71 to 0.3)	-0.35 (-2.55 to 1.71)	Erenumab 70mg	-1.66 (-4.1 to 0.8)	-1.56 (-4.01 to 0.92)	-2.72 (-5.21 to -0.29)	0.81 (-2.43 to 4.07)	1.87 (-0.18 to 3.8)
0.56 (-1.51 to 2.57)	-0.54 (-2.59 to 1.52)	1.32 (-0.8 to 3.2)	1.66 (-0.8 to 4.1)	Fremanezumab monthly 675/225/225mg	0.12 (-1.72 to 1.93)	-1.06 (-3.11 to 0.89)	2.49 (-0.43 to 5.4)	3.52 (2 to 4.9)
0.45 (-1.65 to 2.49)	-0.65 (-2.73 to 1.4)	1.21 (-0.93 to 3.11)	1.56 (-0.92 to 4.01)	-0.12 (-1.93 to 1.72)	Fremanezumab quarterly 675mg	-1.17 (-3.27 to 0.85)	2.37 (-0.58 to 5.33)	3.41 (1.87 to 4.83)
1.61 (-0.4 to 3.7)	0.51 (-1.49 to 2.64)	2.38 (0.32 to 4.27)	2.72 (0.29 to 5.21)	1.06 (-0.89 to 3.11)	1.17 (-0.85 to 3.27)	Galcaezumab 120mg	3.56 (0.89 to 6.2)	4.58 (3.15 to 5.96)
-1.92 (-4.85 to 0.99)	-3.02 (-5.92 to -0.09)	-1.18 (-4.15 to 1.71)	-0.81 (-4.07 to 2.43)	-2.49 (-5.4 to 0.43)	-2.37 (-5.33 to 0.58)	-3.56 (-6.2 to -0.89)	Galcaezumab 240mg	1.04 (-1.56 to 3.59)
-2.98 (-4.39 to -1.43)	-4.07 (-5.48 to -2.49)	-2.21 (-3.62 to -0.87)	-1.87 (-3.8 to 0.18)	-3.52 (-4.9 to -2)	-3.41 (-4.83 to -1.87)	-4.58 (-5.96 to -3.15)	-1.04 (-3.59 to 1.56)	Placebo

Valores são referentes a diferenças médias entre intervenções, com os valores entre parênteses referentes ao intervalo de credibilidade a 95%. Células em negrito indicam uma comparação em que se tenha excluído a possibilidade da não-diferença entre as intervenções em comparação.

Variação no score funcional da enxaqueca – variação do HIT-6

A figura 4 mostra a rede possível para a Variação do HIT-6.

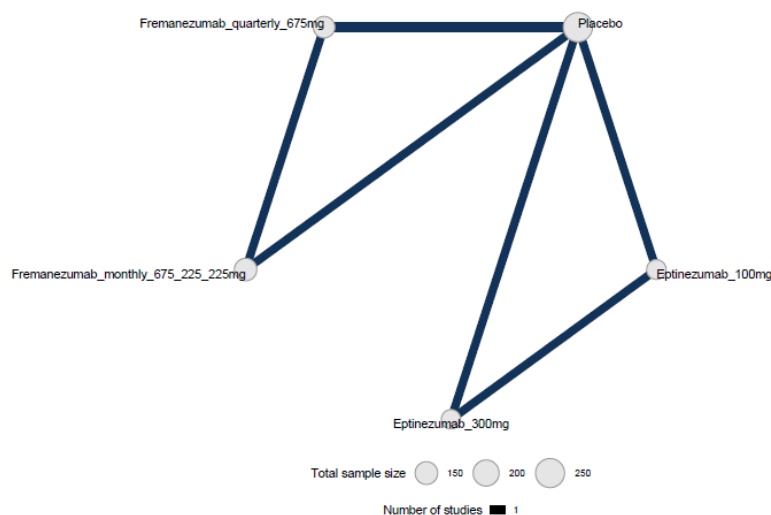


Figura 4 – Rede possível para a Variação do HIT 6

Trata-se apenas de dados de 2 estudos, mostrando a tabela seguinte a comparação entre as 2 terapêuticas (Tabela 11).

Tabela 11 – Resultados da comparação par a par da variação do HIT 6 – Modelo de efeitos aleatórios

Eptinezumab 100mg	-2.26 (-4.69 to 0.21)	-0.34 (-3.57 to 2.8)	0.45 (-2.75 to 3.67)	3.68 (1.21 to 6)
2.26 (-0.21 to 4.69)	Eptinezumab 300mg	1.91 (-1.26 to 5.1)	2.71 (-0.57 to 5.87)	5.93 (3.5 to 8.27)
0.34 (-2.8 to 3.57)	-1.91 (-5.1 to 1.26)	Fremanezumab monthly 675 225 225mg	0.8 (-1.4 to 2.95)	4.02 (1.89 to 6.06)
-0.45 (-3.67 to 2.75)	-2.71 (-5.87 to 0.57)	-0.8 (-2.95 to 1.4)	Fremanezumab quarterly 675mg	3.23 (1.05 to 5.31)
-3.68 (-6 to -1.21)	-5.93 (-8.27 to -3.5)	-4.02 (-6.06 to -1.89)	-3.23 (-5.31 to -1.05)	Placebo

Qualidade de Vida - variação do MSQ role função emocional

A figura 5 mostra a rede para a variação do MSQ role função emocional.

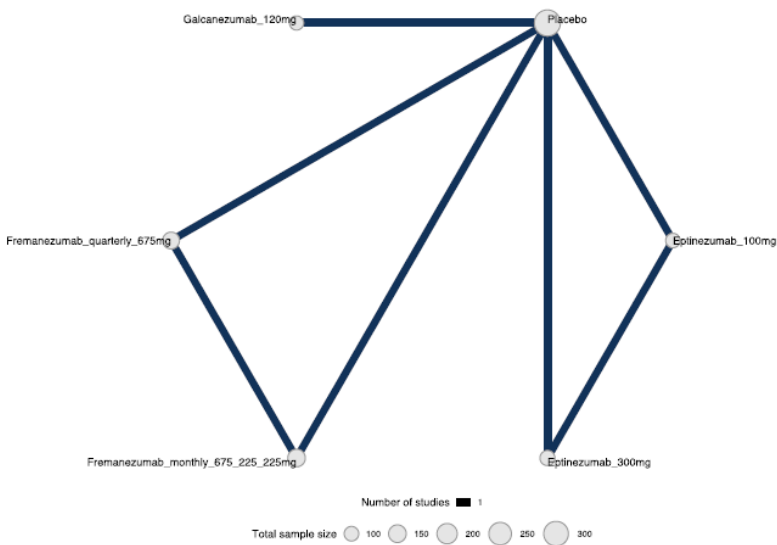


Figura 5 – Rede para a variação do MSQ role função emocional

A tabela seguinte a comparação entre as terapêuticas (Tabela 12).

Tabela 12 – Resultados da comparação par a par da variação do MSQ role função emocional – Modelo de efeitos fixos

Eptinezumab 100mg	8.27 (0.91 to 15.54)	3.24 (-6.26 to 12.65)	2.65 (-6.9 to 12.23)	6.34 (-4.62 to 17.56)	-8.03 (-14.7 to -1.5)
-8.27 (-15.54 to -0.91)	Eptinezumab 300mg	-5.06 (-14.51 to 4.45)	-5.61 (-15.1 to 3.91)	-1.89 (-12.84 to 9.04)	-16.35 (-22.93 to -9.76)
-3.24 (-12.65 to 6.26)	5.06 (-4.45 to 14.51)	Fremanezumab monthly 675/225/225mg	-0.57 (-7.56 to 6.43)	3.15 (-8.06 to 14.41)	-11.27 (-18.14 to -4.44)
-2.65 (-12.23 to 6.9)	5.61 (-3.91 to 15.1)	0.57 (-6.43 to 7.56)	Fremanezumab quarterly 675mg	3.71 (-7.58 to 15.07)	-10.72 (-17.69 to -3.77)
-6.34 (-17.56 to 4.62)	1.89 (-9.04 to 12.84)	-3.15 (-14.41 to 8.06)	-3.71 (-15.07 to 7.58)	Galcanezumab 120mg	-14.4 (-23.24 to -5.63)
8.03 (1.50 to 14.70)	16.35 (9.76 to 22.93)	11.27 (4.44 to 18.14)	10.72 (3.77 to 17.69)	14.4 (5.63 to 23.24)	Placebo

Qualidade de Vida - variação do MSQ role função preventiva

A figura 6 mostra a rede para a variação do MSQ role função preventiva.

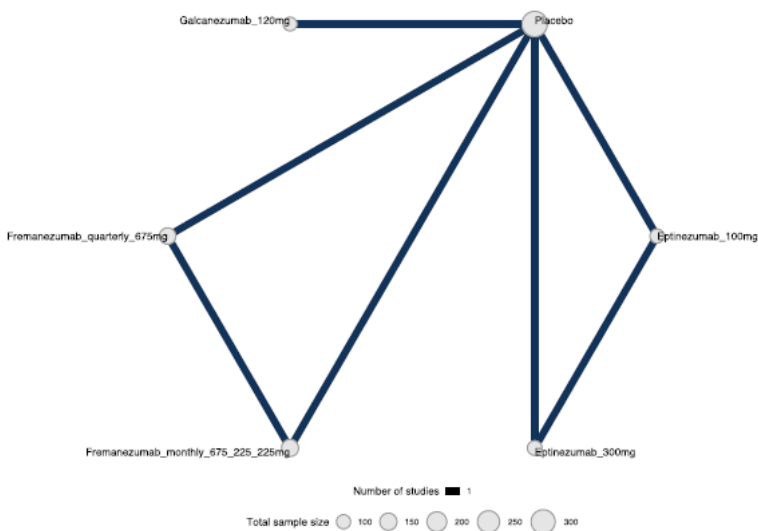


Figura 6 – Rede para a variação do MSQ role função preventiva

A tabela seguinte a comparação entre as terapêuticas (Tabela 13).

Tabela 13 – Resultados da comparação par a par da variação do MSQ role função preventiva – Modelo de efeitos fixos

Eptinezumab 100mg	6.41 (0.09 to 12.66)	0.18 (-7.96 to 8.22)	-1.44 (-9.63 to 6.76)	3.13 (-5.87 to 12.35)	-9.42 (-15.52 to -3.41)
-6.41 (-12.66 to -0.09)	Eptinezumab 300mg	-6.24 (-14.15 to 1.72)	-7.84 (-15.84 to 0.17)	-3.27 (-12.21 to 5.7)	-15.84 (-21.67 to -10.09)
-0.18 (-8.22 to 7.96)	6.24 (-1.72 to 14.15)	Fremanezumab monthly 675/225/225mg	-1.6 (-7.15 to 3.96)	2.95 (-5.74 to 11.71)	-9.6 (-15.09 to -4.18)
1.44 (-6.76 to 9.63)	7.84 (-0.17 to 15.84)	1.6 (-3.96 to 7.15)	Fremanezumab quarterly 675mg	4.57 (-4.27 to 13.48)	-8.01 (-13.61 to -2.42)
-3.13 (-12.35 to 5.87)	3.27 (-5.7 to 12.21)	-2.95 (-11.71 to 5.74)	-4.57 (-13.48 to 4.27)	Galcanezumab 120mg	-12.58 (-19.42 to -5.85)
9.42 (3.41 to 15.52)	15.84 (10.09 to 21.67)	9.6 (4.18 to 15.09)	8.01 (2.42 to 13.61)	12.58 (5.85 to 19.42)	Placebo

Qualidade de Vida - variação do MSQ role função restritiva

A figura 7 mostra a rede para a variação do MSQ role função restritiva.

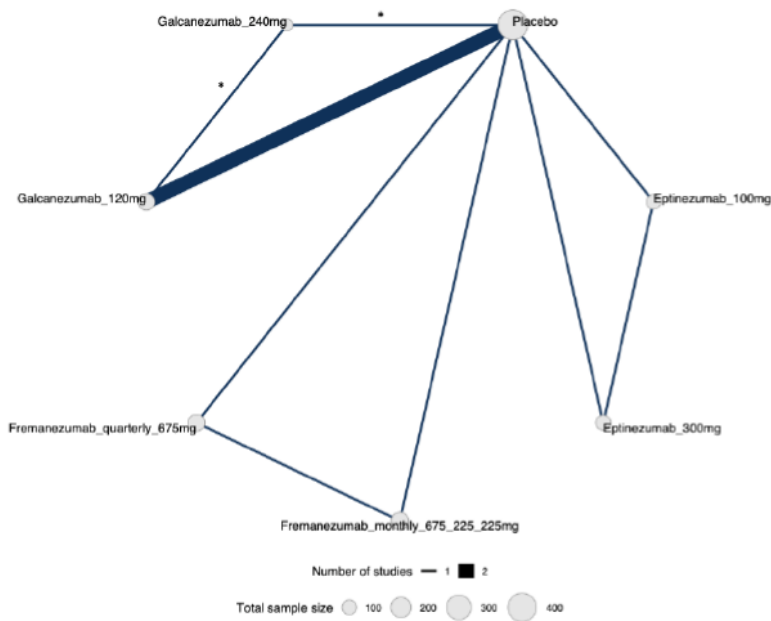


Figura 7 – Rede para a variação do MSQ role função restritiva

A tabela seguinte a comparação entre as terapêuticas (Tabela 14).

Tabela 14 – Resultados da comparação par a par da variação do MSQ role função restritiva – Modelo de efeitos fixos

Eptinezumab 100mg	9.33 (2.7 to 15.88)	3.6 (-4.58 to 11.93)	3.01 (-5.28 to 11.42)	5.04 (-3.29 to 13.32)	-1.17 (-11.27 to 8.85)	-8.09 (-13.93 to -2.23)
-9.33 (-15.88 to -2.7)	Eptinezumab 300mg	-5.73 (-13.65 to 2.23)	-6.37 (-14.39 to 1.74)	-4.31 (-12.36 to 3.74)	-10.48 (-20.42 to -0.67)	-17.44 (-22.9 to -11.99)
-3.6 (-11.93 to 4.58)	5.73 (-2.23 to 13.65)	Fremanezumab monthly 675/225/225mg	-0.61 (-6.57 to 5.35)	1.42 (-6.84 to 9.71)	-4.74 (-14.76 to 5.25)	-11.7 (-17.48 to -5.93)
-3.01 (-11.42 to 5.28)	6.37 (-1.74 to 14.39)	0.61 (-5.35 to 6.57)	Fremanezumab quarterly 675mg	2.02 (-6.28 to 10.41)	-4.14 (-14.27 to 5.85)	-11.11 (-16.99 to -5.19)
-5.04 (-13.32 to 3.29)	4.31 (-3.74 to 12.36)	-1.42 (-9.71 to 6.84)	-2.02 (-10.41 to 6.28)	Galcanezumab 120mg	-6.18 (-15.1 to 2.64)	-13.14 (-19.02 to -7.25)
1.17 (-8.85 to 11.27)	10.48 (0.67 to 20.42)	4.74 (-5.25 to 14.76)	4.14 (-5.85 to 14.27)	6.18 (-2.64 to 15.1)	Galcanezumab 240mg	-6.94 (-15.07 to 1.31)
8.09 (2.23 to 13.93)	17.44 (11.99 to 22.9)	11.7 (5.93 to 17.48)	11.11 (5.19 to 16.99)	13.14 (7.25 to 19.02)	6.94 (-1.31 to 15.07)	Placebo

Eventos adversos

A figura 8 mostra a rede para os eventos adversos.

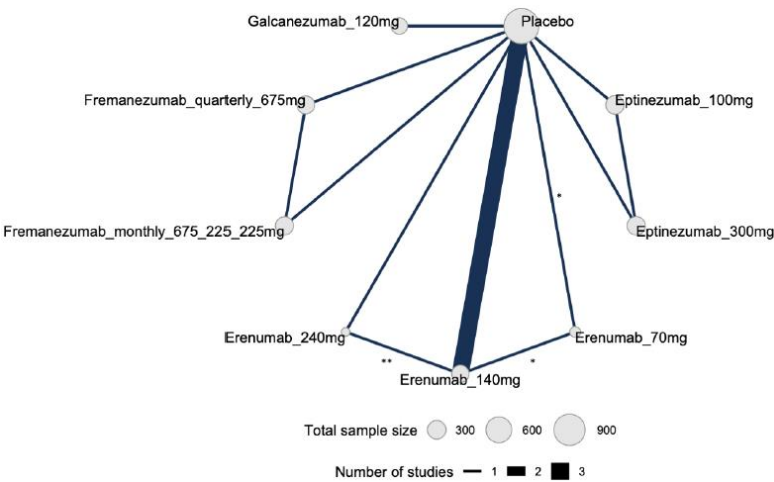


Figura 8 – Rede para a variação dos eventos adversos

A tabela seguinte a comparação entre as terapêuticas (Tabela 15).

Tabela 15 – Resultados da comparação par a par dos eventos adversos – Modelo de efeitos aleatórios

Eptinezumab 100mg	0.93 (0.43 to 1.99)	1.1 (0.43 to 2.74)	0.68 (0.2 to 2.23)	0.73 (0.24 to 2.1)	0.8 (0.27 to 2.32)	1.17 (0.4 to 3.41)	0.84 (0.28 to 2.5)	0.9 (0.42 to 1.93)
1.07 (0.5 to 2.31)	Eptinezumab 300mg	1.17 (0.46 to 2.89)	0.73 (0.22 to 2.4)	0.78 (0.25 to 2.25)	0.86 (0.3 to 2.48)	1.25 (0.42 to 3.62)	0.9 (0.31 to 2.67)	0.97 (0.45 to 2.07)
0.91 (0.36 to 2.3)	0.85 (0.35 to 2.17)	Erenumab 140mg	0.62 (0.24 to 1.56)	0.66 (0.29 to 1.48)	0.73 (0.29 to 1.84)	1.06 (0.43 to 2.67)	0.77 (0.31 to 1.98)	0.82 (0.5 to 1.41)
1.47 (0.45 to 4.9)	1.37 (0.42 to 4.64)	1.61 (0.64 to 4.11)	Erenumab 240mg	1.07 (0.32 to 3.46)	1.17 (0.37 to 3.98)	1.71 (0.53 to 5.7)	1.23 (0.38 to 4.12)	1.33 (0.54 to 3.39)
1.38 (0.48 to 4.2)	1.28 (0.44 to 3.93)	1.51 (0.68 to 3.42)	0.93 (0.29 to 3.11)	Erenumab 70mg	1.1 (0.38 to 3.29)	1.61 (0.54 to 4.88)	1.16 (0.39 to 3.6)	1.25 (0.57 to 2.82)
1.26 (0.43 to 3.69)	1.17 (0.4 to 3.36)	1.37 (0.54 to 3.39)	0.85 (0.25 to 2.74)	0.91 (0.3 to 2.63)	Fremanezumab monthly 675/225/225mg	1.46 (0.68 to 3.07)	1.05 (0.35 to 3.13)	1.13 (0.54 to 2.42)
0.86 (0.29 to 2.51)	0.8 (0.28 to 2.36)	0.94 (0.37 to 2.35)	0.59 (0.18 to 1.88)	0.62 (0.2 to 1.86)	0.69 (0.33 to 1.46)	Fremanezumab quarterly 675mg	0.72 (0.25 to 2.12)	0.78 (0.37 to 1.68)
1.19 (0.4 to 3.58)	1.11 (0.37 to 3.23)	1.31 (0.51 to 3.26)	0.81 (0.24 to 2.65)	0.87 (0.28 to 2.54)	0.95 (0.32 to 2.85)	1.38 (0.47 to 3.99)	Galcanezumab 120mg	1.07 (0.5 to 2.35)
1.11 (0.52 to 2.38)	1.03 (0.48 to 2.2)	1.21 (0.71 to 2.01)	0.75 (0.3 to 1.87)	0.8 (0.35 to 1.74)	0.89 (0.41 to 1.84)	1.29 (0.6 to 2.74)	0.93 (0.43 to 1.99)	Placebo

Eventos adversos graves

A figura 9 mostra a rede para os eventos adversos graves.

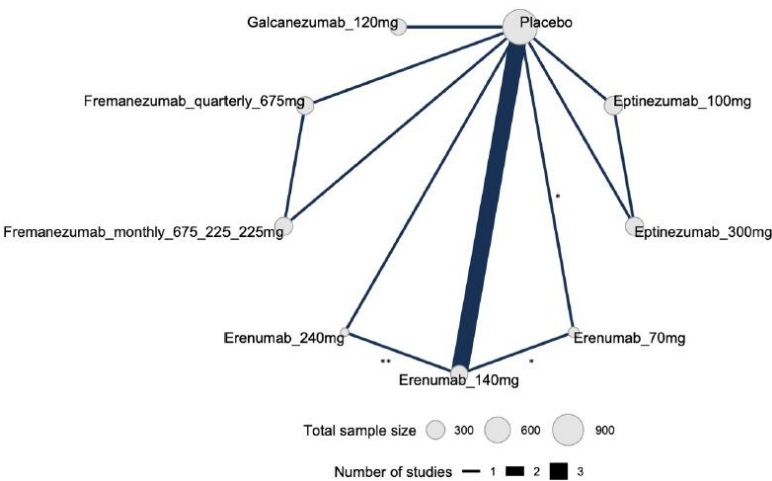


Figura 9 – Rede para a variação dos eventos adversos graves

A tabela seguinte a comparação entre as terapêuticas (Tabela 16).

Tabela 16 – Resultados da comparação par a par dos eventos adversos graves – Modelo de efeitos aleatórios

Eptinezumab 100mg	1.41 (0.31 to 6.39)	1.13 (0.13 to 9.9)	2.64 (0.18 to 44.14)	1.34 (0.11 to 14.86)	0.78 (0.07 to 8.51)	0.34 (0.02 to 4.48)	0.86 (0.05 to 14.29)	0.78 (0.15 to 3.81)
0.71 (0.16 to 3.23)	Eptinezumab 300mg	0.79 (0.1 to 6.78)	1.86 (0.13 to 29.91)	0.93 (0.08 to 10.47)	0.55 (0.05 to 5.7)	0.24 (0.02 to 3)	0.61 (0.04 to 9.57)	0.55 (0.11 to 2.51)
0.89 (0.1 to 7.8)	1.27 (0.15 to 10.16)	Erenumab 140mg	2.34 (0.29 to 20.64)	1.19 (0.17 to 7.32)	0.7 (0.08 to 6.2)	0.31 (0.02 to 3.35)	0.77 (0.05 to 10.9)	0.69 (0.16 to 2.63)
0.38 (0.02 to 5.54)	0.54 (0.03 to 7.61)	0.43 (0.05 to 3.46)	Erenumab 240mg	0.51 (0.03 to 6.64)	0.29 (0.02 to 4.63)	0.13 (0.01 to 2.3)	0.33 (0.01 to 7.26)	0.29 (0.03 to 2.39)
0.75 (0.07 to 9.08)	1.07 (0.1 to 12.01)	0.84 (0.14 to 5.78)	1.97 (0.15 to 30.24)	Erenumab 70mg	0.59 (0.05 to 7.26)	0.26 (0.02 to 3.96)	0.65 (0.04 to 11.81)	0.58 (0.09 to 3.76)
1.28 (0.12 to 13.69)	1.81 (0.18 to 18.44)	1.44 (0.16 to 13.14)	3.41 (0.22 to 54.88)	1.7 (0.14 to 19.72)	Fremanezumab monthly 675 225 225mg	0.46 (0.05 to 3)	1.09 (0.07 to 19.35)	0.99 (0.18 to 5.16)
2.9 (0.22 to 42.62)	4.09 (0.33 to 57.61)	3.24 (0.3 to 40.7)	7.64 (0.43 to 165.41)	3.84 (0.25 to 62.81)	2.2 (0.33 to 20.4)	Fremanezumab quarterly 675mg	2.51 (0.12 to 56.51)	2.18 (0.32 to 18.71)
1.16 (0.07 to 18.66)	1.64 (0.1 to 25.07)	1.3 (0.09 to 19.45)	3.05 (0.14 to 75.6)	1.54 (0.08 to 27.29)	0.92 (0.05 to 15.06)	0.4 (0.02 to 8)	Galcanezumab 120mg	0.9 (0.09 to 8.52)
1.28 (0.26 to 6.86)	1.82 (0.4 to 9.36)	1.45 (0.38 to 6.16)	3.43 (0.42 to 33.31)	1.74 (0.27 to 10.59)	1.01 (0.19 to 5.66)	0.46 (0.05 to 3.14)	1.11 (0.12 to 11.02)	Placebo

Abandono do tratamento por eventos adversos

A figura 10 mostra a rede para o abandono do tratamento por eventos adversos.

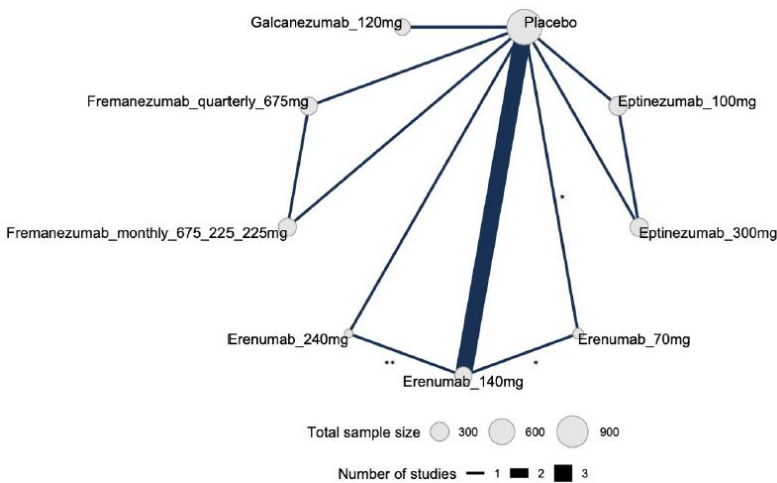


Figura 10 – Rede para a variação do abandono do tratamento por eventos adversos

A tabela seguinte a comparação entre as terapêuticas (Tabela 17).

Tabela 17 – Resultados da comparação par a par do abandono do tratamento por adversos – Modelo de efeitos aleatórios

Eptinezumab 100mg	6.33 (0.9 to 96.09)	0.86 (0.02 to 37.01)	7.4 (0.15 to 481.58)	0.04 (0 to 14.26)	1.24 (0.03 to 41.03)	0.24 (0 to 10.24)	33.33 (0.1 to 128390.61)	0.87 (0.04 to 17.57)
0.16 (0.01 to 1.11)	Eptinezumab 300mg	0.13 (0 to 2.94)	1.07 (0.03 to 41.31)	0.01 (0 to 1.63)	0.19 (0.01 to 3.12)	0.03 (0 to 0.85)	4.76 (0.02 to 12791.4)	0.14 (0.01 to 1.02)
1.17 (0.03 to 64.19)	7.99 (0.34 to 305.18)	Erenumab 140mg	8.43 (0.79 to 184.55)	0.05 (0 to 10.89)	1.48 (0.09 to 26.81)	0.28 (0.01 to 7.21)	39.88 (0.17 to 129993.97)	1.03 (0.11 to 10.62)
0.14 (0.00 to 6.88)	0.94 (0.02 to 35.01)	0.12 (0.01 to 1.27)	Erenumab 240mg	0 (0 to 1.39)	0.17 (0.01 to 3.35)	0.03 (0 to 0.9)	4.41 (0.02 to 13227.68)	0.12 (0.01 to 1.24)
28.36 (0.07 to 107551.58)	189.65 (0.61 to 786867.75)	21.54 (0.09 to 82543.87)	203.69 (0.72 to 980486.07)	Erenumab 70mg	34.25 (0.12 to 106153.22)	6.06 (0.02 to 25997.8)	1266.49 (0.55 to 55520789.38)	22.99 (0.13 to 64790.88)
0.81 (0.02 to 30.03)	5.30 (0.32 to 151.10)	0.67 (0.04 to 11.73)	5.77 (0.30 to 190.45)	0.03 (0.00 to 8.00)	Fremanezumab monthly 675/225/225mg	0.2 (0.01 to 1.72)	25.67 (0.15 to 65522.8)	0.7 (0.11 to 3.92)
4.25 (0.10 to 314.84)	28.72 (1.17 to 1587.89)	3.59 (0.14 to 129.2)	31.90 (1.11 to 2015.52)	0.17 (0.00 to 65.44)	5.05 (0.58 to 100.36)	Fremanezumab quarterly 675mg	149.62 (0.59 to 472642.79)	3.55 (0.35 to 72.41)
0.03 (0.00 to 9.65)	0.21 (0.00 to 51.38)	0.03 (0.00 to 5.79)	0.23 (0.00 to 61.35)	0.00 (0.00 to 1.81)	0.04 (0.00 to 6.61)	0.01 (0.00 to 1.70)	Galcanezumab 120mg	0.03 (0 to 2.96)
1.15 (0.06 to 28.25)	7.26 (0.98 to 137.54)	0.97 (0.09 to 9.26)	8.04 (0.81 to 169.54)	0.04 (0.00 to 7.96)	1.43 (0.26 to 8.82)	0.28 (0.01 to 2.85)	35.73 (0.34 to 77458.96)	Placebo

Evento adverso específico - nasofaringite

A figura 11 mostra a rede para a nasofaringite.

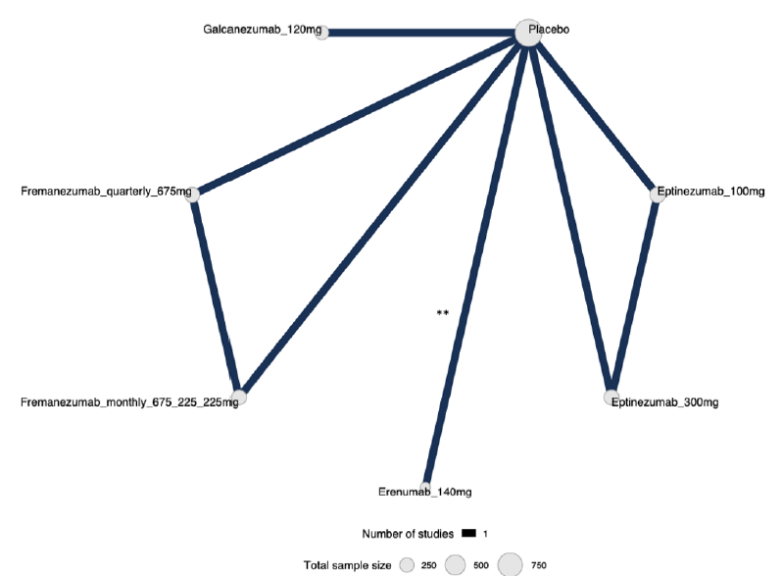


Figura 11 – Rede para a nasofaringite

A tabela seguinte a comparação entre as terapêuticas (Tabela 18).

Tabela 18 – Resultados da comparação par a par da nasofaringite – Modelo de efeitos aleatórios

Eptinezumab 100mg	1.84 (0.47 to 7.5)	0.23 (0.03 to 1.91)	0.35 (0.04 to 2.74)	0.7 (0.08 to 5.19)	0.42 (0.05 to 2.91)	0.58 (0.1 to 2.87)
0.54 (0.13 to 2.14)	Eptinezumab 300mg	0.13 (0.02 to 0.97)	0.19 (0.02 to 1.39)	0.38 (0.05 to 2.47)	0.23 (0.03 to 1.46)	0.31 (0.06 to 1.38)
4.3 (0.52 to 38.61)	7.99 (1.03 to 65.83)	Erenumab 140mg	1.52 (0.25 to 9.64)	2.96 (0.51 to 17.69)	1.82 (0.33 to 10.28)	2.44 (0.67 to 9.57)
2.83 (0.36 to 24.54)	5.21 (0.72 to 43.45)	0.66 (0.1 to 4.06)	Fremanezumab monthly 675/225/225mg	1.96 (0.57 to 7.02)	1.19 (0.23 to 6.45)	1.62 (0.46 to 5.95)
1.43 (0.19 to 11.95)	2.64 (0.4 to 20.34)	0.34 (0.06 to 1.96)	0.51 (0.14 to 1.75)	Fremanezumab quarterly 675mg	0.61 (0.13 to 2.89)	0.83 (0.26 to 2.62)
2.36 (0.34 to 18.72)	4.33 (0.69 to 32.18)	0.55 (0.1 to 3.03)	0.84 (0.16 to 4.29)	1.65 (0.35 to 8)	Galcanezumab 120mg	1.35 (0.48 to 3.94)
1.73 (0.35 to 10.21)	3.18 (0.72 to 17.66)	0.41 (0.1 to 1.49)	0.62 (0.17 to 2.17)	1.21 (0.38 to 3.85)	0.74 (0.25 to 2.1)	Placebo

Evento adverso específico - hipersensibilidade

A figura 12 mostra a rede para a hipersensibilidade.

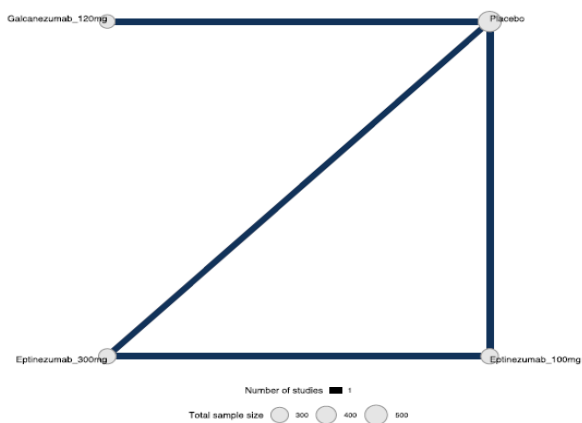


Figura 12 – Rede para a hipersensibilidade

A tabela seguinte a comparação entre as terapêuticas (Tabela 19).

Tabela 19 – Resultados da comparação par a par da hipersensibilidade – Modelo de efeitos aleatórios

Eptinezumab 100mg	0.02 (0 to 2.6)	0.53 (0.01 to 13.64)	0.59 (0.02 to 11.19)
55.16 (0.38 to 210719.37)	Eptinezumab 300mg	30.72 (0.2 to 90734.86)	33.15 (0.26 to 88538.33)
1.88 (0.07 to 70.94)	0.03 (0 to 5.08)	Galcanezumab 120mg	1.11 (0.3 to 3.99)
1.69 (0.09 to 50.37)	0.03 (0 to 3.78)	0.9 (0.25 to 3.3)	Placebo

Mortalidade por eventos adversos

Não ocorreram eventos em nenhum dos estudos.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Qualidade de vida

- Na meta análise em rede o eptinezumab apresentou resultados comparáveis na qualidade de vida com o fremanezumab e o galcanezumab.
- Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do eptinezumab no *outcome* qualidade de vida.

Variação dos sintomas/impacto funcional

- Na meta análise em rede o eptinezumab apresentou resultados comparáveis na variação dos sintomas/impacto funcional com o fremanezumab.
- Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do eptinezumab no *outcome* sintomas/impacto funcional.

Variação no número de dias com enxaqueca

- Na meta análise em rede o eptinezumab apresentou resultados comparáveis na variação no número de dias com enxaqueca com o fremanezumab, galcanezumab e erenumab.
- Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do eptinezumab no *outcome* variação do número de dias com enxaqueca.

Variação da necessidade de terapêutica antimigranosa concomitante aguda/crónica

- Não existem dados disponíveis para avaliar este *outcome*.

Variação global da terapêutica necessária para controlo sintomático

- Não existem dados disponíveis para avaliar este *outcome*.

Mortalidade por reações adversas

- Não existem dados disponíveis para avaliar este *outcome*.

Reações adversas graves

- Na meta análise em rede o eptinezumab apresentou resultados comparáveis nas reações adversas graves com o fremanezumab, galcanezumab e erenumab.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do eptinezumab no *outcome* reações adversas graves.

Abandono por reações adversas

- Na meta análise em rede o eptinezumab apresentou resultados comparáveis no abandono por reações adversas com o fremanezumab, galcanezumab e erenumab.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do eptinezumab no *outcome* abandono por reações adversas.

Efeitos adversos específicos (nasofaringite e hipersensibilidade)

- Na meta análise em rede o eptinezumab apresentou resultados comparáveis à nasofaringite com o fremanezumab, galcanezumab e erenumab.
- Na meta análise em rede o eptinezumab apresentou resultados comparáveis à hipersensibilidade com o galcanezumab.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do eptinezumab no *outcome* efeitos adversos específicos.

Reações adversas

- Na meta análise em rede o eptinezumab apresentou resultados comparáveis nas reações adversas com o fremanezumab, galcanezumab e erenumab.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do eptinezumab no *outcome* reações adversas.

7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência é classificada como moderada, dada a incerteza na alocação nos estudos e terem sido considerados dados de subgrupos dos estudos na meta análise em rede.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de eptinezumab para o “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”.

Na matriz de avaliação definida inicialmente foram definidos como comparadores o fremanezumab, o galcanezumab e o erenumab.

Notou-se que dada a ausência de estudos comparadores diretos, a empresa submeteu uma revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede para comparação indireta e que as mesmas apresentaram a metodologia adequada para a presente avaliação.

Notou-se que na meta análise em rede o eptinezumab apresentou resultados comparáveis aos comparadores nos *outcomes* qualidade de vida, variação dos sintomas/funcionalidade e número de dias com enxaqueca. Não existem resultados disponíveis da variação da necessidade terapêutica antimigranosa aguda/crónica nem da variação da terapêutica global para controlo sintomático.

Na meta-análise em rede não foi identificada a existência de dano adicional com a utilização do eptinezumab relativamente aos comparadores.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de eptinezumab para o “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”.

Concluiu-se que o eptinezumab não apresentou evidência de valor terapêutico acrescentado em relação ao fremanezumab, galcanezumab ou erenumab. Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face aos comparadores fremanezumab, galcanezumab ou erenumab.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Meta análise em rede o eptinezumab apresentou resultados comparáveis aos comparadores nos *outcomes* qualidade de vida, variação dos sintomas/funcionalidade e número de dias com enxaqueca. Não existem resultados disponíveis da variação da necessidade terapêutica antimigranosa aguda/crónica nem da variação da terapêutica global para controlo sintomático;
- Na meta-análise em rede não foi identificada a existência de dano adicional com a utilização do eptinezumab relativamente aos comparadores.

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 Vyepti (Eptinezumab) 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

Eptinezumab não apresentou evidência de valor terapêutico acrescentado em relação ao fremanezumab, galcanezumab ou erenumab. Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face aos comparadores fremanezumab, galcanezumab ou erenumab.

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

Relatório da RSL e NMA submetidos pela empresa.