



### **Revisão sistemática**

**Evidências de eficácia e segurança de PASURTA® (erenumabe) para o tratamento profilático da enxaqueca em pacientes adultos.**

## CONTEÚDO

1	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA .....	4
1.1	QUESTÃO DE PESQUISA.....	4
1.2	ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	4
1.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS .....	5
1.4	CRITÉRIOS DE QUALIDADE .....	5
1.5	RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	5
1.5.1	<i>Seleção dos artigos.....</i>	5
1.5.2	<i>Caracterização geral dos estudos selecionados.....</i>	7
1.5.3	<i>Avaliação crítica dos estudos selecionados.....</i>	11
1.6	RESULTADOS DE EFICÁCIA CLÍNICA DOS PRINCIPAIS ESTUDOS CONTROLADOS E RANDOMIZADOS .....	14
1.6.1	<i>Tepper et al., 2017 (estudo 295).....</i>	14
1.6.2	<i>Goadsby et al., 2017 (STRIVE).....</i>	16
1.6.3	<i>Dodick et al., 2018 (ARISE).....</i>	17
1.6.4	<i>Reuter et al., 2018 (LIBERTY).....</i>	19
1.7	RESULTADOS DE QUALIDADE DE VIDA DOS PRINCIPAIS ESTUDOS CONTROLADOS E RANDOMIZADOS .....	20
1.7.1	<i>Lipton et al., 2019 (Estudo 295).....</i>	21
1.7.2	<i>Goadsby et al., 2017 (STRIVE).....</i>	25
1.7.3	<i>Buse et al., 2018 (STRIVE).....</i>	25
1.7.4	<i>Dodick et al., 2018 (ARISE).....</i>	29
1.7.5	<i>Reuter et al., 2018 (LIBERTY).....</i>	31
1.8	RESULTADOS DE SEGURANÇA DOS PRINCIPAIS ESTUDOS CONTROLADOS E RANDOMIZADOS .....	32
1.8.1	<i>Tepper et al., 2017 (Estudo 295).....</i>	32
1.8.2	<i>Goadsby et al., 2017 (STRIVE).....</i>	33
1.8.3	<i>Dodick et al., 2018 (ARISE).....</i>	33
1.8.4	<i>Reuter et al., 2018 (LIBERTY).....</i>	34
1.9	RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SUBGRUPOS DOS PRINCIPAIS ESTUDOS CONTROLADOS E RANDOMIZADOS.....	34
1.9.1	<i>Ashina et al., 2018.....</i>	34
1.9.2	<i>Goadsby et al., 2019.....</i>	37
1.9.3	<i>Tepper et al., 2019.....</i>	38
1.10	RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS DEMAIS ESTUDOS CLÍNICOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	41

1.10.1	Ashina et al., 2017.....	41
1.10.2	Schwedt et al., 2018.....	43
1.10.3	Vo et al., 2018.....	45
1.11	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS CLÍNICOS .....	47
2	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS .....	53
3	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

## 1 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

### 1.1 Questão de pesquisa

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do erenumabe para tratamento de pacientes com 4 ou mais dias de enxaqueca mensais. Para tanto a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Quadro 1).

**Quadro 1. Questão Estruturada no Formato PICO.**

População	Pacientes adultos com $\geq 4$ dias de enxaqueca mensais
Intervenção	Erenumabe
Comparadores	Sem restrição
Desfechos	Eficácia e segurança
Desenho de Estudo	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados, ensaios clínicos controlados randomizados

**Pergunta:** O uso de erenumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com 4 ou mais dias de enxaqueca mensais?

### 1.2 Estratégia de busca

Buscas eletrônicas foram realizadas até o dia 22 de abril de 2019. Foram utilizadas as seguintes bases eletrônicas: PUBMED (*United States National Library of Medicine*), EMBASE (Elsevier), Biblioteca Cochrane, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde). Também foram conduzidas buscas complementares em *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Os detalhes da busca de cada uma das bases de dados são descritos no Quadro 2.

## Quadro 2. Detalhes de busca nas bases de dados.

Base de dados	Detalhes da busca
Pubmed	("erenumab"[Supplementary Concept] OR "erenumab"[All Fields])
The Cochrane Library	(erenumab)
Embase	('erenumab'/exp OR erenumab) AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
Lilacs	(erenumab OR erenumabe)

### 1.3 Critérios de elegibilidade dos estudos

#### Foram incluídos os estudos:

- Avaliação de eficácia e/ou segurança de erenumabe no tratamento de enxaqueca, por meio de revisão sistemática, meta-análise ou ensaio clínico randomizado;
- Avaliação da eficácia e segurança de erenumabe de acordo com o esquema posológico apresentado em bula no Brasil;
- Idioma do artigo em português, inglês e/ou espanhol;
- Contenha informações suficientes para avaliação dos critérios de qualidade propostos na metodologia.

#### Foram excluídos os estudos:

- Registros de ensaios controlados em andamento, avaliações econômicas, revisões narrativas, estudos de caso, séries de casos, ensaios pré-clínicos, estudos fase I, estudos publicados como resumos em anais de eventos científicos.

### 1.4 Critérios de qualidade

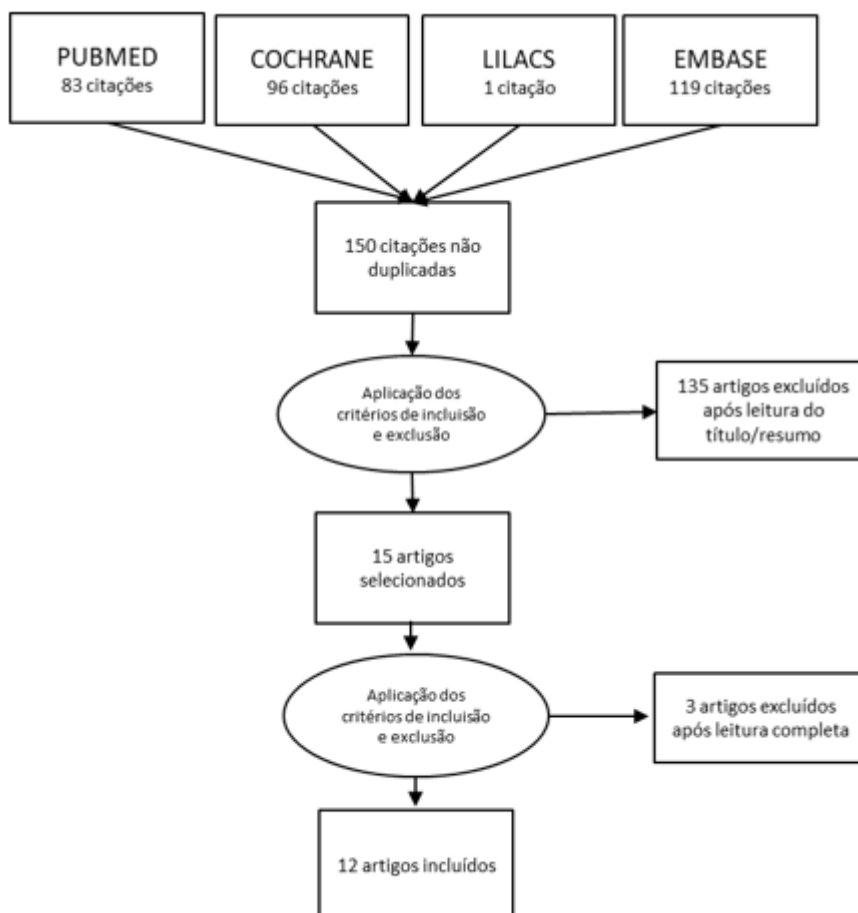
A avaliação da qualidade metodológica dos ECRs e revisões sistemáticas e/ou meta-análises foi realizada com o auxílio dos *checklists* elaborados pelo grupo SIGN - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [SIGN, 2015].

### 1.5 Resultados da revisão sistemática da literatura

#### 1.5.1 Seleção dos artigos

Após busca nas bases de dados foram localizados 299 artigos (PUBMED=83; EMBASE=119; COCHRANE=96; LILACS=1). Aplicados os critérios de elegibilidade,

foram selecionados 15 artigos para leitura do texto completo, conforme demonstrado na Figura 1. Foram excluídos 3 artigos após leitura completa do texto.



**Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos (busca realizada em 22/04/2019).**

### 1.5.2 Caracterização geral dos estudos selecionados

Foram selecionados 12 estudos para inclusão nesta revisão, conforme resumidos na Tabela 1.

**Tabela 1. Estudos incluídos na revisão sistemática.**

Nº	Autor, ano	Tipo/desenho	População	Nº de pacientes randomizados / Nº de ECRs	Nº semanas dos desfechos	Intervenção	Comparador	Desfechos
1	ESTUDO 295 Tepper et al., 2017	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo	Pacientes adultos, idade entre 18-65 anos, com histórico de enxaqueca crônica com ou sem aura ( $\geq 15$ dias de dor de cabeça por mês, dos quais $\geq 8$ dias foram dias de enxaqueca)	667 pacientes randomizados Placebo: 286 Erenumabe 70mg: 191 Erenumabe 140mg: 190	12 semanas	Erenumabe 70mg ou 140mg	Placebo	Dias de enxaqueca mensais (MMDs); Taxa de resposta $\geq 50\%$ nos MMDs; Dias de medicação específica para enxaqueca aguda mensal; Horas cumulativas de dor de cabeça mensais; Eventos adversos
2	STRIVE Goadsby et al., 2017	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, grupo paralelo	Pacientes adultos, idade entre 18-65 anos, com histórico de enxaqueca episódica ( $\geq 4$ e $< 15$ dias de enxaqueca por mês com $< 15$ dias de dor de cabeça mensais) com ou sem aura por $\geq 12$ meses.	955 pacientes randomizados Placebo: 319 Erenumabe 70mg: 317 Erenumabe 140mg: 319	24 semanas	Erenumabe 70mg ou 140mg	Placebo	Dias de enxaqueca mensais (MMDs); Taxa de resposta $\geq 50\%$ nos MMDs; Dias de medicação específica para enxaqueca aguda mensal; MPFDI
3	Ashina et al., 2017	Este estudo representa uma extensão aberta (OLE) de um estudo de fase II, duplo-cego, randomizado, multicêntrico, grupo paralelo, controlado por placebo de 12 semanas	Pacientes adultos, idade entre 18-60 anos, com histórico de enxaqueca episódica ( $\geq 4$ e $< 15$ dias de enxaqueca por mês com $< 15$ dias de dor de cabeça mensais) com ou sem aura por $\geq 12$ meses	383 pacientes	52 semanas	Erenumabe 70mg	Placebo	Dias de enxaqueca mensais (MMDs); Taxa de resposta $\geq 50\%$ nos MMDs; Taxa de resposta $\geq 75\%$ nos MMDs; Taxa de resposta 100% nos MMDs; HIT-6; MSQ; MIDAS; Eventos adversos

Nº	Autor, ano	Tipo/desenho	População	Nº de pacientes randomizados / Nº de ECRs	Nº semanas dos desfechos	Intervenção	Comparador	Desfechos
4	ESTUDO 295 Ashina <i>et al.</i> , 2018, (análise de subgrupo de pacientes)	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo	Pacientes adultos, idade entre 18-65 anos, com histórico de enxaqueca crônica com ou sem aura ( $\geq 15$ dias de dor de cabeça por mês, dos quais $\geq 8$ dias foram dias de enxaqueca)	667 pacientes randomizados Placebo: 286 Erenumabe 70mg: 191 Erenumabe 140mg: 190	12 semanas	Erenumabe 70mg ou 140mg	Placebo	Dias de enxaqueca mensais (MMDs); Taxa de resposta $\geq 50\%$ nos MMDs; Taxa de resposta $\geq 75\%$ nos MMDs Dias de medicação específica para enxaqueca aguda mensal; Eventos adversos
5	LIBERTY Reuter <i>et al.</i> , 2018	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, grupo paralelo	Pacientes adultos, idade entre 18-65 anos, com histórico de enxaqueca episódica, com ou sem aura por mínimo 12 meses, com média de 4-14 dias de enxaqueca durante 3 meses antes da triagem, que falharam a 2-4 tratamentos profiláticos anteriores por falta de eficácia ou tolerabilidade	246 pacientes randomizados Placebo: 125 Erenumabe 140mg: 121	12 semanas	Erenumabe 140mg	Placebo	Dias de enxaqueca mensais (MMDs); Taxa de resposta $\geq 50\%$ nos MMDs; Taxa de resposta $\geq 75\%$ nos MMDs; Taxa de resposta 100% nos MMDs; MSMDs; MPFID; Eventos adversos
6	ARISE Dodick <i>et al.</i> , 2018	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, grupo paralelo	Pacientes adultos, idade entre 18-65 anos, com histórico de enxaqueca episódica ( $\geq 4$ e $< 15$ dias de enxaqueca por mês com $< 15$ dias de dor de cabeça mensais) com ou sem aura por $\geq 12$ meses	577 pacientes randomizados Placebo: 288 Erenumabe 70mg: 282	12 semanas	Erenumabe 70mg	Placebo	Dias de enxaqueca mensais (MMDs); Taxa de resposta $\geq 50\%$ nos MMDs; Dias de medicação específica para enxaqueca aguda mensal; MPFID; Eventos adversos



N°	Autor, ano	Tipo/desenho	População	N° de pacientes randomizados / N° de ECRs	N° semanas dos desfechos	Intervenção	Comparador	Desfechos
7	STRIVE Buse et al., 2018	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, grupo paralelo	Pacientes adultos, idade entre 18-65 anos, com histórico de enxaqueca episódica ( $\geq 4$ e $< 15$ dias de enxaqueca por mês com $< 15$ dias de dor de cabeça mensais) com ou sem aura por $\geq 12$ meses	955 pacientes randomizados Placebo: 319 Erenumabe 70mg: 317 Erenumabe 140mg: 319	24 semanas	Erenumabe 70mg ou 140mg	Placebo	HIT-6; MSQ; MIDAS
8	STRIVE / ESTUDO 295 Schwedt <i>et al.</i> , 2018) (análise <i>post-hoc</i> )	STRIVE: Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, grupo paralelo  ESTUDO 295: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo	STRIVE: Pacientes adultos, idade entre 18-65 anos, com histórico de enxaqueca episódica  ESTUDO 295: Pacientes adultos, idade entre 18-65 anos, com histórico de enxaqueca crônica	STRIVE: 955 pacientes randomizados  ESTUDO 295: 667 pacientes randomizados	STRIVE: 24 semanas  ESTUDO 295: 12 semanas	Erenumabe 70mg ou 140mg	Placebo	Dias de enxaqueca semanais (WMDs); Taxa de resposta $\geq 50\%$ nos WMDs
9	Vo <i>et al.</i> , 2018	Revisão sistemática de estudos clínicos controlados e randomizados (ECR)	Pacientes com enxaqueca crônica e enxaqueca episódica	11 artigos (9 ECR's) incluídos.	12 a 26 semanas	Erenumabe 70mg Erenumabe 140mg Topiramato 100mg Toxina botulínica A Propranolol 160mg	Placebo	Número Necessário para Tratar (NNT); Número Necessário para Causar Dano (NNH); Probabilidade de Benefício versus Dano (LHH)

N°	Autor, ano	Tipo/desenho	População	N° de pacientes randomizados / N° de ECRs	N° semanas dos desfechos	Intervenção	Comparador	Desfechos
10	STRIVE Goadsby et al., 2019 (análise de subgrupo de pacientes)	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, grupo paralelo	Pacientes adultos, idade entre 18-65 anos, com histórico de enxaqueca episódica ( $\geq 4$ e $< 15$ dias de enxaqueca por mês com $< 15$ dias de dor de cabeça mensais) com ou sem aura por $\geq 12$ meses	955 pacientes randomizados Placebo: 319 Erenumabe 70mg: 317 Erenumabe 140mg: 319	24 semanas	Erenumabe 70mg ou 140mg	Placebo	Dias de enxaqueca mensais (MMDs); Taxa de resposta $\geq 50\%$ nos MMDs; Taxa de resposta $\geq 75\%$ nos MMDs Dias de medicação específica para enxaqueca aguda mensal; Eventos adversos
11	ESTUDO 295 Lipton et al., 2019	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo	Pacientes adultos, idade entre 18-65 anos, com histórico de enxaqueca crônica com ou sem aura ( $\geq 15$ dias de dor de cabeça por mês, dos quais $\geq 8$ dias foram dias de enxaqueca)	667 pacientes randomizados Placebo: 286 Erenumabe 70mg: 191 Erenumabe 140mg: 190	12 semanas	Erenumabe 70mg ou 140mg	Placebo	HIT-6; MSQ; MIDAS; PROMIS
12	ESTUDO 295 Tepper et al., 2019 (análise de subgrupo de pacientes)	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo	Pacientes adultos, idade entre 18-65 anos, com histórico de enxaqueca crônica com ou sem aura ( $\geq 15$ dias de dor de cabeça por mês, dos quais $\geq 8$ dias foram dias de enxaqueca)	667 pacientes randomizados com 274 pacientes do subgrupo analisado	12 semanas	Erenumabe 70mg ou 140mg	Placebo	Dias de enxaqueca mensais (MMDs); Dias de medicação específica para enxaqueca aguda mensal; Taxa de resposta $\geq 50\%$ nos MMDs; HIT-6; MSQ; MIDAS; Eventos adversos

HIT-6: *Headache Impact Test* (teste de impacto da cefaleia); MMDs: *monthly migraine days* (dias de enxaqueca mensais); MSMD: *monthly acute migraine-specific medication treatment days* (dias de medicação específica para enxaqueca aguda mensal); MIDAS: *Migraine Disability Assessment* (avaliação da incapacidade da enxaqueca); MPFID: *Migraine Physical Function Impact Diary* (diário de impacto da enxaqueca na função física); MSQ: *Migraine Specific Quality of Life* (qualidade de vida específica da enxaqueca); NNT: *Number Needed to Treat* (número necessário para tratar); NNH: *Number Needed to Harm* (número necessário para causar dano); LHH: *Likelihood of being helped or harmed* (probabilidade de benefício vs. dano); PROMIS: *Patient Reported Outcomes Measurement Information System*; WMD: *weekly migraine days* (dias de enxaqueca semanais).

### 1.5.3 Avaliação crítica dos estudos selecionados

A avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados e da revisão sistemática é apresentada nas Tabelas 2 e 3, respectivamente

**Tabela 2. Qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos.**

<b>Checklist metodológicos para ensaios clínicos randomizados incluídos</b>		<b>Identificação do Estudo</b>				
		<b>Estudo 295</b>	<b>STRIVE</b>	<b>Ashina et al.,2017</b>	<b>LIBERTY</b>	<b>ARISE</b>
<b>Seção 1 – Validade interna</b>						
1.1	O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	S	S	S	S	S
1.2	A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	S	S	S	S	S
1.3	Houve sigilo da alocação?	S	S	N	S	S
1.4	Participantes e investigadores foram mantidos cegos quanto à alocação do tratamento?	S	S	N	S	S
1.5	Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	S	S	S	S	S
1.6	A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	S	S	S	S	S
1.7	Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, válida e confiável?	S	S	S	S	S
1.8	Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Placebo: 6,3% Erenumabe 70mg: 4,7% Erenumabe 140mg: 3,7%	Placebo: 11,6% Erenumabe 70mg: 10,4% Erenumabe 140mg: 8,5%	19,8%	Placebo: 2,4% Erenumabe 140mg: 2,5%	5,4%
1.9	Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar ITT).	S	S	S	N	S
1.10	Quando o estudo é realizado em mais de um centro, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	NS	NS	NS	NS	NS

<b>Seção 2 – Validade externa</b>						
2.1	Quão bem o estudo foi feito para minimizar viés?	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Aceitável (+)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>
2.2	Levando em conta as considerações clínicas, metodologia utilizada, e o poder estatístico do estudo, o efeito global é devido à intervenção do estudo?	S	S	S	S	S
2.3	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S	S	S	S	S
2.4	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<p>(1) <b>Tepper et al., 2017 (Estudo 295):</b> Em pacientes com enxaqueca crônica, o erenumabe reduziu o número de dias de enxaqueca mensais, com um perfil de segurança semelhante ao placebo, fornecendo evidências de que o erenumabe pode ser uma terapia potencial para a prevenção da enxaqueca. Mais pesquisas são necessárias para entender a eficácia e a segurança a longo prazo do erenumabe.</p> <p>(2) <b>Goadsby et al., 2017 (STRIVE):</b> O erenumabe reduziu significativamente a frequência de enxaqueca, os efeitos da enxaqueca nas atividades diárias, e o uso de medicação específica para enxaqueca aguda por um período de 6 meses. A segurança a longo prazo e a durabilidade do efeito do erenumabe requerem um estudo mais aprofundado.</p> <p>(3) <b>Ashina et al., 2017:</b> A eficácia de um ano, apoiada por melhorias funcionais e perfis de segurança e tolerabilidade favoráveis, suporta investigação adicional de erenumabe como tratamento preventivo em pacientes com enxaqueca episódica.</p> <p>(4) <b>Ashina et al., 2018 (Estudo 295):</b> O erenumabe mostrou eficácia consistente em pacientes com enxaqueca crônica que apresentaram falha a tratamentos anteriores e foi bem tolerado entre os subgrupos.</p> <p>(5) <b>Reuter et al., 2018 (LIBERTY):</b> O erenumabe foi eficaz em pacientes com enxaqueca episódica que não responderam ou não toleraram entre dois e quatro tratamentos anteriores preventivos da enxaqueca. O erenumabe pode ser uma opção para pacientes com enxaqueca de difícil tratamento que têm necessidades não atendidas e poucas opções de tratamento.</p> <p>(6) <b>Dodick et al., 2018 (ARISE):</b> Como um tratamento preventivo da enxaqueca episódica, o erenumabe na dose de 70 mg reduziu significativamente a frequência de enxaqueca mensal e o uso de medicação específica para enxaqueca aguda.</p> <p>(7) <b>Buse et al., 2018 (SRTIVE):</b> O erenumabe reduziu a incapacidade e o impacto da enxaqueca, melhorando a qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes, reforçando o seu papel como uma nova terapia promissora para a prevenção da enxaqueca.</p> <p>(8) <b>Schwedt et al., 2018 (STRIVE/Estudo 295):</b> O erenumabe mostrou um início de ação rápido, na primeira semana de tratamento, em pacientes com enxaqueca crônica e episódica.</p> <p>(9) <b>Goadsby et al., 2019 (STRIVE):</b> O erenumabe mostrou eficácia consistente em pacientes com enxaqueca episódica que falharam a tratamentos anteriores preventivos e foi bem tolerado entre os subgrupos. Os dados sugerem que pacientes com falhas prévias a tratamentos anteriores têm menores taxas de resposta ao placebo.</p> <p>(10) <b>Lipton et al., 2019 (Estudo 295):</b> Os pacientes com enxaqueca crônica, tratados com erenumabe, apresentaram melhorias clinicamente relevantes em uma ampla gama de resultados reportados pelos pacientes.</p> <p>(11) <b>Tepper et al., 2019 (Estudo 295):</b> O erenumabe reduziu a frequência de enxaqueca e os dias de medicação específica para enxaqueca aguda, em pacientes com enxaqueca crônica e uso excessivo de medicação, melhorando a incapacidade e qualidade de vida.</p>				

**Padrão de respostas:** Sim (S); Não (N); Não sei (NS); Não aplicável (NA);

**Avaliação global da qualidade:** Alta qualidade (++): A maioria dos critérios foi atendido. Pouco ou nenhum risco de viés; Aceitável (+): A maioria dos critérios foi atendido. Algumas falhas no estudo com um risco associado de viés; Baixa qualidade (-): A maioria dos critérios não foi atendida ou apresenta falhas significativas relativas aos aspectos-chave do estudo do estudo; Inaceitável (0): Baixa qualidade do estudo com significativas falhas. Desenho de estudo incorreto. Não relevante para a revisão sistemática em condução.

**Tabela 3. Qualidade metodológica da revisão sistemática incluída.**

Checklist metodológico para revisões sistemáticas e/ou meta-análises		Identificação do estudo
<b>Seção I – Validade interna</b>		<b>Vo et al. (2018)</b>
1.1	A pergunta de pesquisa está claramente definida e os critérios de inclusão/exclusão estão listados no artigo?	S
1.2	Conduzida uma busca abrangente na literatura?	S
1.3	Ao menos duas pessoas selecionaram os estudos?	S
1.4	Ao menos duas pessoas extraíram os dados?	NS
1.5	O status de publicação não foi usado como um critério de inclusão?	S
1.6	Os estudos excluídos estão listados?	N
1.7	As características relevantes dos estudos incluídos foram fornecidas?	S
1.8	A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e reportada?	S
1.9	A qualidade científica dos estudos incluídos foi usada apropriadamente?	S
1.10	Foram utilizados métodos adequados para combinar os achados individuais dos estudos?	S
1.11	A probabilidade de viés de publicação foi avaliada apropriadamente?	NS
1.12	Conflitos de interesse foram declarados?	S
<b>Seção II – Avaliação global do estudo</b>		
2.1	Qual a avaliação global da qualidade metodológica desta revisão?	Alta qualidade (++)
2.2	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S
2.3	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<b>Vo et al. (2018):</b> O erenumabe mostrou uma probabilidade de ajudar ou prejudicar de maior magnitude, suportando um favorável perfil risco-benefício, frente a frequência total da enxaqueca, em contraste com os outros tratamentos profiláticos.

Fonte: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

**Padrão de respostas:** Sim (S); Não (N); Não sei (NS); Não aplicável (NA).

**Avaliação global da qualidade:** Alta qualidade (++): A maioria dos critérios foi atendido. Pouco ou nenhum risco de viés. Aceitável (+): A maioria dos critérios foi atendido. Algumas falhas no estudo com um risco associado de viés. Baixa qualidade (-): A maioria dos critérios não foi atendida ou apresenta falhas significativas relativas aos aspectos-chave do estudo do estudo. Inaceitável (0): Baixa qualidade do estudo com significativas falhas. Desenho de estudo incorreto. Não relevante para a revisão sistemática em condução.

## 1.6 Resultados de eficácia clínica dos principais estudos controlados e randomizados

### 1.6.1 Tepper et al., 2017 (estudo 295)

O estudo atingiu seu objetivo primário, de redução na média de dias de enxaqueca ao mês (MMDs), com 75 (40%) e 77 (41%) dos pacientes nos grupos do erenumabe 70 mg e 140 mg, respectivamente, obtendo uma redução  $\geq 50\%$  nos MMDs em relação aos valores basais, comparado a 66 pacientes (23%) no grupo placebo (Tabela 4 e Figura 2). Conforme os resultados obtidos, os pacientes tratados com erenumabe 70 mg e 140 mg apresentaram maiores chances de alcançarem uma

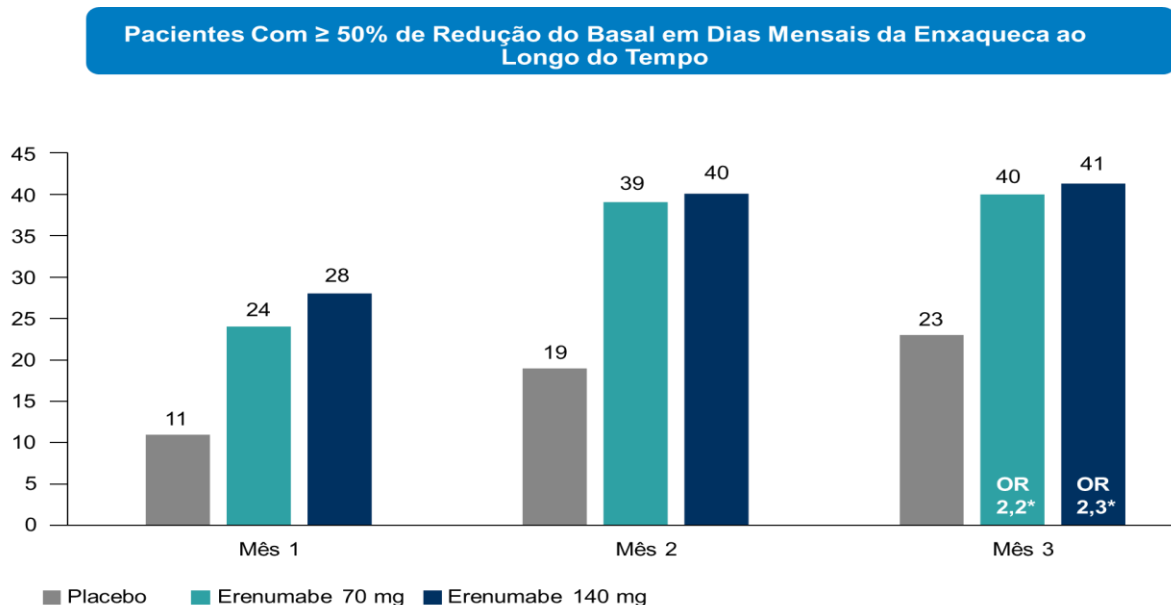
redução no MMDs de pelo menos 50% em relação à linha de base comparado aos pacientes tratados com placebo.

**Tabela 4: Desfechos primário e secundários.**

	Placebo (n = 281)	Erenumabe 70 mg (n = 188)	Diferença* ou razão das probabilidades (95% IC)	p valor†	Erenumabe 140 mg (n = 187)	Diferença* ou razão das probabilidades (95% IC)	p valor†
<b>Desfecho primário</b>							
Dias de enxaqueca mensais	-4,2 (0,4)	-6,6 (0,4)	-2,5 (-3,5 a -1,4)	<0,0001	-6,6 (0,4)	-2,5 (-3,5 a -1,4)	<0,00001
<b>Desfechos secundários</b>							
Taxa de resposta 50%	66 (23%)	75 (40%)	2,2 ± (1,5 a 3,3)	0,0001	77 (41%)	2,3 ± (1,6 a 3,5)	<0,0001
Dias de medicação específica para enxaqueca aguda mensal	-1,6 (0,2)	-3,5 (0,3)	-1,9 (-2,6 a -1,1)	<0,0001	-4,1 (0,3)	-2,6 (-3,3 a -1,8)	<0,0001
Horas cumulativas de dor de cabeça mensais	-55,2 (5,7)	-64,8 (6,9)	-9,5 (-27,0 a 7,9)	0,2833	-74,5 (6,9)	-19,3 (-36,7 a -1,9)	0,0296

Fonte: Adaptada de Tepper et al, 2017.

\*Diferença com método dos mínimos quadrados do placebo. †P valores para grupo de placebo vs erenumabe. ± razão de probabilidade.



**Figura 2: Redução ≥ 50% nos dias de enxaqueca mensais (Taxa de respondedor ≥ 50%).** Fonte: Adaptada de Tepper et al, 2017.

\*p<0,0001 para erenumabe vs. placebo na semana 12.

Erenumabe também alcançou reduções tanto na frequência de enxaqueca quanto na frequência de dores de cabeça, em relação à linha de base, de vários dias por mês, bem como um aumento significativo na proporção de pacientes que alcançaram uma redução  $\geq 50\%$  nos dias de enxaqueca mensais. Além disso, os resultados demonstraram que, em comparação com placebo, o erenumabe proporciona reduções significativas na necessidade de tratamento específico para enxaqueca aguda, bem como reduções numéricas na gravidade média da dor da enxaqueca e horas cumulativas de dor de cabeça mensais.

### 1.6.2 Goadsby et al., 2017 (STRIVE)

O estudo STRIVE alcançou o desfecho primário, com erenumabe demonstrando uma redução significativamente melhor nos dias de enxaqueca mensais (MMDs) em relação à linha de base comparado com o placebo. Pacientes tratados com erenumabe 70 mg e 140 mg atingiram reduções significativamente melhores da linha de base até os últimos três meses, de 24 semanas, da fase de tratamento duplo-cego, em comparação com o placebo, para vários outros desfechos, incluindo a frequência de dias de dor de cabeça mensais (MHDs) e dias de tratamento específico para enxaqueca aguda mensal – Tabela 5.

**Tabela 5: Resposta clínica e resultados reportados pelos pacientes no final de 3 meses da fase de tratamento duplo-cego (meses 4,5 e 6)\*.**

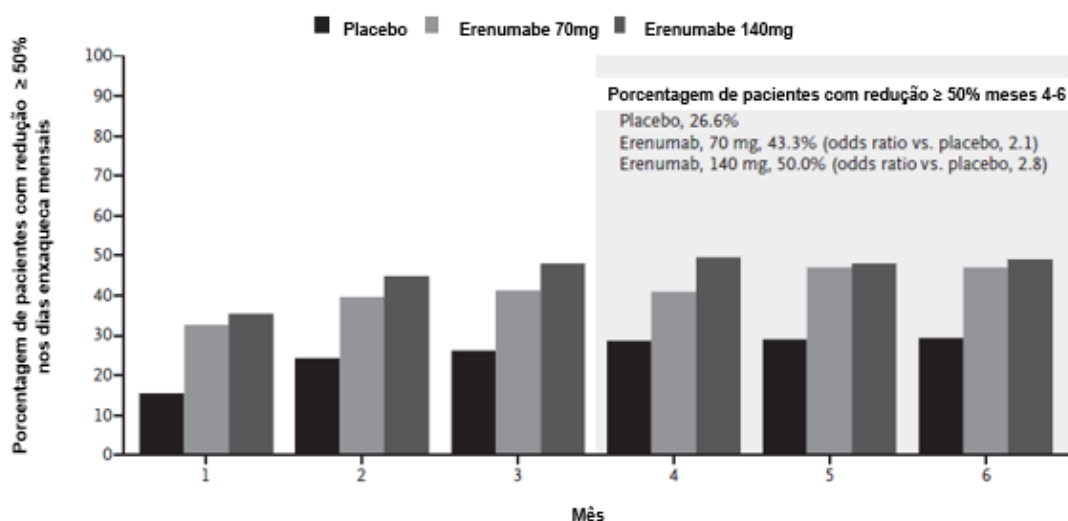
Desfecho	Placebo (n = 316)	Erenumabe 70 mg (n = 312) <sup>¶</sup>	Erenumabe 140 mg (n = 318) <sup>¶</sup>
<b>Dias de enxaqueca mensais</b>			
Mudança a partir da linha de base	-1,8 $\pm$ 0,2	-3,2 $\pm$ 0,2	-3,7 $\pm$ 0,2
Diferença vs. placebo (95% IC)	-	-1,4 (-1,9 a -0,9)	-1,9 (-2,3 a -1,4)
<b>Redução <math>\geq 50\%</math> da linha de base em dias de enxaqueca mensais</b>			
número de pacientes (%)	84 (26,6)	135 (43,3)	159 (50,0)
Razão de probabilidade (95% IC)	-	2,13 (1,52 a 2,98)	2,81 (2,01 a 3,94)
<b>Dias de uso de medicação específica para enxaqueca aguda mensais</b>			
Mudança a partir da linha de base	-0,2 $\pm$ 0,1	-1,1 $\pm$ 0,1	-1,6 $\pm$ 0,1
Diferença vs. placebo (95% IC)	-	-0,9 (-1,2 a -0,6)	-1,4 (-1,7 a -1,1)

Fonte: Adaptada de Goadsby et al, 2017.

\*Os valores  $\pm$  são as médias dos mínimos quadrados  $\pm$  erro padrão. As análises incluíram pacientes submetidos à randomização, recebendo pelo menos uma dose do regime de tratamento ao qual o paciente foi designado e teve pelo menos uma medição após o período basal para dias de enxaqueca mensais, durante a fase duplo-cego do tratamento (análise de eficácia); <sup>¶</sup> p<0,001 para a comparação entre os pares erenumabe e placebo. P valor não ajustado e a significância foi determinada para todos os desfechos primário e secundário após o ajuste para multiplicidade.



Diferenças significativas foram observadas a partir da semana 1, destacando o rápido início de ação do erenumabe. Nos últimos três meses da fase de tratamento duplo-cego, 135 (43,3%) e 159 (50,0%) dos pacientes nos grupos do erenumabe 70 mg e 140 mg alcançaram uma redução  $\geq 50\%$  na média dos MMDs em relação à linha de base, em comparação com 84 (26,6%) pacientes no grupo do placebo. As razões de probabilidade para as respostas nos grupos do erenumabe 70 mg e 140 mg *versus* placebo foram 2,13 (IC 95%: 1,52; 2,98;  $p < 0,001$ ) e 2,81 (IC 95%: 2,01; 3,94;  $p < 0,001$ ), respectivamente (Tabela 5 e Figura 3).



**Figura 3: Taxa de redução  $\geq 50\%$  da linha de base em dias de enxaqueca mensais durante a fase de tratamento duplo-cego.** Fonte: Adaptada de Goadsby et al, 2017.

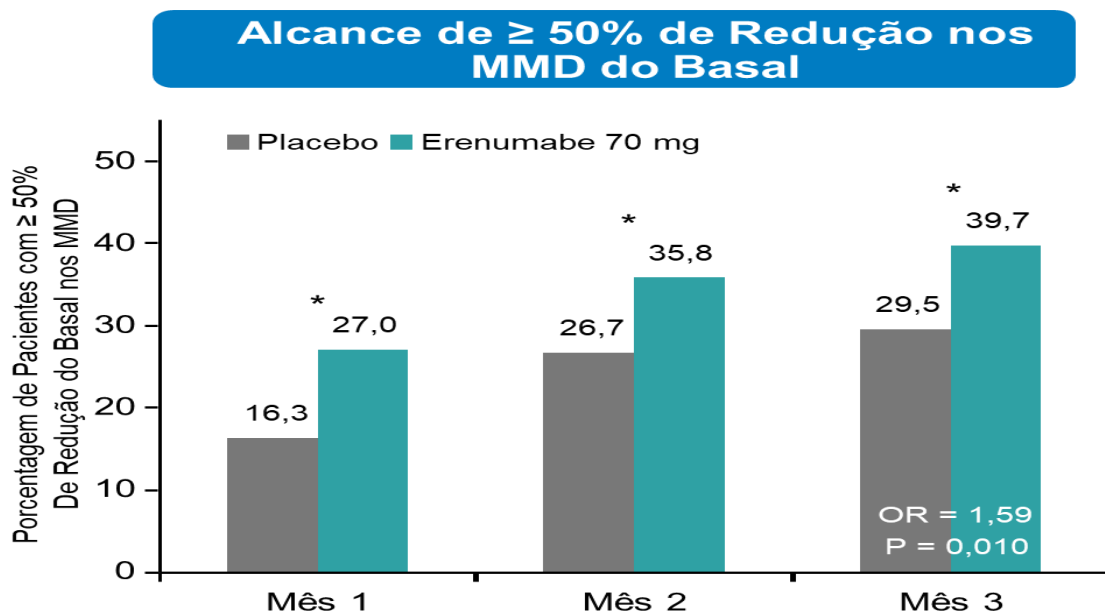
A porcentagem de pacientes com redução  $\geq 50\%$  a partir da linha de base na média dos dias de enxaqueca mensais durante os 3 últimos meses (meses 4, 5 e 6) em ambos os grupos de erenumabe diferiram significativamente do grupo placebo ( $p < 0,001$  para cada comparação). Dados foram analisados com o uso do teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel depois de inclusão de dados faltantes como não-respondedores. Pacientes receberam erenumabe ou placebo no dia 1 (basal) e nos meses 1, 2, 3, 4 e 5. A figura é baseada na análise de eficácia (pacientes receberam ao menos uma dose de erenumabe ou placebo e tiveram ao menos uma avaliação para os dias de enxaqueca mensais durante a fase duplo-cega do tratamento).

Os pacientes tratados com erenumabe 140 mg atingiram uma redução numericamente melhor nos MMDs e MHDs, a partir da linha de base, em comparação com aqueles tratados com erenumabe 70 mg; e uma proporção maior de pacientes alcançou uma redução  $\geq 50\%$  na média dos MMDs em comparação ao grupo do erenumabe 70 mg.

### 1.6.3 Dodick et al., 2018 (ARISE)

No total, 112 (39,7%) pacientes do grupo do erenumabe 70 mg e 85 (29,5%) pacientes do grupo do placebo apresentaram uma redução  $\geq 50\%$  nos MMDs a partir

da linha de base, correspondendo a uma razão de probabilidade de resposta de 1,59 (IC 95%: 1,12; 2,27;  $p = 0,010$ ) – Figura 4.



**Figura 4: Taxa de respondedor ao longo do tempo.** Fonte: Adaptada de Dodick et al, 2018  
Proporção de pacientes que atingiram uma redução  $\geq 50\%$  nos dias de enxaqueca por mês (MMD) a partir da linha de base na fase de tratamento duplo-cego. As informações foram analisadas utilizando a imputação de dados faltantes para não respondedores. \* $p < 0,05$ .

Outros resultados de eficácia clínica indicam que, em comparação com o placebo, o tratamento com erenumabe conduz a reduções significativas no uso de medicação específica para o tratamento da enxaqueca aguda, na gravidade média da dor de enxaqueca e nas horas de dor de cabeça mensais – Tabela 6.

**Tabela 6: Desfechos primários e secundários na semana 12\*.**

	Placebo n = 288	Erenumabe 70mg n = 282	p valor¶
<b>Dias de enxaqueca mensais</b>			
Diferença a partir da linha de base	-1,8 $\pm$ 0,2	-2,9 $\pm$ 0,2	
Diferença vs. placebo (95% IC)	-	-1,0 (-1,6; -0,5)	<0,001#
Redução $\geq 50\%$ da linha de base, n (%)	85 (29,5)	112 (39,7)	
Razão de Probabilidades (95% IC) #	-	1,59 (1,12; 2,27)	0,01#
<b>Dias de uso de medicação específica para enxaqueca aguda mensais</b>			
Mudança da linha de base	-0,6 $\pm$ 0,1	-1,2 $\pm$ 0,1	
Diferença vs. placebo (95% IC)	-	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,002#

Fonte: Adaptada de Dodick et al, 2018.

\*Dados obtidos a partir do mínimo quadrado  $\pm$  erro padrão. Valores de n são o número de pacientes que foram randomizados e tiveram pelo menos uma alteração em relação ao baseline no dia de enxaqueca mensal durante a fase duplo-cega.

¶Os valores de p para comparação par a par não são ajustados. Desfechos primários e secundários foram significativos após o ajuste de multiplicidade.

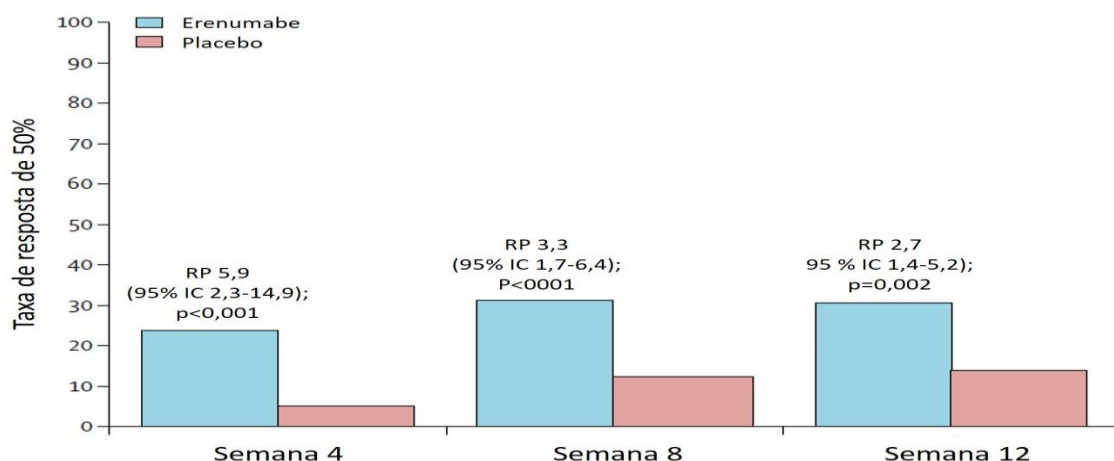
§As razões de probabilidade e valores p ajustados são obtidos de um teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) após a inclusão de dados faltantes como não-respondedores, estratificada por fatores regionais e status de medicação profilática para enxaqueca.

IC: intervalo de confiança; MPFID: *Migraine Physical Function Impact Diary*. (diário de impacto da enxaqueca na função física).

#### 1.6.4 Reuter et al., 2018 (LIBERTY)

O estudo LIBERTY atingiu o desfecho primário, com uma proporção significativamente maior de pacientes atingindo uma redução  $\geq 50\%$  a partir da linha de base nos MMDs, no grupo do erenumabe 140 mg *versus* placebo. Pacientes no grupo do erenumabe 140 mg também apresentaram uma redução significativa no número de dias de uso de medicação específica para enxaqueca aguda, na semana 12, *versus* placebo ( $p < 0,001$ ). Os pacientes elegíveis para o estudo foram pacientes que falharam previamente a 2-4 tratamentos profiláticos para enxaqueca.

Em 12 semanas, 36 (30%) dos 119 pacientes do grupo do erenumabe apresentaram uma redução  $\geq 50\%$  nos MMDs, comparado com 17 (14%) dos 124 pacientes no grupo do placebo [razão de probabilidade: 2,7 (95% IC: 1,4 – 5,2);  $P=0,002$ ]. Além disso, 14 (12%) pacientes no grupo do erenumabe e 5 (4%) pacientes no grupo do placebo apresentaram uma redução  $\geq 75\%$  no MMDs [razão de probabilidade: 3,2 (95% IC: 1,1 – 9,0);  $p=0,025$ ] – Figura 5 e Tabela 7.



**Figura 5: Proporção de pacientes com redução  $\geq 50\%$  nos dias de enxaqueca mensais.** Fonte: Adaptada de Reuter et al, 2018.

RP: razão de probabilidade.

**Tabela 7. Taxa de respondedor.**

	Grupo	Taxa respondedor ≥ 50%	Taxa respondedor ≥ 75%	Taxa respondedor 100%
Semana 1 - 4	Erenumabe (n=119)	27 (23%)	11 (9%)	4 (3%)
	Placebo (n=124)	6 (5%)	0	0
	OR (95% IC); p	5,9 (2,3-14,9);<0,001	-*	-*
Semana 5 - 8	Erenumabe (n=119)	37 (31%)	9 (8%)	3 (3%)
	Placebo (n=124)	15 (12%)	3 (2%)	0
	OR (95% IC); p	3,3 (1,7-6,4);<0,001	3,3 (0,9-12,3);0,1	-*
Semana 9 - 12	Erenumabe (n=119)	36 (30%)	14 (12%)	7 (6%)
	Placebo (n=124)	17 (14%)	5 (4%)	0
	OR (95% IC); p	2,7 (1,4-5,2);0,002	3,2 (1,1-9,0);0,025	-*

Fonte: Adaptada de Reuter et al., 2018.

As taxas de respondedor foram relatadas como registradas na semana de avaliação. Para análises estatísticas foi utilizado o teste de *Cochran-Mantel-Haenszel*, ajustado pela estratificação cujos dados faltantes foram considerados não-respondedores. OR: *odds ratio*: razão de probabilidade; \*Não houveram respondedores no grupo de placebo e a razão de probabilidades não pode ser calculada.

Melhorias significativas em todos os desfechos secundários, incluindo dias com enxaqueca mensais e dias de uso de medicação específica para enxaqueca aguda mensais, nas semanas 9 a 12 também foram observadas no grupo do erenumabe em comparação com o grupo placebo (Tabela 8).

**Tabela 8. Mudança a partir da linha de base nos dias de enxaqueca mensais e dias de medicação específica para enxaqueca aguda mensais.**

	Grupo	Dias enxaqueca mensais	MSMDs
Semana 1 - 4	Erenumabe	-1,8 (0,4%)	-1,1 (0,2%)
	Placebo	0,1 (0,3%)	0,3 (0,2%)
	Dif. (95% IC); p	-1,8 (-2,7;-0,9);<0,001	-1,4 (-2,0;-0,8);<0,001
Semana 5 - 8	Erenumabe	-2,3 (0,4%)	-1,3 (0,2%)
	Placebo	0,1 (0,4%)	0,6 (0,3%)
	Dif. (95% IC); p	-2,4 (-3,4;-1,4);<0,001	-1,9 (-2,6;-1,2);<0,001
Semana 9 - 12	Erenumabe	-1,8 (0,4%)	-1,3 (0,2%)
	Placebo	-0,2 (0,4%)	0,5 (0,3%)
	Dif. (95% IC); p	-1,6 (-2,7;-0,5);0,004	-1,7 (-2,4;-1,0);<0,001

Fonte: Adaptada de Reuter et al., 2018

n=119 no grupo de erenumabe e 124 no grupo do placebo. Uma regressão linear inclui grupos de tratamento, valores basais, fator de estratificação, visitas agendadas e interação do grupo de tratamento com visita agendada. Matriz de covariância não-estruturada foi assumida. MSMDs: *monthly acute migraine-specific medication days* (dias de medicação específica para enxaqueca aguda) \*n=118; ¶ n=120.

## 1.7 Resultados de qualidade de vida dos principais estudos controlados e randomizados

Os resultados dos principais desfechos relatados pelos pacientes para as populações totais dos Estudo 295, STRIVE, ARISE e LIBERTY são apresentados abaixo. Os pacientes tratados com erenumabe atingiram melhorias na qualidade de vida

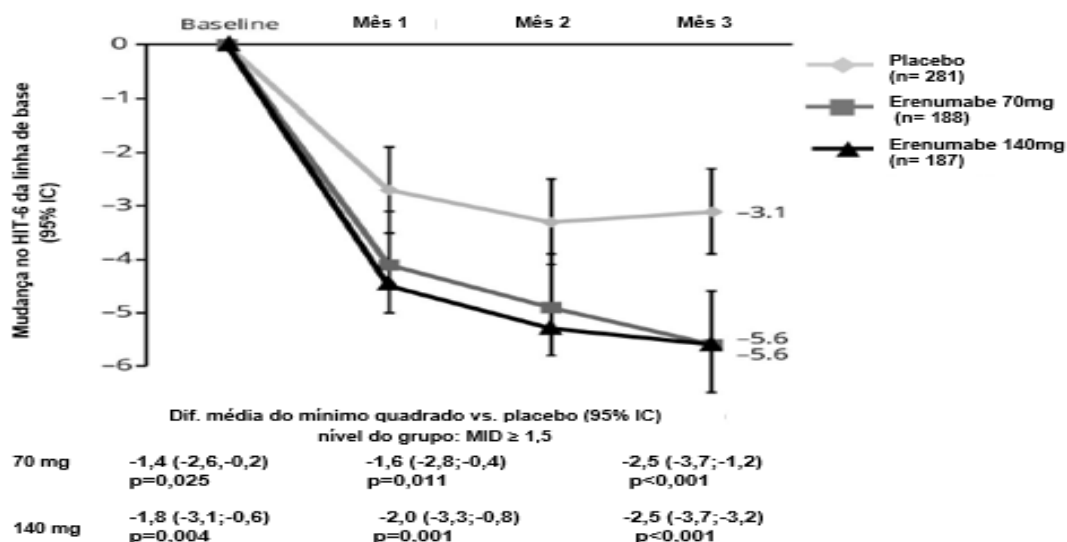
nos quatro ensaios, medidos pelos escores MSQ, HIT-6, MIDAS, PROMIS e MPFID *versus* placebo. Segue abaixo as definições dos desfechos de interesse para avaliação da qualidade de vida.

- HIT-6 (*Headache Impact Test*): O escore HIT-6 (teste de impacto da cefaleia) é um resultado reportado pelo paciente que captura múltiplos aspectos do impacto da enxaqueca na vida diária, abrangendo dor intensa, limitação da atividade diária, vontade de deitar quando a dor de cabeça surge, sensação de cansaço para trabalhar devido à dor de cabeça e sentimentos de irritação devido à dor de cabeça.
- MSQ (*Migraine Specific Quality of Life*): é um instrumento auto administrado que captura a qualidade de vida específica da enxaqueca. Possui três domínios: função restritiva (RFR), função preventiva (RFP) e função emocional (EF), as quais são mensuradas individualmente.
- MIDAS (*Migraine Disability Assessment*): é o questionário de avaliação de incapacidade pela enxaqueca, que captura a deficiência relacionada à doença em relação às atividades familiares, sociais e de impacto na produtividade tanto em casa como no local de trabalho.
- PROMIS (*Patient Reported Outcomes Measurement Information System*): no estudo esse escore avalia a interferência da dor e sintomas da enxaqueca.
- MPFID (*Migraine Physical Function Impact Diary*): o diário de impacto da enxaqueca na função física é um instrumento dos resultados relatados pelo paciente que mede o impacto da enxaqueca no funcionamento físico. Ele contém 13 itens que avaliam o impacto da enxaqueca durante as 24 horas anteriores em dois conceitos de interesse de funcionamento físico: impacto nas atividades diárias (EA), comprometimento físico (PI) e um item global avaliando o impacto geral nas atividades cotidianas. (bula do Pasurta®)
- EQ-5D-5L: reflete uma autoavaliação do paciente em um único ponto no tempo e requer que os pacientes preencham um questionário com base em como se sentem naquele determinado momento.
- WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment*): é um questionário que avalia a produtividade no trabalho e prejuízo nas atividades.

### 1.7.1 Lipton et al., 2019 (Estudo 295)

Erenumabe foi associado com uma redução estatisticamente significativa no escore HIT-6 *versus* placebo. A alteração da linha de base no escore total de HIT-6 foi maior no erenumabe em comparação com placebo no início do mês 1 e manteve-se sustentada - Figura 6. A mudança média dos mínimos quadrados da linha de base, no mês 3, no HIT-6 foi -5,6 (-6,5; -4,6) para ambos erenumabe 70 mg e 140 mg vs -3,1 (-3,9; -2,3) para placebo. A diferença minimamente importante ( $\geq 1,5$  pontos) foi atingida nos meses 2 e 3 para as duas doses de erenumabe e a partir do mês 1 para o

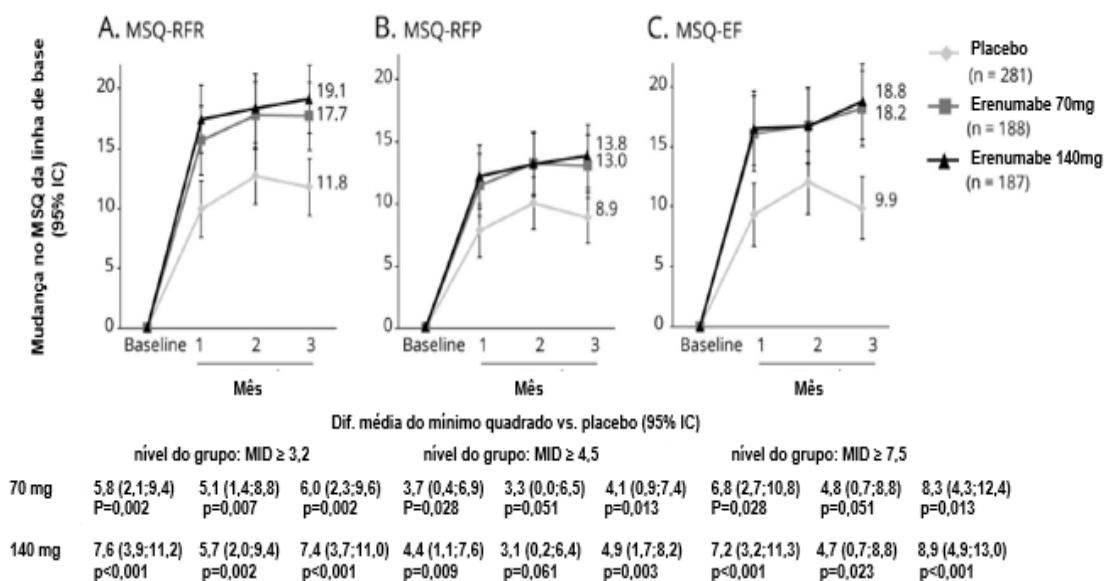
grupo do erenumabe 140 mg. A mudança da linha de base para o escore HIT-6 representa uma redução significativa nas pontuações do HIT-6 em todas os pontos avaliados nos grupos do erenumabe 70 mg e 140 mg em comparação com placebo, indicando que os pacientes tratados com erenumabe apresentaram uma melhora significativa no impacto da dor de cabeça na vida diária em comparação com o placebo.



**Figura 6: Mudança da linha de base no escore total HIT-6 da linha de base ao longo de 3 meses.** Fonte: Adaptada de Lipton et al, 2019.

Mudança média mínimo quadrados da linha de base em HIT-6 entre os pacientes com enxaqueca crônica que foram designados para receber erenumabe 70 mg, erenumabe 140 mg ou placebo todos os meses. As barras de erro representam Intervalos de confiança de 95% (IC). Figura baseada em o conjunto de análise de eficácia. Todos os valores de  $p \leq 0,05$ . MID = diferença minimamente importante.

Os pacientes tratados com erenumabe apresentaram melhora significativa comparado ao placebo nos três domínios do escore MSQ – Figura 7. A mudança da linha de base no MSQ-RFR foi de 17,7 (14,9; 20,6) para erenumabe 70 mg e 19,1 (16,3; 22,0) para erenumabe 140 mg *versus* 11,8 (9,4; 14,1) para placebo. As respectivas alterações para o MSQ-RFP foram de 13,0 (10,5; 15,6) e 13,8 (11,3; 16,4) *versus* 8,9 (6,8; 11,0) e para o MSQ-EF foram 18,2 (15,0; 21,3) e 18,8 (15,6; 21,9) *versus* 9,9 (7,3; 12,5). Estas diferenças do placebo foram observadas logo no mês 1. No mês 3, as diferenças entre os grupos erenumabe e placebo excederam a diferença minimamente importante para todos os domínios MSQ, para ambas as doses de erenumabe, exceto para o escore MSQ-RFP, no grupo do erenumabe 70 mg (Figura 7). Os resultados indicam que os pacientes tratados com erenumabe 70 e 140 mg apresentaram uma melhora significativa na medida em que a enxaqueca limitava as suas atividades diárias e emoções em comparação com os pacientes que receberam placebo.



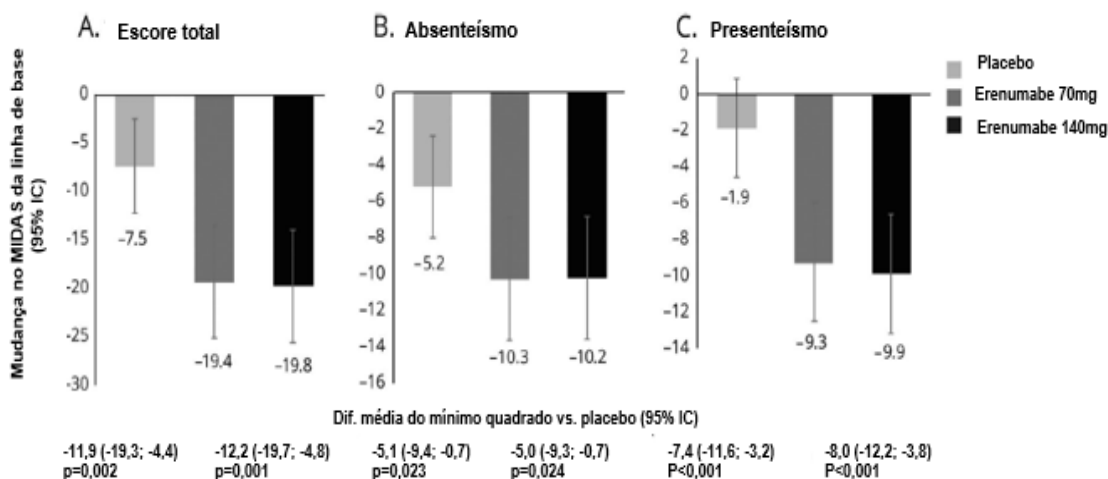
**Figura 7: Mudança no escore MSQ da linha de base ao longo de 3 meses.**

Fonte: Adaptada de Lipton et al, 2019

Mudança média mínimo quadrados da linha de base em (A) MSQ-RFR: Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire Role Function-Restrictive (questionário de qualidade de vida específico da enxaqueca – função restritiva), (B) MSQ-RFP: Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire-Role Function-Preventive (questionário de qualidade de vida específico da enxaqueca – função preventiva) e (C) MSQ-EF: Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire-Emotional Function (questionário de qualidade de vida específico da enxaqueca- função emocional) entre os pacientes com enxaqueca crônica que foram designados para receber erenumabe 70 mg, erenumabe 140 mg ou placebo cada mês. As barras de erro representam intervalos de confiança de 95%. Figura baseada no conjunto de análise de eficácia. Todos os valores de  $p \leq 0,05$ , exceto para MSQ-RFP no mês 2: erenumabe 70 mg,  $p = 0,051$  e erenumabe 140 mg,  $p = 0,061$ . MID = diferença minimamente importante.

Foi observada uma redução significativa no escore PROMIS nos grupos tratados com erenumabe 70 mg e 140 mg, no mês 3, em comparação com placebo, indicando melhora nos sintomas de dor e enxaqueca nos pacientes tratados com erenumabe. No início do estudo, 81,9% dos participantes tinham pontuações MIDAS  $\geq 21$  (incapacidade grave) e 61,4% tinham escores  $\geq 41$  (incapacidade muito grave). Reduções da linha de base para o mês 3 no escore total MIDAS, absenteísmo e presenteísmo foram maiores nos grupos do erenumabe em comparação com grupo placebo. As alterações da média dos quadrados mínimos da linha de base nos escores totais do MIDAS foram de -19,4 (-25,2; -13,6) para erenumabe 70 mg e -19,8 (-25,6; -14,0) para erenumabe 140 mg *versus* -7,5 (-12,4; -2,7) para placebo. Alterações respectivas para absenteísmo foram -10,3 (-13,6; -6,9) e -10,2 (-13,6; -6,8) *versus* -5,2 (-8,0; -2,4) e para presenteísmo foram -9,3 (-12,6; -6,1) e -9,9 (-13,2; -6,7) *versus* -1,9 (-4,7; 0,8) – Figura 8.



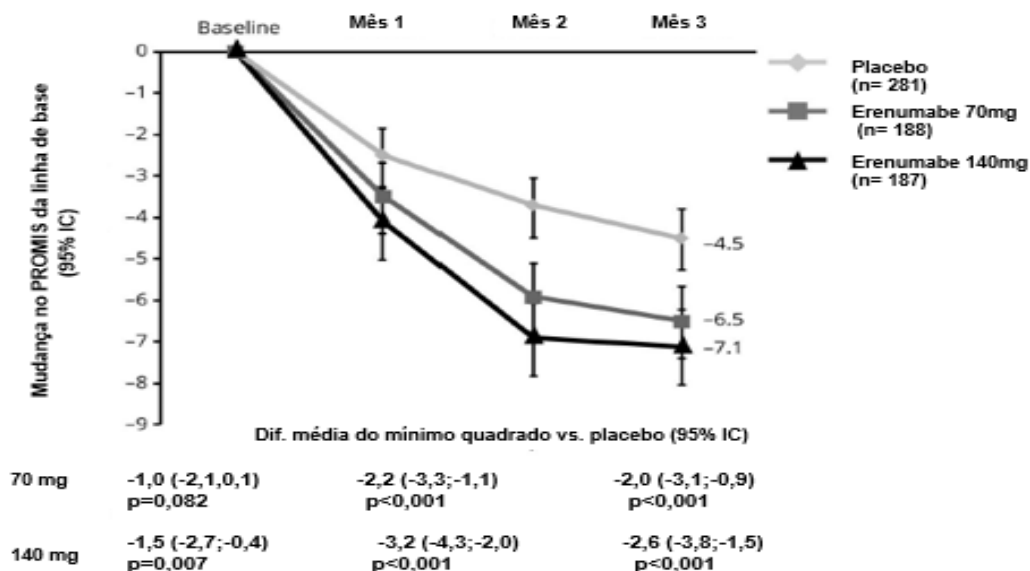


**Figura 8: Mudança da linha de base no escore MIDAS ao longo de 3 meses.**

Fonte: Adaptada de Lipton et al, 2019.

Mudança média mínimo quadrados da linha de base em (A) MIDAS TOTAL, (B) absenteísmo e (C) presenteísmo entre os pacientes com enxaqueca crônica que foram designados para receber erenumabe 70 mg, erenumabe 140 mg ou placebo cada mês. As barras de erro representam intervalos de confiança de 95%. Figura baseada no conjunto de análise de eficácia. Todos os valores de  $p \leq 0,05$ .

No mês 3, as reduções no escore PROMIS foram maiores (melhores) nos grupos do erenumabe em comparação com placebo (Figura 9). A mudança média dos quadrados mínimos da linha de base no escore PROMIS foi -6,5 (-7,4; -5,6) para erenumabe 70mg e -7,1 (-8,0; -6,2) para erenumabe 140 mg *versus* -4,5 (-5,2; -3,8) para placebo.



**Figura 9: Mudança da linha de base no escore PROMIS ao longo de 3 meses.**

Fonte: Adaptada de Lipton et al, 2019.

Mudança média mínimo quadrados da linha de base no PROMIS entre os pacientes com enxaqueca crônica que foram designados para receber erenumabe 70 mg, erenumabe 140 mg ou placebo cada mês. As barras



de erro representam intervalos de confiança de 95%. Figura baseada no conjunto de análise de eficácia. Todos os valores de  $p \leq 0,01$ , exceto para erenumabe 70mg no mês 1,  $p=0,082$ .

### 1.7.2 Goadsby et al., 2017 (STRIVE)

No desfecho MPFID-PI, a diferença do erenumabe *versus* placebo na mudança da linha de base para nos últimos três meses, da fase de tratamento duplo-cego, foi -1,9 (IC 95%: -3,0; -0,8) para erenumabe 70 mg e -2,4 (IC 95%: -3,5; -1,4) para o erenumabe 140 mg. Esses resultados fornecem evidência estatisticamente significativa de que o erenumabe reduz a média mensal do comprometimento físico em pacientes com enxaqueca, em relação ao placebo - Tabela 9.

Em relação ao desfecho MPFID-EA foi observada redução média significativamente maior do erenumabe, desde o início até os meses 4, 5 e 6 da fase de tratamento duplo-cego, em comparação com o placebo. Especificamente, a diferença foi -2,2 (IC 95%: -3,3; -1,2) para o erenumabe 70 mg e -2,6 (IC 95%: -3,6; -1,5) para o erenumabe 140 mg *versus* placebo, destacando o efeito significativo do erenumabe, em relação ao placebo, na melhora da capacidade dos pacientes em realizar as atividades diárias – Tabela 9.

**Tabela 9: Resposta clínica e resultados reportados pelos pacientes no final de 3 meses da fase de tratamento duplo-cego (meses 4,5 e 6)\*.**

Desfecho	Placebo (n = 316)	Erenumabe 70 mg (n = 312)¶	Erenumabe 140 mg (n = 318)¶
<b>MPFID-PI</b>			
Mudança a partir da linha de base	-2,4 ± 0,4	-4,2 ± 0,4	-4,8 ± 0,4
Diferença vs. placebo (95% IC)	-	-1,9 (-3,0 a -0,8)	-2,4 (-3,5 a -1,4)
<b>MPFID-EA</b>			
Mudança a partir da linha de base	-3,3 ± 0,4	-5,5 ± 0,4	-5,9 ± 0,4
Diferença vs. placebo (95% IC)	-	-2,2 (-3,3 a -1,2)	-2,6 (-3,6 a -1,5)

Fonte: Adaptada de Goadsby et al, 2017.

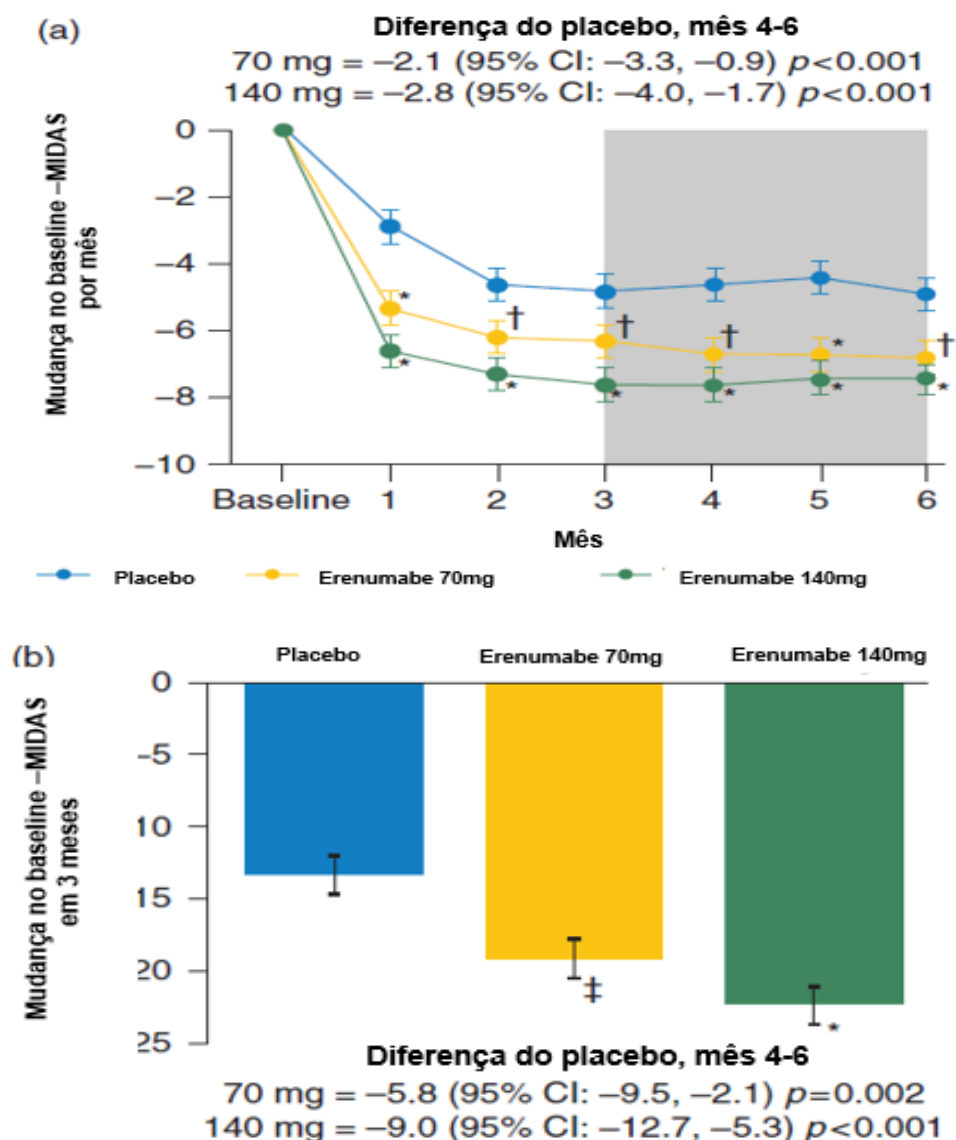
\*Os valores ± são as médias dos mínimos quadrados ± erro padrão. As análises incluíram pacientes submetidos à randomização, recebendo pelo menos uma dose do regime de tratamento ao qual o paciente foi designado e teve pelo menos uma medição após o período basal para dias de enxaqueca mensais, durante a fase duplo-cego do tratamento (análise de eficácia); ¶  $p < 0,001$  para a comparação entre os pares erenumabe e placebo. P valor não ajustado e a significância foi determinada para todos os desfechos primário e secundário após o ajuste para multiplicidade.

### 1.7.3 Buse et al., 2018 (STRIVE)

Este estudo tem por finalidade apresentar os resultados reportados pelos pacientes, na fase de tratamento duplo-cego do estudo STRIVE, através da avaliação do efeito do erenumabe na incapacidade relacionada à enxaqueca (escore MIDAS), no

impacto da dor de cabeça (escore HIT-6) e na qualidade de vida (escore MSQ), entre os pacientes com enxaqueca episódica.

Quando observado o escore MIDAS, o tratamento com erenumabe *versus* placebo, resultou em uma maior redução do escore (melhora), em pacientes com enxaqueca incapacitante, com reduções no escore consistentemente maiores para erenumabe ao longo dos 6 meses de tratamento (Figura 10). As diferenças entre grupos tratados com erenumabe 70 mg e 140 mg *versus* placebo nos meses 4-6 foram, respectivamente, 2,1 ( $p < 0,001$ ) e 2,8 ( $p < 0,001$ ) para mMIDAS geral; 1,0 ( $p = 0,003$ ) e 1,6 ( $p < 0,001$ ) para o absenteísmo, e 1,1 ( $p < 0,001$ ) e 1,3 ( $p < 0,001$ ) para presenteísmo.



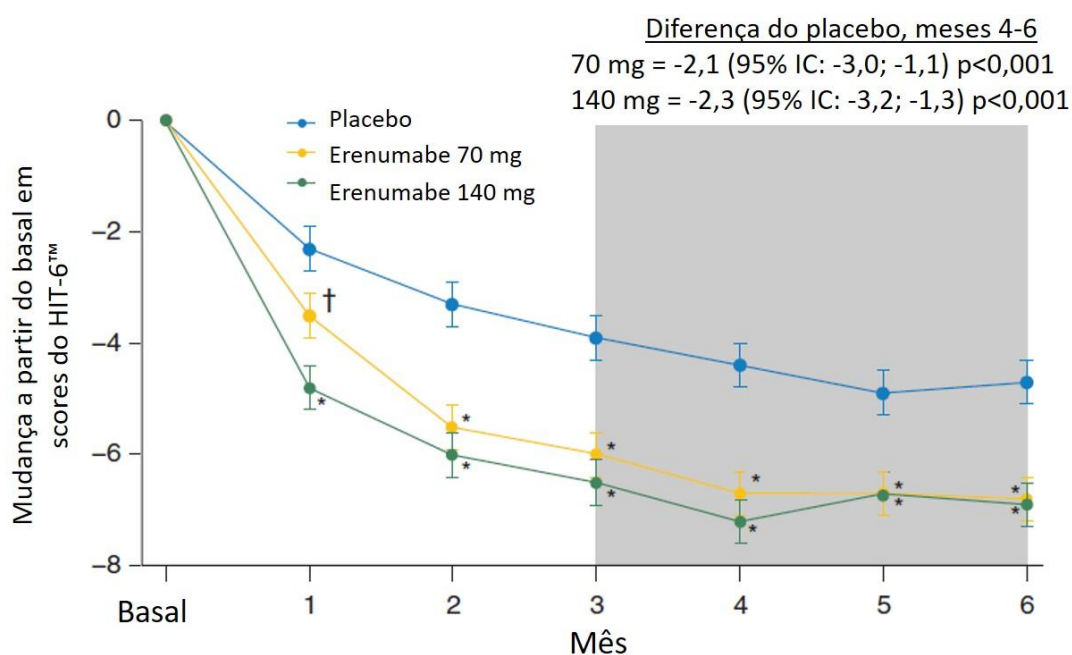
**Figura 10: Mudança no MIDAS mensal e trimestral: total de dia perdidos pela incapacidade.** Fonte: Adaptada de Buse et al., 2018.

Mudança no MIDAS mensal e trimestral: total de dias perdidos pela incapacidade. Dados apresentados utilizando método dos mínimos quadrados. A área sombreada representa valores médios nos meses 4-6. (a) Mudança no MIDAS mensal a partir do basal. \* $p < 0,001$  e † $p < 0,05$  para erenumabe vs. placebo, não

ajustado pela multiplicidade. (b) Mudança no MIDAS trimestral a partir do basal, dos meses 4 ao 6. \* $p < 0,001$  por erenumabe 140 mg vs. placebo; † $p = 0,002$  para erenumabe 70mg vs. placebo, não ajustado a multiplicidade. CI: intervalo de confiança, MIDAS: *Migraine Disability Assessment* (avaliação da incapacidade da enxaqueca).

A proporção de pacientes com enxaqueca grave incapacitante (3 meses na pontuação total do escore MIDAS  $\geq 21$ ), nos meses 4-6, após receber erenumabe 70 mg e 140mg foram, respectivamente, 38,5% (OR: 0,58;  $p < 0,001$ ) e 31,1% (OR:0,42;  $p < 0,001$ ) *versus* 51,6% para placebo. A proporção de pacientes com enxaqueca muito grave incapacitante (3 meses na pontuação total do escore MIDAS  $\geq 41$ ) foi de 20,2% (OR: 0,69;  $p = 0,048$ ) para erenumabe 70 mg e 11,9% (OR:0,37;  $p < 0,001$ ) para erenumabe 140 mg *versus* 26,9% para placebo.

Os pacientes tratados com erenumabe apresentaram melhora no escore total HIT-6 em comparação com placebo. Assim como o MIDAS, ocorreram melhorias nos grupos do erenumabe, observadas ao longo dos 6 meses de tratamento (Figura 11). As diferenças entre grupos tratados com erenumabe a 70 mg e 140 mg *versus* placebo ao longo dos meses 4-6 foram, respectivamente, -2,1 ( $p < 0,001$ ) e -2,3 ( $p < 0,001$ ), com ambos excedendo a diferença minimamente importante para o HIT-6 (-1,5).



**Figura 11: Mudança a partir do baseline no score total no HIT-6.**

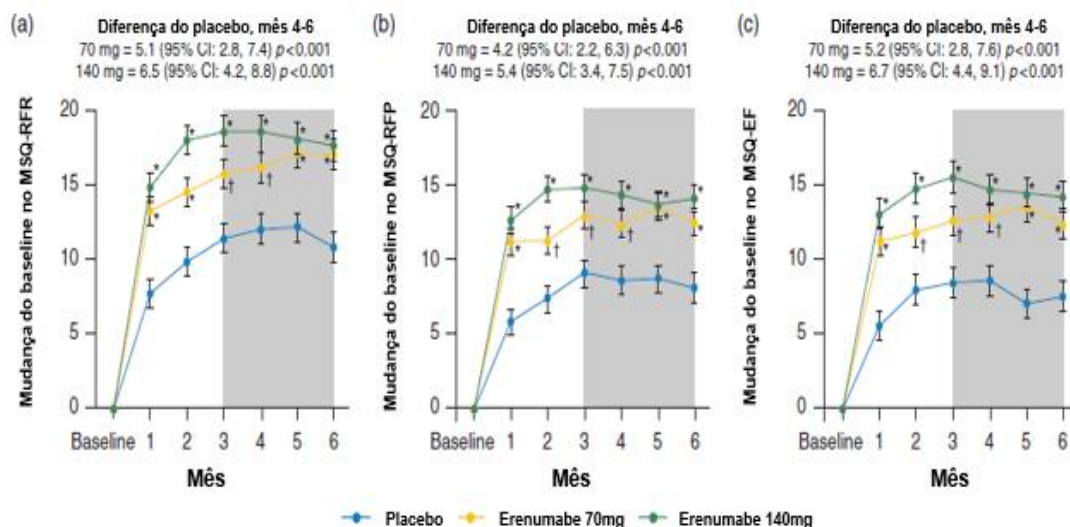
Fonte: Adaptada de Buse et al., 2018.

Mudança a partir da linha de base escore total HIT-6. Dados foram apresentados utilizando método dos mínimos quadrados. A área sombreada representa os valores médios dos meses 4 a 6. \* $p \leq 0,001$  e † $p = 0,031$  correspondendo aos grupos de erenumabe vs grupo de placebo, não ajustados a multiplicidade.

A proporção de pacientes que alcançaram uma redução clinicamente significativa ( $\geq 5$  pontos) da linha de base no escore do HIT-6, ao longo dos meses 4-6, após receber erenumabe 70 mg, 140 mg ou placebo foi de 56,4%, 49,7% e 39,9%, respectivamente.

Ambas as doses de erenumabe resultaram em melhoria em cada domínio do escore MSQ ao longo dos meses 4-6 em comparação com placebo, significando uma melhora geral na qualidade de vida dos pacientes. Mais uma vez, a melhora na qualidade de vida ocorreu precocemente e as mudanças médias em todos os domínios de MSQ foram consistentemente maiores com erenumabe *versus* placebo e com erenumabe 140 mg *versus* erenumabe 70 mg em todas as visitas mensais.

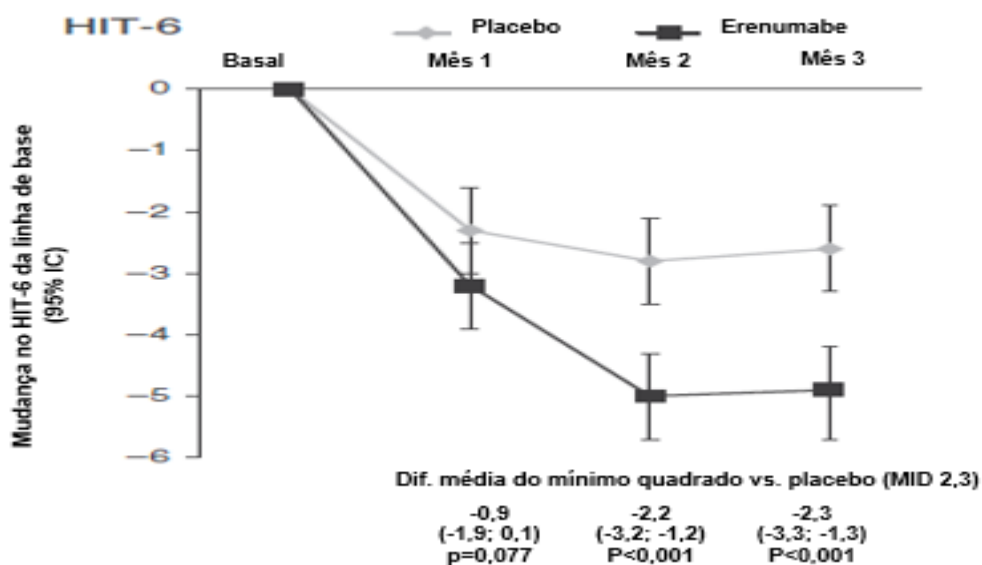
As diferenças entre os grupos do erenumabe 70 mg e 140 mg *versus* placebo ao longo dos meses 4-6 foram, respectivamente, 5,1 ( $p < 0,001$ ) e 6,5 ( $p < 0,001$ ) para MSQ-RFR (ambos excederam a diferença minimamente importante de 3,2 para este domínio); 4,2 ( $p < 0,001$ ) e 5,4 ( $p < 0,001$ ) para MSQ-RFP (erenumabe 140mg excedeu a diferença minimamente importante de 4,6); e 5,2 ( $p < 0,001$ ) e 6,7 ( $p < 0,001$ ) para MSQ-EF – Figura 12 a-c).



**Figura 12: Mudança a partir do basal nos scores MSQ.** Fonte: Adaptada de Buse et al.,2018. Mudança a partir do basal nos scores de MSQ. As informações são apresentadas pela diferença do mínimo quadrado para: a) MSQ-RFR, b) MSQ-RFP e c) MSQ-EF. A área sombreada representa os valores médios dos meses 4 a 6. \* $p < 0,001$  e † $p \leq 0,005$  correspondendo aos grupos de erenumabe vs. placebo, não ajustado a multiplicidade. CI: intervalo de confiança, MSQ: Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire (questionário de qualidade de vida específico para enxaqueca).

#### 1.7.4 Dodick et al., 2018 (ARISE)

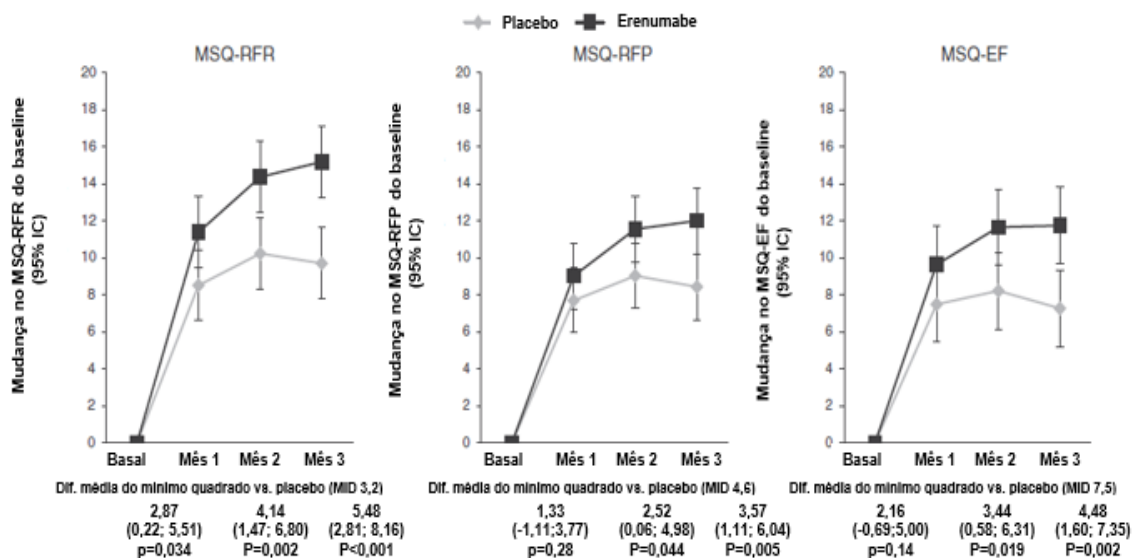
O tratamento com erenumabe levou a uma redução significativamente maior do impacto da dor de cabeça na vida diária (medida pelo escore HIT-6) comparado ao placebo. Na semana 12, pacientes tratados com erenumabe 70 mg e placebo alcançaram reduções nos escores HIT-6 de -4,9 e -2,6, respectivamente, correspondendo a uma diferença de -2,3 (-3,3; -1,3;  $p < 0,001$ ), como mostra a Figura 13).



**Figura 13: Resultados reportados pelo paciente ao longo do tempo.** Fonte: Adaptada de Dodick et al, 2018.

Mudança média do mínimo quadrado a partir da linha de base para o escore HIT-6. As barras representam o intervalo de confiança de 95%. Figura baseada no conjunto das análises de eficácia.

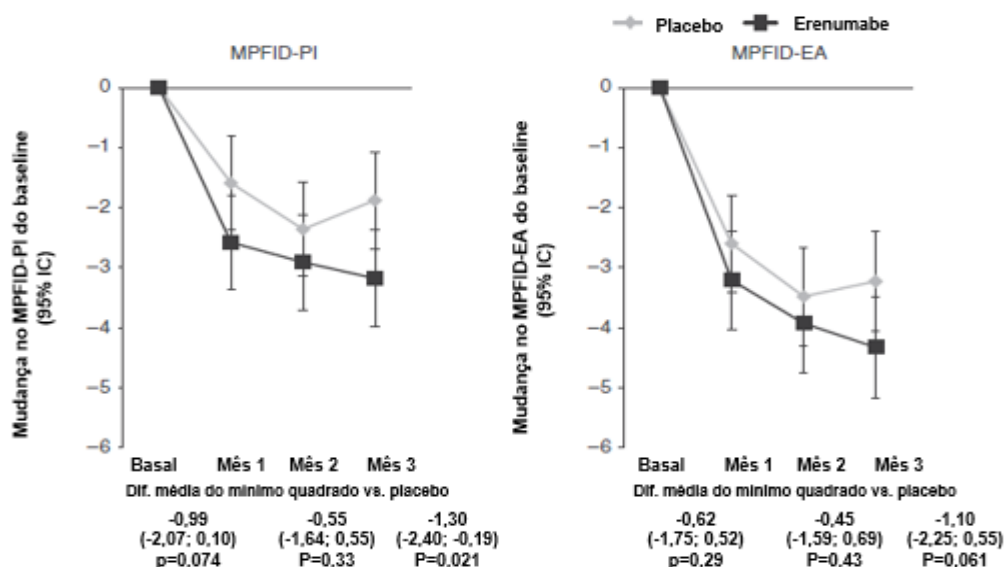
Os pacientes tratados com erenumabe 70 mg alcançaram reduções significativamente maiores nos escores MSQ-RFR, MSQ-RFP e MSQ-EF, na semana 12, *versus* placebo, demonstrando que o tratamento com erenumabe conduz a melhorias em várias dimensões da qualidade de vida em pacientes com enxaqueca – Figura 14.



**Figura 14: Resultados reportados pelo paciente ao longo do tempo.** Fonte: Adaptada de Dodick et al, 2018.

Mudança média do mínimo quadrado a partir da linha de base para o escore MSQ-RFR; MSQ-RFP e MSQ-EF. As barras representam o intervalo de confiança de 95%. Figura baseada no conjunto das análises de eficácia.

Os pacientes tratados com erenumabe obtiveram melhores reduções nos escores MPFID-PI e MPFID-EA em comparação ao placebo, com uma melhor redução do número de dias mensais com comprometimento pela enxaqueca, desde a linha de base até a semana 12. Os pacientes tratados com erenumabe 70 mg alcançaram uma redução da linha de base de -3,18 e -4,33 no escore relacionado ao comprometimento físico (MPFID-PI) e comprometimento das atividades diárias (MPFID-EA), respectivamente, em comparação com -1,88 e -3,23 no grupo do placebo, correspondendo a diferenças de -1,30 (IC 95%: -2,40; -0,19, p=0,021) e -1,10 (IC 95%: -2,25; 0,05, p=0,061) para o MPFID-PI e MPFID-EA, respectivamente – Figura 15.



**Figura 15: Resultados reportados pelo paciente ao longo do tempo.** Fonte: Adaptada de Dodick et al, 2018.

Mudança média do mínimo quadrado a partir da linha de base para o MPFID-PI e MPFID-EA. As barras representam o intervalo de confiança de 95%. Figura baseada no conjunto das análises de eficácia.

Além disso, pacientes tratados com erenumabe 70 mg também alcançaram uma redução na média nos dias mensais com comprometimento das atividades pela enxaqueca, de -2,45 dias, *versus* -1,75 no grupo do placebo, correspondendo a uma diferença de -0,70 (95% CI: -1,42; 0,02; p=0,058).

### 1.7.5 Reuter et al., 2018 (LIBERTY)

Os pacientes tratados com erenumabe apresentaram melhoria no desfecho MPFID em comparação com o grupo placebo (Tabela 10).

**Tabela 10. Mudança a partir da linha de base no escore MPFID.**

Grupo		MPFID (PI)	MPFID (EA)
Semana 1 - 4	Erenumabe	-2,4 (0,6%)	-3,5 (0,6%)
	Placebo	1,3 (0,6%)	0,5 (0,6%)
	Dif. (95% IC); p	-3,7 (-5,3;-2,1);<0,001	-3,9 (-5,6;-2,3);<0,001
Semana 5 - 8	Erenumabe	-3,3 (0,6%)	-4,4 (0,6%)
	Placebo	1,3 (0,7%)	0,5 (0,7%)
	Dif. (95% IC); p	-4,6 (-6,4;-2,9);<0,001	-4,9 (-6,7;-3,2);<0,001
Semana 9 - 12	Erenumabe*	-1,9 (0,8%)	-3,4 (0,8%)
	Placebo¶	1,6 (0,8%)	0,6 (0,8%)
	Dif. (95% IC); p	-3,5 (-5,7;-1,2);0,003	-3,9 (-6,1;-1,7);<0,001

Fonte: Adaptada de Reuter et al., 2018

n=119 no grupo de erenumabe e 124 no grupo do placebo. Uma regressão linear inclui grupos de tratamento, valores basais, fator de estratificação, visitas agendadas e interação do grupo de tratamento com visita agendada. Matriz de covariância não-estruturada foi assumida. MPFID: *Migraine Physical Function Impact Diary*: (diário de impacto da enxaqueca na função física); PI: *Physical Impairment* (comprometimento físico); EA: *Everyday Activities* (comprometimento nas atividades diárias). \*n=118; ¶ n=120.



## **1.8 Resultados de segurança dos principais estudos controlados e randomizados**

A segurança e tolerabilidade do erenumabe foi avaliada nos estudos de fase II e III que incluíram mais de 2.500 pacientes com enxaqueca. Um total de 1.613 pacientes receberam erenumabe durante um período controlado por placebo de 12 semanas, dos quais 507 receberam a dose de 140 mg. A população de segurança global para inclusão da fase de extensão aberta, em andamento, com erenumabe inclui 2537 pacientes (2310 pacientes-ano) que receberam pelo menos uma dose de erenumabe: 2066 pacientes foram expostos por pelo menos 6 meses e 1213 foram expostos para pelo menos 12 meses. Os eventos adversos mais frequentemente reportados nas doses de 70 mg e 140 mg incluíram reações no local da injeção (5,6% e 4,5%), constipação (1,3% e 3,2%), espasmos musculares (0,7% e 2,0%) e prurido (1,0% e 1,8%), respectivamente. A maioria destes eventos adversos foi classificada como leve ou moderada. Menos de 2% dos pacientes nesses estudos descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos (Bula do Pasurta®).

### **1.8.1 Tepper et al., 2017 (Estudo 295)**

Durante a fase de tratamento do Estudo 295, 281 pacientes relataram ter experimentado pelo menos um evento adverso, compreendendo 39% (110/282), 44% (83/190) e 47% (88/188) dos pacientes em cada um dos grupos do placebo, erenumabe 70 mg e 140 mg, respectivamente. A incidência geral dos eventos adversos graves foi muito baixa, ocorrendo em 2% (7/282), 3% (6/190) e 1% (2/188) dos pacientes, dos grupos do placebo, erenumabe 70 mg e 140 mg, respectivamente. Os eventos adversos mais comumente relatados incluíram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, náusea e dor no local da injeção. Para todos os pacientes, esses eventos adversos foram reportados como leve a moderado.

Não houve mortes resultantes da administração de erenumabe ou placebo em qualquer um dos grupos e somente dois pacientes em cada um dos grupos do placebo e erenumabe 140 mg descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. É importante ressaltar que não houve diferenças clinicamente aparentes nos eventos adversos entre o erenumabe 140 mg e 70 mg.



### **1.8.2 Goadsby et al., 2017 (STRIVE)**

Durante a fase de tratamento duplo-cego do STRIVE, os eventos adversos ocorreram em 201/319 (63,0%), 180/314 (57,3%) e 177/319 (55,5%) dos pacientes nos grupos do placebo, erenumabe 70 mg e erenumabe 140 mg, respectivamente. Os eventos adversos relatados com maior frequência foram semelhantes aqueles que ocorreram no Estudo 295, e incluíram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, sinusite, constipação, artralgia, fadiga e náusea. A maioria dos eventos adversos foi leve ou moderado e os eventos adversos graves foram relatados em 2,2% (7/319), 2,5% (8/314) e 1,9% (6/319) dos pacientes nos grupos do placebo, erenumabe 70 mg e erenumabe 140 mg, respectivamente.

Descontinuações do tratamento ocorreram em oito (2,5%), sete (2,2%) e sete (2,2%) pacientes nos grupos placebo, erenumabe 70 mg e 140 mg, respectivamente, devido a eventos adversos, destacando portanto a tolerabilidade do erenumabe em comparação com placebo em pacientes com enxaqueca episódica. Estes resultados são suportados por dados da fase de extensão de um ano do STRIVE, durante o qual os eventos adversos graves foram relatados por 3/138 (2,2%), 7/140 (6,0%) e 4/143 (2,8%) dos pacientes no grupo placebo, erenumabe 70 mg e 140 mg, respectivamente.

### **1.8.3 Dodick et al., 2018 (ARISE)**

Durante a fase de tratamento duplo-cego do ARISE, 136 (48,1%) pacientes do grupo do erenumabe 70 mg e 158 (54,7%) pacientes do grupo do placebo relataram eventos adversos ao tratamento. Os eventos adversos mais comuns reportados foram infecção do trato respiratório superior, dor no local da injeção, gripe, fadiga, náusea, enxaqueca, sinusite, nasofaringite e constipação. A grande maioria dos eventos adversos foi leve ou moderada. Apenas três pacientes no grupo do erenumabe 70 mg (1,1%) e cinco pacientes no grupo placebo (1,7%) apresentaram eventos adversos graves, e apenas cinco (1,8%) e um (0,3%) dos pacientes descontinuou o tratamento devido aos eventos adversos, respectivamente. Nenhuma morte ocorreu durante a fase de tratamento duplo-cego do estudo. Estes resultados demonstram a alta tolerabilidade do erenumabe 70 mg em pacientes classificados como portadores de enxaqueca episódica.

#### **1.8.4 Reuter et al., 2018 (LIBERTY)**

Durante a fase de tratamento duplo-cego do LIBERTY, os eventos adversos foram relatados por 67/124 (54%) e 65/119 (55%) dos pacientes nos grupos do placebo e erenumabe 140 mg, respectivamente. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram dor no local da injeção, nasofaringite, dor nas costas e eritema no local da injeção. Os eventos adversos graves foram relatados por um paciente (1%) no grupo do placebo e dois pacientes (2%) no grupo do erenumabe 140 mg, sendo que um paciente no grupo do placebo interrompeu o tratamento devido a evento adverso, indicando que quase todos os eventos adversos reportados foram leve a moderado. No geral, uma frequência similar de eventos adversos foi observada em ambos os grupos do estudo.

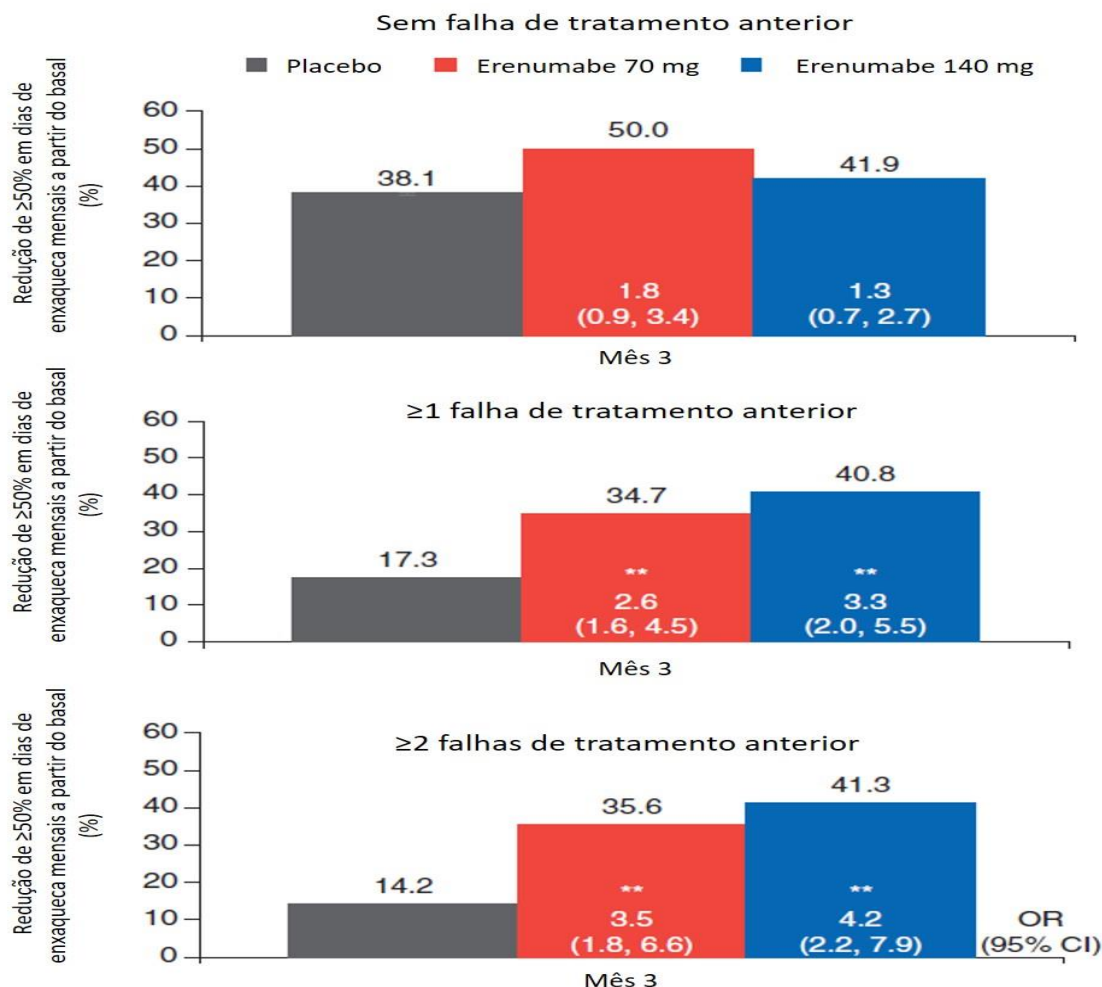
### **1.9 Resultados das análises de subgrupos dos principais estudos controlados e randomizados**

#### **1.9.1 Ashina et al., 2018**

Este estudo avaliou a eficácia e segurança do erenumabe (70 mg ou 140 mg) *versus* placebo em um subgrupo de pacientes com enxaqueca crônica, que falharam previamente a  $\geq 1$  e  $\geq 2$  tratamentos e pacientes sem falhas a tratamentos anteriores. Os desfechos avaliados foram a redução nos dias de enxaqueca mensais (MMD) e a mudança nos dias de medicação específica para enxaqueca aguda mensal (MSMD).

Maiores reduções da linha de base nos MMDs foram observadas em ambas as doses de erenumabe comparado com placebo nos subgrupos que falharam a tratamento anteriores ( $\geq 1$  e  $\geq 2$  falhas a medicações prévias).

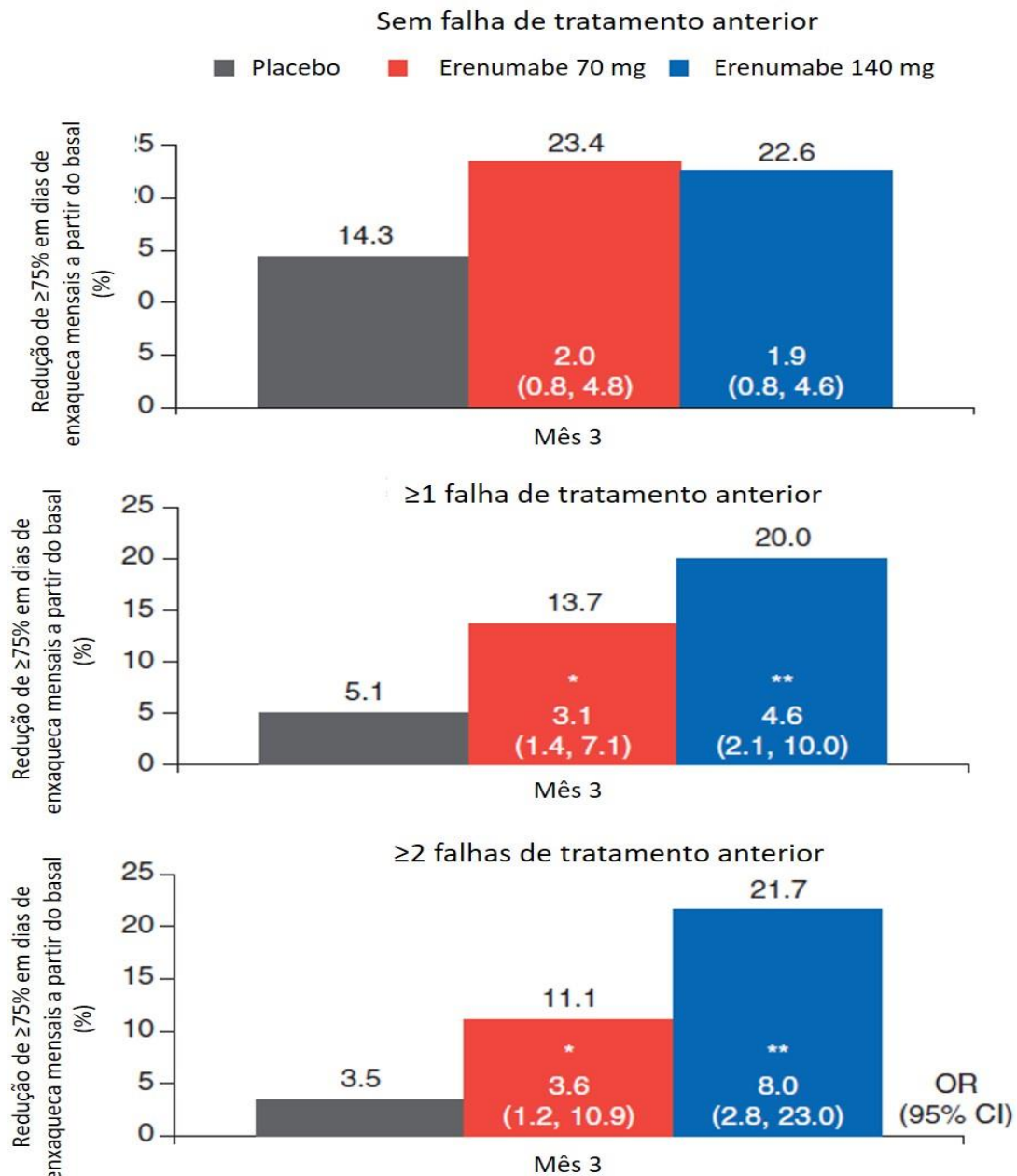
A proporção de pacientes que atingiram uma redução  $\geq 50\%$  da linha de base em MMD foi maior em pacientes tratados com erenumabe 70 mg e 140 mg comparados com placebo em todos os subgrupos (0,  $\geq 1$  e  $\geq 2$  falhas a tratamentos prévios; Figura 16). Em pacientes com falha a tratamento anterior, o erenumabe 140 mg mostrou consistentemente maior eficácia do que o erenumabe 70 mg em ambos os subgrupos ( $\geq 1$  ou  $\geq 2$  falhas de tratamento).



**Figura 16: Proporção de pacientes com redução  $\geq 50\%$  em dias de enxaqueca mensais ao longo de 3 meses.** Fonte: Adaptada de Ashina et al., 2018.

Os dados dentro das barras no mês 3 são a razão de probabilidade (95% IC) vs. placebo. A razão de probabilidade ajustada e p-valor são obtidos a partir do teste de Cochran-Mantel-Haenszel depois de dados faltantes serem considerados como não respondedores, estratificado pelos mesmos fatores de estratificação (região e status do uso excessivo de medicação). A mesma análise é repetida em cada visita. P-valores por comparação pareada são obtidos a partir do teste de Cochran-Mantel-Haenszel usando dados incluindo placebo e correspondendo a grupos com erenumabe; \*\*p<0,001.

A proporção de pacientes que atingiram uma redução  $\geq 75\%$  da linha de base em MMD foi maior em pacientes tratados com erenumabe 70 mg e 140 mg comparados com placebo ao longo de 3 meses em todos os subgrupos (0,  $\geq 1$  e  $\geq 2$  falhas a tratamentos prévios; Figura 17). Em pacientes com falha a tratamento anterior, o erenumabe 140 mg mostrou consistentemente maior eficácia do que o erenumabe 70 mg em ambos os subgrupos ( $\geq 1$  ou  $\geq 2$  falhas de tratamento).



**Figura 17: Proporção de pacientes com redução ≥50% em dias de enxaqueca mensais ao longo de 3 meses.** Fonte: Adaptada de Ashina et al., 2018.

Os dados dentro das barras no mês 3 são a razão de probabilidade (95% IC) vs. placebo. A razão de probabilidade ajustada e p-valor são obtidos a partir do teste de Cochran-Mantel-Haenszel depois de dados faltantes serem considerados como não respondedores, estratificado pelos mesmos fatores de estratificação (região e status do uso excessivo de medicação). A mesma análise é repetida em cada visita. P-valores por comparação pareada são obtidos a partir do teste de Cochran-Mantel-Haenszel usando dados incluindo placebo e correspondendo a grupos com erenumabe; \* p<0,05; \*\*p<0,001.

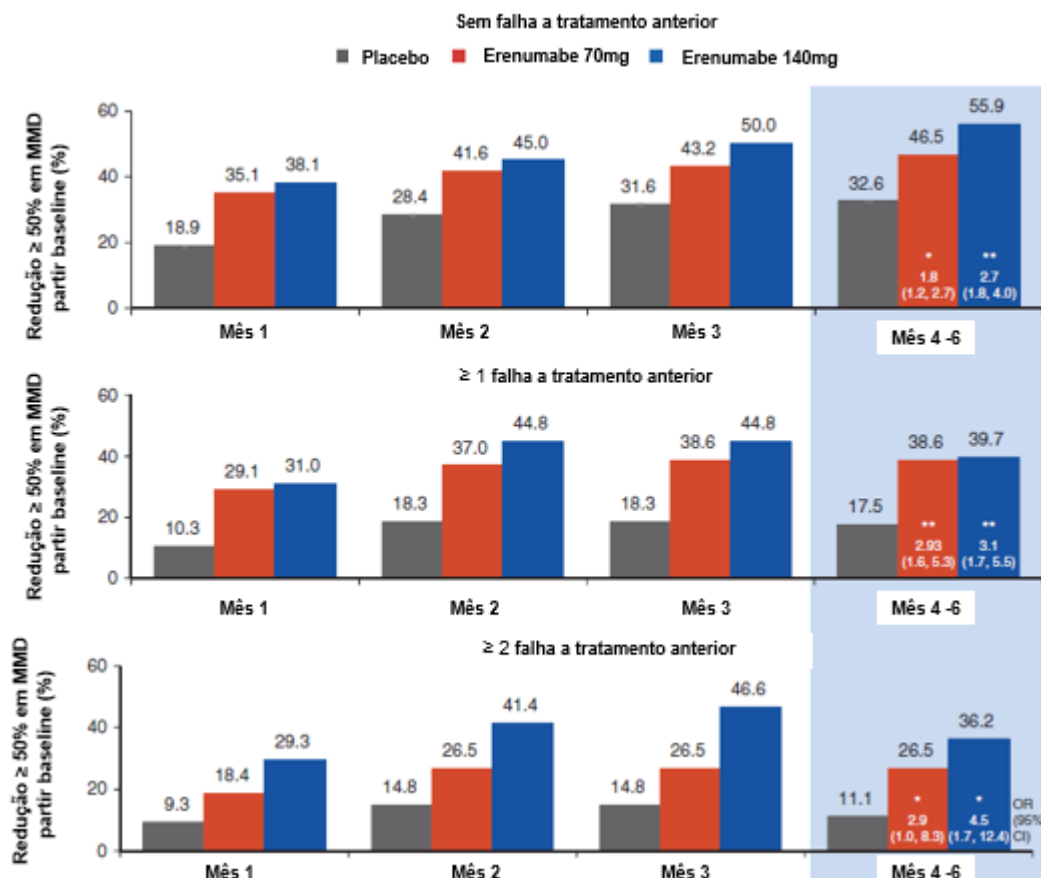
A incidência de eventos adversos foi amplamente comparável dentro de cada subgrupo. Mais de um terço dos pacientes sem falha prévia a tratamentos apresentaram eventos adversos (30,6-37,5%) e quase metade dos pacientes que apresentaram falha a tratamento prévio, reportaram eventos adversos (42,4-60,0%). O número de eventos

adversos graves e descontinuações em decorrência da incidência de eventos adversos foi baixo.

### **1.9.2 Goadsby et al., 2019**

Este estudo avaliou a eficácia e segurança do erenumabe (70 mg ou 140 mg) mensal *versus* placebo em um subgrupo de pacientes com enxaqueca episódica, que falharam previamente falharam previamente a  $\geq 1$  e  $\geq 2$  tratamentos e pacientes sem falhas a tratamentos anteriores. Os desfechos avaliados foram a redução nos dias de enxaqueca mensais (MMDs), nos dias de medicação específica para enxaqueca aguda mensais (MSMDs) e eventos adversos.

Pacientes em tratamento com erenumabe atingiram melhores reduções  $\geq 50\%$  na média dos dias de enxaqueca mensais em todos os subgrupos (Figura 18). Pacientes com falha a tratamento anterior apresentaram menores resposta ao placebo, resultando em maiores diferenças na proporção de redução  $\geq 50\%$ . A razão de probabilidade *versus* placebo dos pacientes alcançarem uma redução  $\geq 50\%$  na média de dias de enxaqueca mensal nos meses 4–6 foi de 1,8 e 2,7 para o erenumabe 70 mg e 140 mg, respectivamente, no subgrupo sem falha a tratamento prévio; 2,9 e 3,1 em pacientes com  $\geq 1$  falha ao tratamento anterior; 2,9 e 4,5 em pacientes com  $\geq 2$  falhas ao tratamento anterior. Um resultado semelhante foi observado no desfecho redução  $\geq 75\%$  nos dias médios mensais de enxaqueca.



**Figura 18: Proporção de pacientes atingindo redução  $\geq 50\%$  na média de dias mensais de enxaqueca até 6 meses.** Fonte: Adaptada de Goadsby et al., 2019.

O tratamento com erenumabe reduziu a média mensal dos dias de medicação específica para enxaqueca em comparação com placebo em todos os subgrupos (0,  $\geq 1$ ,  $\geq 2$  falhas com os tratamentos anteriores). Maiores reduções foram observadas em pacientes tratados com erenumabe 140 mg e com  $\geq 1$  e  $\geq 2$  falhas a tratamentos anteriores *versus* pacientes sem falha a tratamentos anteriores.

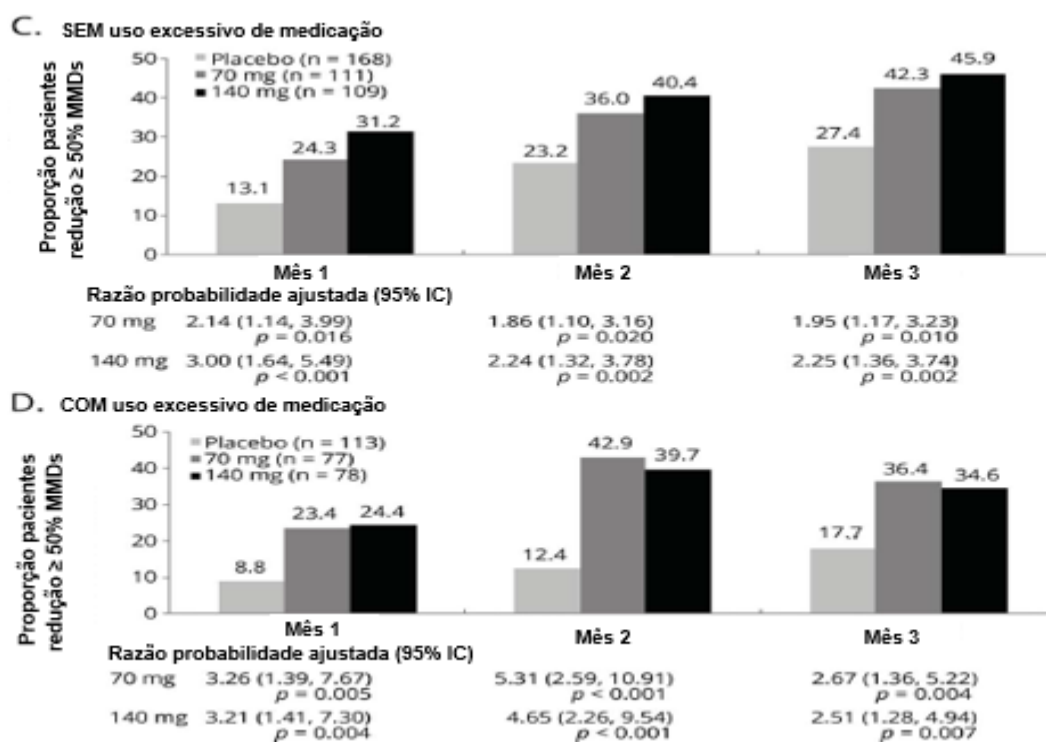
A incidência de eventos adversos foi comparável entre todos os subgrupos e o número de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi entre 0,0% e 6,9% em todos os grupos de tratamento.

### 1.9.3 Tepper et al., 2019

Este estudo avaliou o efeito do erenumabe (70 mg ou 140 mg) em um subgrupo de pacientes com enxaqueca crônica e uso excessivo de medicamentos. Os desfechos avaliados foram a redução nos dias de enxaqueca mensais (MMDs), dias de medicação específica para enxaqueca aguda e a proporção de pacientes que alcançaram uma

redução  $\geq 50\%$  em dias de enxaqueca mensais. Dos 667 pacientes randomizados, 41% (274) apresentaram o critério de uso excessivo de medicamentos.

A porcentagem de pacientes que atingiram reduções  $\geq 50\%$  nos MMDs foi maior nos grupos do erenumabe do que no grupo do placebo em ambos os subgrupos (com e sem uso excessivo de medicamentos). No subgrupo sem uso excessivo de medicamentos, as taxas de resposta  $\geq 50\%$  foram de 27% (placebo) vs 42% (erenumabe 70 mg) e 46% (erenumabe 140 mg). No subgrupo de uso excessivo de medicamentos, as respectivas taxas de resposta  $\geq 50\%$  foram de 18% (placebo) vs 36% (erenumabe 70 mg) e 35% (erenumabe 140 mg) – Figura 19.



**Figura 19. Mudança da linha de base no MMD ao longo do tempo.**

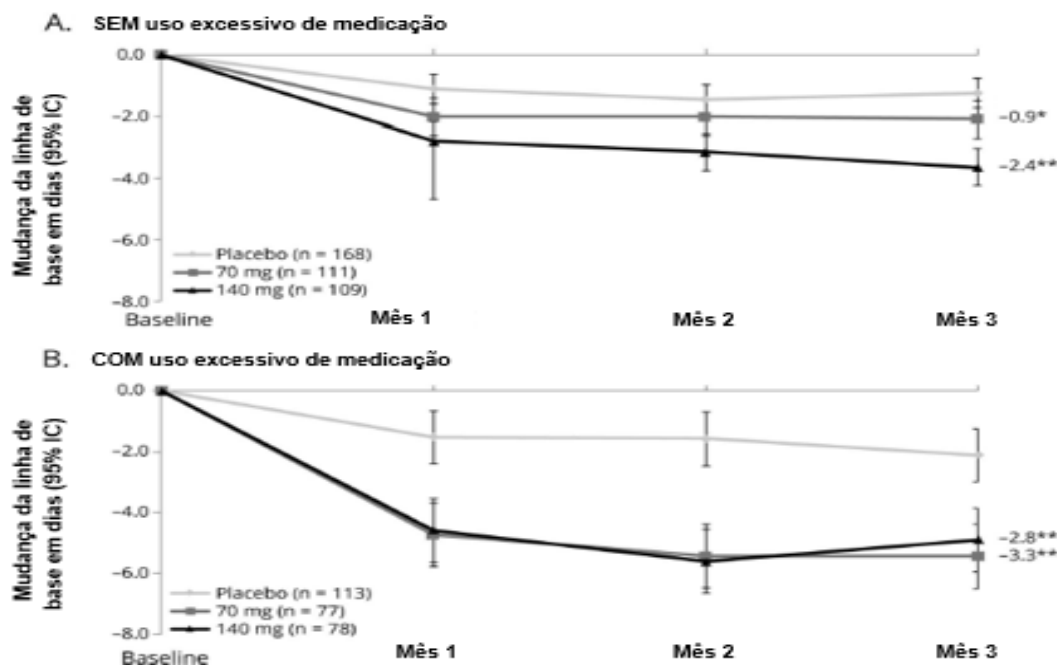
Fonte: Adaptada de Tepper et al., 2019.

Proporção de pacientes (C) sem e (D) com uso excessivo de medicação que alcançou redução  $\geq 50\%$  da linha de base no MMD entre pacientes com enxaqueca crônica que foram designados para receber placebo, erenumabe 70 mg ou erenumabe 140 mg todo mês.

A redução nos dias de uso de medicação específica para enxaqueca aguda foi maior nos grupos do erenumabe do que no grupo do placebo em ambos os subgrupos (com e sem uso excessivo de medicamentos). Comparado com a mudança média dos mínimos quadrados da linha de base nesse desfecho de  $-1,2$  ( $-1,7$  a  $-0,8$ ) dias para o grupo placebo sem uso excessivo de medicação, a mudança no desfecho foi de  $-2,1$  ( $-2,7$  a  $-1,5$ ) dias vs  $-3,6$  ( $-4,2$  a  $-3,0$ ) dias nos grupos do erenumabe 70 mg e 140 mg, respectivamente. As diferenças de tratamento foram  $-0,9$  ( $-1,6$  a  $-0,1$ ) para erenumabe



70 mg e -2,4 (-3,2 a -1,6) para erenumabe 140 mg. As respectivas mudanças no desfecho para o grupo de uso excessivo de medicamentos foram -2,1 (-3,0 a -1,2) vs -5,4 (-6,5 a -4,4) e -4,9 (-6,0 a -3,8) com diferenças de tratamento de -3,3 (-4,7 a -1,9) para erenumabe 70 mg e -2,8 (-4,2 a -1,4) para erenumabe 140 mg – Figura 20.



**Figura 20: Mudança da linha de base nos dias de uso de medicação específica para enxaqueca aguda ao longo do tempo.** Fonte; Adaptada de Tepper et al., 2019.

Mudanças médias mínimas dos quadrados da linha em dias de uso de medicação específica para enxaqueca aguda (A) em pacientes sem uso excessivo de medicação em pacientes (B) em pacientes com uso excessivo de medicação para enxaqueca crônica que foram designados para receber placebo, erenumabe 70 mg ou erenumabe 140 mg todos os meses. Erro barras representam 95% intervalo de confiança. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$  para erenumabe vs placebo.

Nos dois subgrupos, redução média (melhora) da linha de base no escore total de HIT-6 foi maior nos grupos do erenumabe comparado com o grupo placebo. Reduções da linha de base para o mês 3 nas pontuações totais do MIDAS foram maiores nos grupos do erenumabe em comparação com placebo. Em relação ao escore MSQ, no mês 3, as mudanças da linha de base foram maiores nos grupos do erenumabe em comparação com o placebo em cada domínio do MSQ para ambos os subgrupos de pacientes.

A frequência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de tratamento e entre os subgrupos com e sem uso excessivo de medicamentos. A maioria dos eventos adversos relatados foi leve ou moderada, sendo que os eventos mais frequentes relatados pelos pacientes tratados com erenumabe foram eritema no local



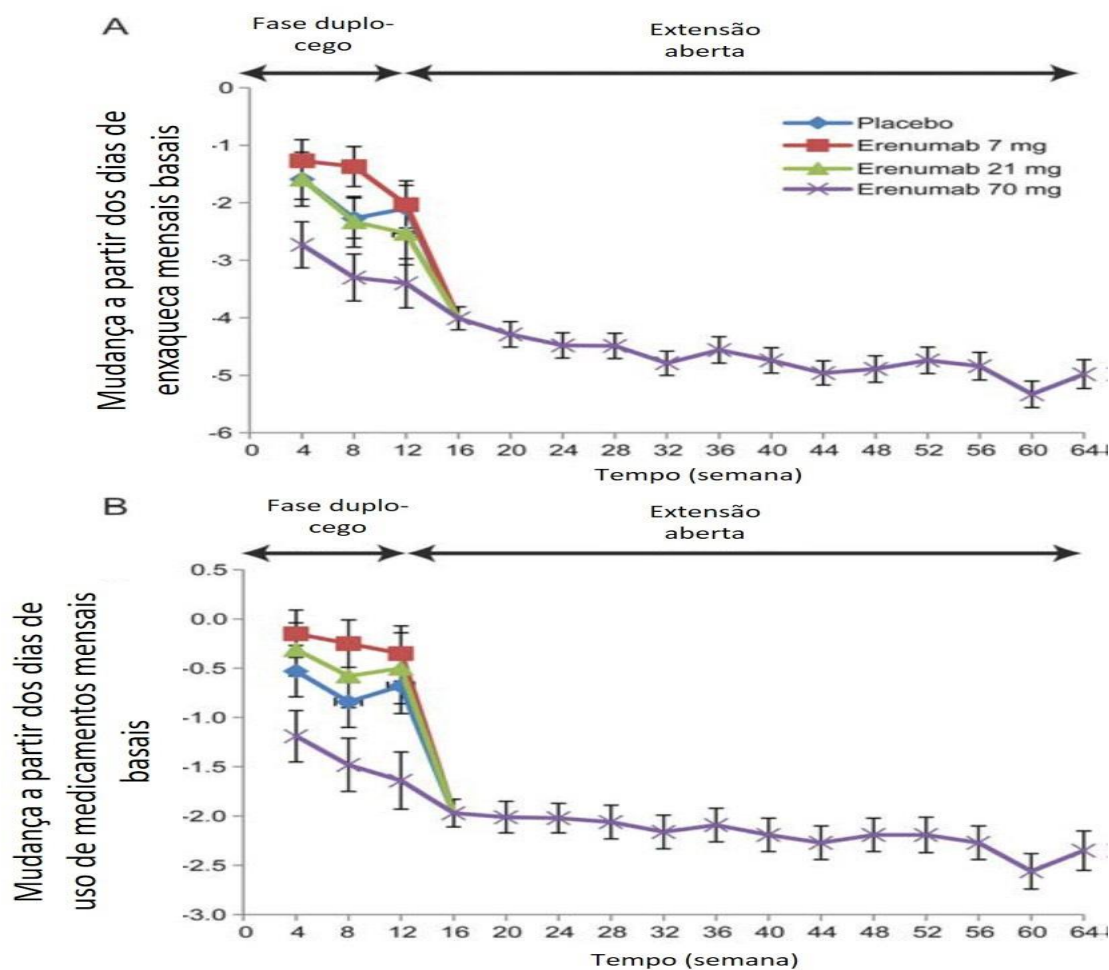
de injeção, espasmos musculares, enxaqueca, dor no local da injeção, constipação, tosse, dor orofaríngea, infecção das vias aéreas superiores, náusea e nasofaringite.

### **1.10 Resultados de eficácia e segurança dos demais estudos clínicos da revisão sistemática**

#### **1.10.1 Ashina et al., 2017**

Para os pacientes envolvidos no estudo de extensão aberto (OLE), a média de dias de enxaqueca mensais foi de 8,8 dias no *baseline* (antes do estudo duplo-cego), 6,3 na semana 12 (final do tratamento duplo-cego) e 3,7 na semana 64 (Figura 21A), representando uma redução de cinco dias de enxaqueca mensais. Depois da troca do placebo ou doses mais baixas de erenumabe (7 e 21 mg) para erenumabe 70 mg, na semana 12, do estudo principal, reduções mensais nos dias de enxaqueca foram observadas na semana 16, sendo este, o primeiro ponto de avaliação da eficácia do OLE.

Na semana 64, 184 (65%) dos pacientes haviam alcançado uma redução  $\geq 50\%$ , 119 (42%) atingiram uma redução  $\geq 75\%$ , e 73 (26%) atingiram uma redução de 100% nos dias de enxaqueca mensais. A média de dias mensais de uso de medicação específica para enxaqueca foi 4,3 na linha e base e 2,1 na semana 64 (Figura 21B), representando uma redução média de 2,4 dias mensais de uso de medicação específica para enxaqueca, na fase OLE do estudo. A mudança média da linha de base para a semana 64 em dias de dor de cabeça mensais com dor moderada / grave foi de -4,7 dias; em ataques de enxaqueca mensais foi -2,9 ataques; em horas acumuladas de dor da enxaqueca foi de -47,4 horas; e em horas acumuladas de dor de cabeça foi de -48,9 horas.



**Figura 21: Mudanças nos dias de enxaqueca mensais e uso de medicamentos específicos para enxaqueca.** Fonte: Adaptada de Ashina et al., 2017.

(A) A mudança média de dias mensais de enxaqueca a partir dos valores basais para pacientes envolvidos na fase duplo-cega do estudo recebendo placebo, erenumabe nas concentrações de 7, 21 e 70 mg e para pacientes recebendo 70 mg na extensão aberta do estudo. As barras representam o erro padrão. (B) A mudança média de dias mensais de uso de medicamentos específicos para enxaqueca a partir dos valores basais para pacientes na fase duplo-cega recebendo placebo, erenumabe 7mg, erenumabe 21mg e todos os pacientes recebendo erenumabe 70 mg. As barras representam o erro padrão.

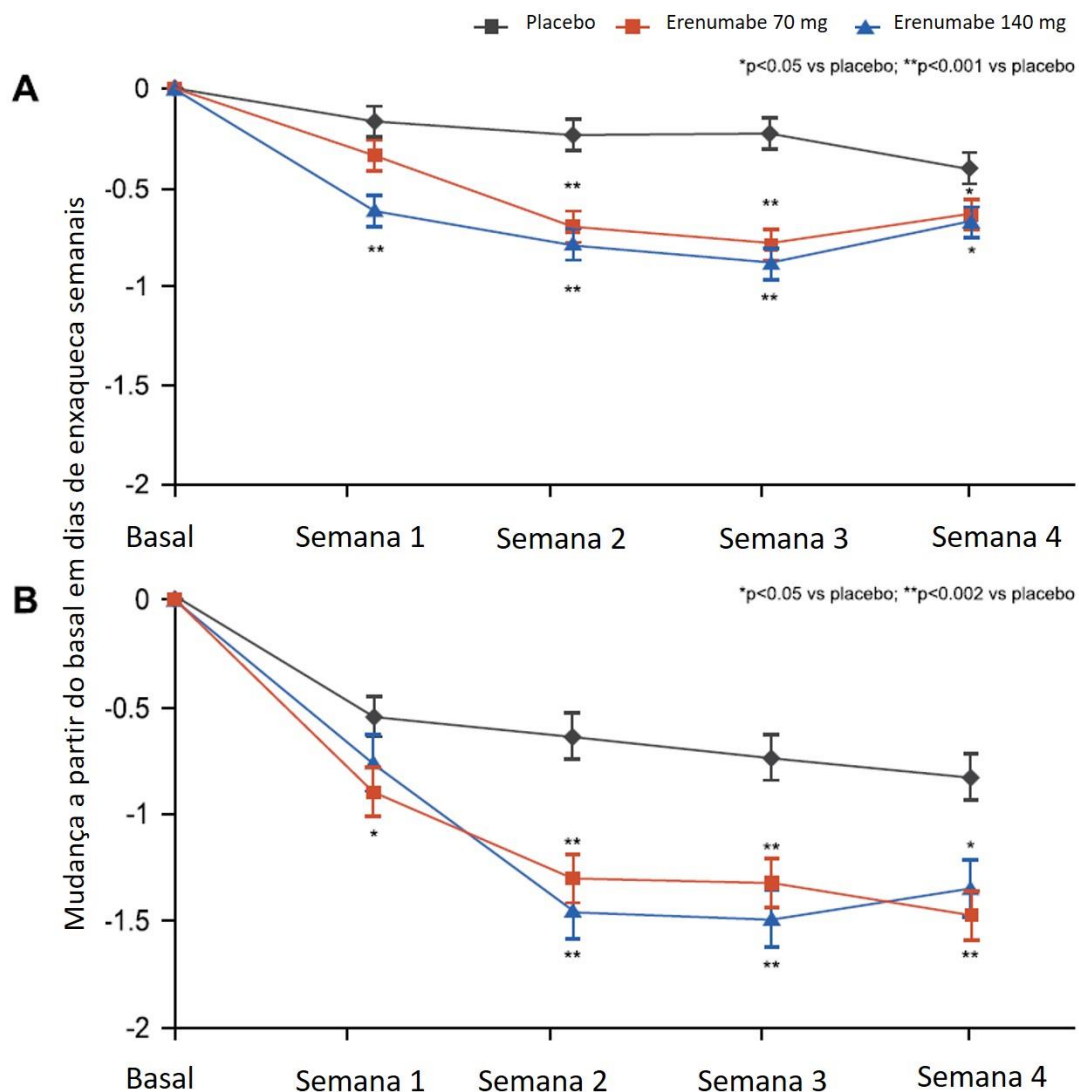
Nos resultados referentes à avaliação da qualidade de vida, a média no escore total HIT-6 foi de 60,2 no início do estudo e mantida (51,7) na semana 64, com 187 (64%) pacientes atingindo uma redução  $\geq 5$  pontos (mudança minimamente importante) na pontuação HIT-6. Também foram observadas melhorias nos escores MSQ-RFR, MSQ-RFP e MSQ-EF no início do tratamento, as quais foram mantidas na semana 64. Similarmente, o escore total do MIDAS, o presenteísmo e absenteísmo melhoraram desde a linha de base até a semana 64.

O perfil de segurança do erenumabe durante o estudo de extensão aberto (OLE) foi similar ao perfil de segurança observado na fase de tratamento duplo-cego, que em geral foi semelhante ao placebo.

### 1.10.2 Schwedt et al., 2018

O estudo é uma análise *post-hoc* dos dados obtidos nos estudos para enxaqueca episódica [Goadsby et al., 2018 – STRIVE] e enxaqueca crônica [Tepper et al., 2017-estudo 295]. O objetivo da análise *post-hoc* foi avaliar a eficácia nas primeiras 4 semanas após a administração subcutânea inicial de erenumabe 70 mg, erenumabe 140 mg ou placebo, utilizando uma abordagem abrangente com os dados de ambos os estudos, para avaliar a mudança a partir da linha de base no número de dias de enxaqueca semanal, redução  $\geq 50\%$  no número de dias de enxaqueca semanal e proporção de pacientes com enxaqueca avaliada diariamente.

O número de dias de enxaqueca semanal no início do estudo foi de  $2,1 \pm 0,6$  para enxaqueca episódica e  $4,5 \pm 1,2$  para enxaqueca crônica. No estudo que avaliou pacientes com enxaqueca episódica, o tratamento com erenumabe foi associado a reduções nominalmente significativas no número de dias de enxaqueca semanal comparado ao placebo, já na semana 1 até a semana 4: placebo (- 0,1 [- 0,3; 0,0]), erenumabe 70 mg (- 0,3 [- 0,5; - 0,2];  $p=0,130$ ) e erenumabe 140 mg (- 0,6 [- 0,7; - 0,4];  $p < 0,001$ ) para a semana 1; placebo (- 0,4 [- 0,5; - 0,2]), erenumabe 70 mg (- 0,6 [- 0,8; - 0,5];  $p=0,029$ ) e erenumabe 140 mg (- 0,6 [- 0,8; - 0,5];  $p=0,019$ ) na semana 4. Para pacientes com enxaqueca crônica, o erenumabe também foi associado a reduções nominalmente significativas no número de dias de enxaqueca semanal comparado ao placebo, na semana 1 com eficácia sustentada mantidas até a semana 4: placebo (- 0,5 [- 0,8; - 0,3]), erenumabe 70 mg (- 0,9 [- 1,2; - 0,7];  $p=0,047$ ) e erenumabe 140 mg (- 0,8 [- 1,1; - 0,5];  $p=0,18$ ) para a semana 1; placebo (- 0,8 [- 1,0; - 0,6]), erenumabe 70 mg (- 1,5 [- 1,7; - 1,2];  $p < 0,001$ ) e erenumabe 140 mg (- 1,4 [- 1,6; - 1,1];  $p=0,002$ ) na semana 4 (Figura 22).

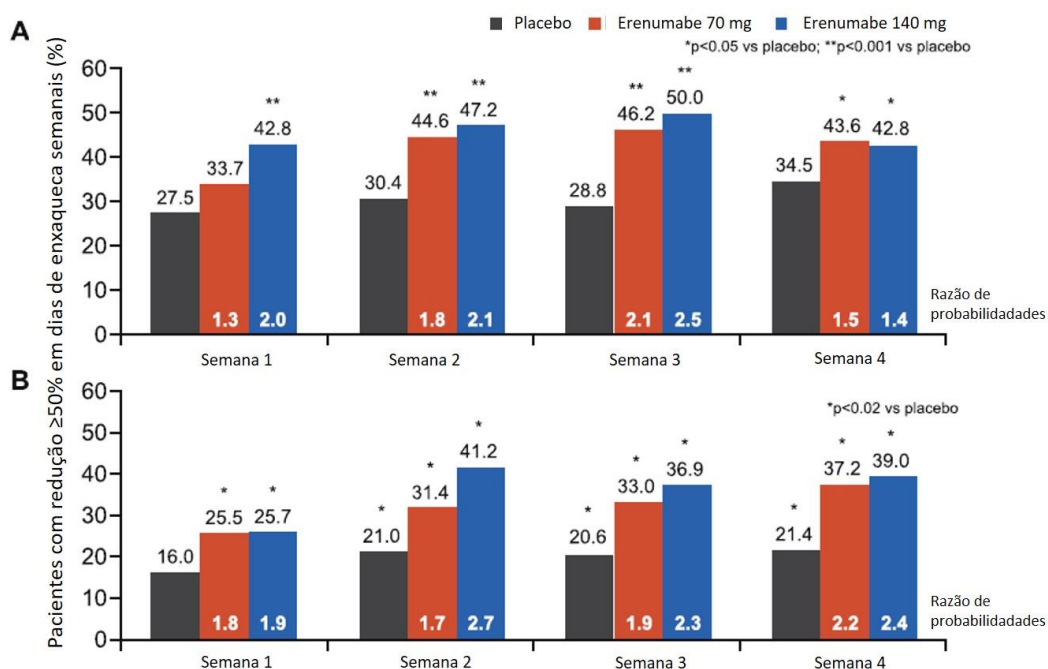


**Figura 22: Mudança a partir do baseline em dias de enxaqueca semanais durante o primeiro mês dos estudos: a) enxaqueca episódica, b) enxaqueca crônica.** Fonte: Adaptado de Schwedt et al., 2018

Em ambos os estudos, as chances dos pacientes alcançarem uma redução  $\geq 50\%$ , da linha de base, no número de dias de enxaqueca semanal foram maiores em pacientes que receberam erenumabe em comparação com aqueles que receberam placebo, logo na primeira semana, sendo sustentada até a semana 4. Para enxaqueca episódica o resultado do erenumabe *versus* placebo na semana 1 foi de: erenumabe 70 mg (1,3 [1,0; 1,9];  $p=0,097$ ) e erenumabe 140 mg (2,0 [1,4; 2,7];  $p < 0,001$ ); na semana 4 o resultado foi de: erenumabe 70 mg (1,5 [1,1; 2,0];  $p=0,020$ ) e erenumabe 140 mg (1,4 [1,0; 2,0];  $p = 0,033$ )

Para enxaqueca crônica o resultado do erenumabe *versus* placebo na semana 1 foi de: erenumabe 70 mg (1,8 [1,1; 2,8];  $p=0,011$ ) e erenumabe 140 mg (1,9 [1,2; 2,9];

p=0,009); na semana 4 o resultado foi de: erenumabe 70 mg (2,2 [1,5; 3,3]; p <0,001) e 140 mg (2,4 [1,6; 3,5]; p <0,001) (Figura 23).



**Figura 23: Proporção de pacientes com redução ≥50% a partir da linha de base em dias de enxaqueca semanais durante o primeiro mês dos estudos: a) enxaqueca episódica, b) enxaqueca crônica.** Fonte: Schwedt et al., 2018.

### 1.10.3 Vo et al., 2018

Uma revisão sistemática foi realizada com o objetivo de avaliar o risco-benefício do erenumabe em relação às outras terapias profiláticas aprovadas para o tratamento de pacientes adultos com enxaqueca episódica e crônica, utilizando os marcadores usuais nas tomadas de decisão clínicas: número necessário para tratar (*Number Needed to Treat* - NNT), número necessário para causar dano (*Number Needed to Harm* - NNH) e probabilidade de benefício vs. dano (*Likelihood of being helped or harmed* - LHH).

Um total de 146 artigos foram identificados nesse estudo e, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 11 artigos foram selecionados sendo, 6 estudos selecionados para as análises de pacientes com enxaqueca crônica e 5 estudos para as análises de pacientes com enxaqueca episódica. Foram considerados como comparadores os betabloqueadores, topiramato, amitriptilina e toxina botulínica tipo A, pois são medicamentos aprovados como medicamentos profiláticos para enxaqueca na Europa. A maioria dos estudos selecionados apresentou o desfecho de redução ≥ 50%

nos dias mensais de enxaqueca, porém quando este resultado não estava disponível foi utilizado o desfecho referente à redução  $\geq 50\%$  nos dias mensais de dor de cabeça ou a frequência da enxaqueca. Em termos de tolerabilidade, todos os estudos relataram as informações sobre a descontinuidade do tratamento devido a eventos adversos.

Todos os tratamentos profiláticos para enxaqueca episódica apresentaram maior eficácia em comparação com placebo. As taxas de descontinuidade devido aos eventos adversos nos estudos do topiramato 100mg e propranolol 160mg foram o dobro daquelas observados com o placebo, enquanto o erenumabe 70mg e 140mg apresentaram descontinuidades semelhantes ou menores que o placebo, devido aos eventos adversos. A Tabela 11 mostra NNTs comparáveis para os três medicamentos na enxaqueca episódica. Para NNHs, as diferenças observadas entre os tratamentos foram maiores, com maior número para erenumabe indicando melhor tolerabilidade. Os baixos NNTs e maiores NNHs obtidos nos estudos do erenumabe produziram medidas favoráveis do risco-benefício relativo, com LHHs pelo menos 10 vezes maior do que os LHHs observados para o topiramato 100mg e propranolol 160mg. Um LHH de 167 para o erenumabe significa que, se os pacientes com enxaqueca episódica fossem tratados com erenumabe ao invés de placebo, os pacientes seriam 167 vezes mais propensos em apresentar uma resposta de 50% do que descontinuar o tratamento devido a eventos adversos.

**Tabela 11. NNT, NNH e LHH para tratamentos profiláticos para enxaqueca episódica.**

	<b>Erenumabe 70mg</b>	<b>Erenumabe 140mg</b>	<b>Topiramato 100mg</b>	<b>Propranolol 160mg</b>
Fonte	NCT 02456740	NCT 02456740	Bussone, 2005	Diener, 2004
NNT $\geq 50\%$ RR (95% IC)	6 (5; 10)	6 (4; 9)	5 (4; 6)	5 (4; 10)
NNH % D/C devido EA (95% IC)	1.000* (NE)	1.000* (NE)	8 (6; 13)	11 (6; 72)
LHH NNH/NNT (95% IC)	167 (7; 269)	167 (9; 299)	2 (1; 3)	2 (1; 15)

Fonte: Adaptada de Vo et al., 2018.

\*Taxa de descontinuação (D/C) do erenumabe foi menor que o placebo, resultando em uma redução negativa do risco absoluto. Imputação conservadora de 0,1%, diferença absoluta foi usada para calcular o NNH de erenumabe (caso contrário, não avaliável). EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança; D/C: descontinuação; LHH: probabilidade de benefício vs. dano; NE: não estimável (IC de diferença de risco se sobrepõe a zero); NNH: número necessário para causar dano; NNT: número necessário para tratar; 50% RR: taxa de respondedor 50.

Todos os tratamentos profiláticos para enxaqueca crônica apresentaram maior eficácia e mais descontinuações devido aos eventos adversos do que o placebo, com

exceção do erenumabe 70 mg, em que pelo menos descontinuações foram observadas versus o grupo placebo. Os NNTs para o erenumabe em enxaqueca crônica apontaram para um maior benefício, pois estes foram numericamente inferiores do que aqueles do topiramato e toxina botulínica A - Tabela 12. Por outro lado, o NNHs do erenumabe foram 10 a 70 vezes maiores que aqueles obtidos para os outros dois tratamentos, o que indica melhor tolerabilidade. O perfil favorável de risco-benefício do erenumabe também foi observado na enxaqueca crônica com LHHs (9 a 80 vezes maior) em relação aos LHHs para topiramato 100 mg e toxina botulínica A.

**Tabela 12. NNT, NNH e LHH para tratamentos profiláticos para enxaqueca crônica.**

	<b>Erenumabe 70mg</b>	<b>Erenumabe 140mg</b>	<b>Topiramato 100mg</b>	<b>Topiramato 100mg</b>	<b>Toxina botulínica A</b>
Fonte	NCT 02066415	NCT 02066415	Silberstein, 2007; Silberstein, 2009	Diener, 2007	Dodick, 2010
NNT ≥50% RR (95% IC)	7 (5; 13)	6 (4; 12)	13 (NE)	4 (3; 10)	9 (6; 15)
NNH % D/C devido EA (95% IC)	1.000* (NE)	250 (NE)	21 (NE)	13 (NE)	39 (23; 100)
LHH NNH/NNT (95% IC)	143 (14; 289)	42 (5; 302)	2 (0; 113)	3 (1; 365)	4 (2; 11)

Fonte: Adaptada de Vo et al., 2018.

\*Taxa de descontinuação (D/C) do erenumabe foi menor que o placebo, resultando em uma redução negativa do risco absoluto. Imputação conservadora de 0,1%, diferença absoluta foi usada para calcular o NNH de erenumabe (caso contrário, não avaliável). EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança; D/C: descontinuação; LHH: probabilidade de benefício vs. dano; NE: não estimável (IC de diferença de risco se sobrepõe a zero); NNH: número necessário para causar dano; NNT: número necessário para tratar; 50% RR: taxa de respondedor 50%.

### 1.11 Discussão dos resultados dos estudos clínicos

A revisão sistemática da literatura teve como objetivo buscar evidências científicas que respondessem se o uso de erenumabe é eficaz e seguro no tratamento profilático de pacientes com enxaqueca. Dentre os 12 estudos selecionados, 4 ensaios clínicos são considerados evidências principais para avaliação da eficácia clínica do erenumabe na profilaxia da enxaqueca: Estudo 295 [Tepper et al, 2017] que teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança do erenumabe 70 mg e 140 mg em pacientes com enxaqueca crônica; STRIVE [Goadsby et al., 2017] cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do erenumabe 70 mg e 140 mg, na prevenção da enxaqueca, em pacientes com enxaqueca episódica; ARISE [Dodick et al, 2018] que teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança do erenumabe 70 mg, na prevenção da enxaqueca em



pacientes com enxaqueca episódica e o LIBERTY [Reuter et al, 2018] cujo objetivo principal foi avaliar a eficácia e segurança do erenumabe 140 mg em pacientes com enxaqueca episódica que não apresentaram sucesso em 2 a 4 tratamentos anteriores.

Três estudos selecionados foram estudos de análise de subgrupos dos principais estudos mencionados acima: Ashina et al, (2018), refere-se a uma análise de subgrupos dos pacientes do Estudo 295 [Tepper et al, 2017], e avaliou a eficácia e segurança do erenumabe 70 mg e 140 mg, em subgrupos de pacientes que falharam a tratamentos anteriores e que não falharam a tratamentos anteriores; o estudo conduzido por Goadsby et al, (2019) refere-se a uma análise de subgrupos dos pacientes do STRIVE [Goadsby et al, 2017], e avaliou a eficácia e segurança do erenumabe 70 mg e 140 mg, em subgrupos de pacientes que falharam a tratamentos anteriores e que não falharam a tratamentos anteriores; e o estudo conduzido por Tepper et al (2019) refere-se a uma análise de subgrupos dos pacientes do Estudo 295 [Tepper et al, 2017], e avaliou a eficácia e segurança do erenumabe 70 mg e 140 mg, em subgrupos de pacientes com e sem uso excessivo de medicação.

Outros dois estudos selecionados reportaram especificamente os resultados reportados pelos pacientes em relação à qualidade de vida: Buse et al, (2018) que avaliou a eficácia do erenumabe em relação à qualidade de vida dos pacientes do STRIVE (Goadsby et al. 2017) e Lipton et al., (2019) que avaliou a eficácia do erenumabe em relação à qualidade de vida dos pacientes do Estudo 295 [Tepper et al, 2017].

O estudo conduzido por Ashina et al (2017) analisou a eficácia e segurança do erenumabe em pacientes inscritos em um ensaio clínico de 12 semanas, duplo-cego, controlado por placebo (NCT01952574) que continuaram em um estudo de extensão aberta (OLE) recebendo erenumabe 70 mg por até 5 anos (estudo em andamento). Esta análise interina pré-planejada, foi realizada após todos os participantes completarem o seguimento aberto de 1 ano de tratamento. Já o estudo conduzido por Schwedt et al (2018) é uma análise *post-hoc* dos estudos STRIVE e Estudo 295 que teve por objetivo avaliar a eficácia nas primeiras 4 semanas após a administração de erenumabe 70 mg ou 140 mg em pacientes com enxaqueca episódica e crônica.

A revisão sistemática conduzida por Vo et al. (2018) avaliou o perfil do risco-benefício do erenumabe em relação a outras terapias aprovadas como tratamento profilático da enxaqueca na maioria dos países europeus.

No estudo de Tepper et al (2017), os resultados demonstraram que o tratamento com erenumabe foi associado a reduções significativas nos dias de enxaqueca mensais



e dias de tratamento específicos para tratar enxaqueca aguda. O estudo de Lipton et al (2019) demonstrou que os pacientes tratados com erenumabe apresentaram melhora significativa nos escore HIT-6, MSQ, PROMIS e MIDAS, indicando que os pacientes tratados com erenumabe apresentam melhora significativa em várias medidas de qualidade de vida relacionada à saúde, nos efeitos sociais e na incapacidade devido à enxaqueca, bem como apresentam reduções significativas no absenteísmo e presenteísmo.

Em Goadsby et al (2017) os resultados demonstraram que o erenumabe reduziu significativamente os dias de enxaqueca mensais, comparado com o placebo, bem como diferenças significativas observadas a partir da semana 1, destacando o rápido início de ação do erenumabe. Além disso os resultados do desfecho MPFID fornecem evidência estatisticamente significativa de que o erenumabe reduz a média mensal do comprometimento físico e das atividades diárias em pacientes com enxaqueca. No estudo de Buse et al (2018) os pacientes tratados com erenumabe apresentaram melhora nos escore HIT-6, MIDAS e MSQ, em comparação com placebo, indicando uma melhora geral na qualidade de vida dos pacientes.

Os resultados do estudo ARISE [Dodick et al, 2018] demonstraram que, em comparação com o placebo, o tratamento com erenumabe foi associado com significativa redução dos dias de enxaqueca mensais e dias de tratamento específicos para tratar a enxaqueca aguda, bem como uma taxa de resposta  $\geq 50\%$  significativamente maior. O tratamento com erenumabe levou a uma redução significativamente maior do impacto da dor de cabeça na vida diária (medida pelo escore HIT-6) comparado ao placebo, bem como redução nos escores MSQ e MPFID, demonstrando que o tratamento com erenumabe conduz a melhorias em várias dimensões da qualidade de vida em pacientes com enxaqueca.

Os resultados do estudo LIBERTY [Reuter et al, 2018] demonstraram que uma proporção significativamente maior de pacientes atingiu uma redução  $\geq 50\%$  nos dias de enxaqueca mensais, no grupo do erenumabe 140 mg *versus* placebo, bem como uma redução significativa no número de dias de uso de medicação específica para enxaqueca aguda.

No estudo de Ashina et al (2018) foram observadas maiores reduções nos dias de enxaqueca mensais e nos dias de medicação específica para enxaqueca aguda mensal, nos grupos do erenumabe comparado com placebo, nos subgrupos que falharam a tratamentos anteriores. No geral, as diferenças de tratamento foram numericamente maiores em pacientes com  $\geq 1$  ou  $\geq 2$  falhas a tratamentos prévios do

que em pacientes sem falha a tratamento prévio, com maiores diferenças em pacientes que falharam  $\geq 2$  medicações anteriores. Em pacientes com falha a tratamento prévio, o erenumabe 140 mg mostrou consistentemente maior eficácia do que o erenumabe 70 mg em ambos os subgrupos ( $\geq 1$  ou  $\geq 2$  falhas de tratamento).

Em Goadsby et al (2019), ambas as doses de erenumabe resultaram em maior redução nos dias de enxaqueca mensais em todos os subgrupos. Em pacientes com falha a tratamento prévio, ambas doses de erenumabe foram consistentemente eficazes em ambos os subgrupos. Além disso, pacientes em tratamento com erenumabe atingiram melhores reduções  $\geq 50\%$  dos dias de enxaqueca mensais em todos os subgrupos, sendo que os pacientes com falha a tratamento anterior apresentaram maiores diferenças na proporção de redução  $\geq 50\%$ . Um resultado semelhante foi observado no desfecho redução  $\geq 75\%$  nos dias médios mensais de enxaqueca. O tratamento com erenumabe também reduziu a média mensal dos dias de medicação específica para enxaqueca, em comparação com placebo, em todos os subgrupos e maiores reduções foram observadas em pacientes tratados com erenumabe 140 mg e com  $\geq 1$  e  $\geq 2$  falhas a tratamentos anteriores *versus* pacientes sem falha a tratamentos anteriores.

Os resultados da análise de subgrupo de Tepper et al. (2019) demonstraram uma maior redução nos dias de enxaqueca mensais dias e nos dias de uso de medicação específica para enxaqueca aguda, nos grupos do erenumabe em ambos os subgrupos (com e sem uso excessivo de medicamentos). A porcentagem de pacientes que atingiram reduções  $\geq 50\%$  nos dias de enxaqueca mensais também foi maior nos grupos do erenumabe em ambos os subgrupos. Além disso, foram observadas maiores reduções no escore HIT-6, MIDAS e MSQ nos grupos do erenumabe em comparação com placebo.

No estudo conduzido por Ashina et al. (2017) os resultados de um ano demonstraram que os 65% dos pacientes alcançaram uma redução  $\geq 50\%$ , 42% atingiram uma redução  $\geq 75\%$ , e 26% atingiram uma redução de 100% nos dias de enxaqueca mensais, bem como apresentaram uma redução nos dias de uso de medicação específica para enxaqueca. Também foram observadas melhorias nos escores HIT-6, MSQ e MIDAS durante o seguimento de um ano do estudo.

O estudo da análise *post-hoc* de Schwedt et al. (2018) demonstrou que o tratamento com erenumabe foi associado a reduções nominalmente significativas no número de dias de enxaqueca semanal comparado ao placebo, já na semana 1 até a semana 4 em pacientes com enxaqueca episódica e crônica. As chances dos pacientes

alcançarem uma redução  $\geq 50\%$  no número de dias de enxaqueca semanal foram maiores em pacientes que receberam erenumabe em comparação com aqueles que receberam placebo, logo na primeira semana sendo sustentada até a semana 4, em pacientes com enxaqueca episódica e crônica.

O resultado da revisão sistemática conduzida por Vo et al. (2018) concluiu que todos os tratamentos profiláticos para enxaqueca episódica e crônica apresentaram maior eficácia em comparação com placebo. Os NNTs para o erenumabe em enxaqueca crônica apontaram para um maior benefício, pois estes foram numericamente inferiores do que aqueles do topiramato e toxina botulínica A; já para pacientes com enxaqueca episódica, os NNTs apresentaram resultados comparáveis para os três medicamentos. Para NNHs, as diferenças observadas entre os tratamentos foram maiores, com maior número para erenumabe indicando melhor tolerabilidade, tanto para pacientes com enxaqueca episódica quanto crônica, demonstrando um perfil favorável do risco-benefício, frente a frequência total da enxaqueca, em contraste com os outros tratamentos profiláticos.

Em relação ao perfil de segurança do erenumabe, observou-se que a grande maioria dos eventos adversos reportados pelos pacientes nos grupos de tratamento com erenumabe foram de gravidade leve ou moderada e um número muito baixo de pacientes experimentou eventos adversos grave. No estudo 295, apenas 1,1% (dois pacientes) e 3,2% (seis pacientes) experimentaram eventos adversos grave nos grupos do erenumabe 140 mg e 70 mg, respectivamente. Em STRIVE, a proporção de pacientes com evento adverso grave nos grupos do erenumabe 70 mg e 140 mg foi de 2,5% (oito pacientes) e 1,9% (seis pacientes), respectivamente, e três pacientes (1,1%) no grupo do erenumabe 70 mg no ARISE experimentaram um evento adverso grave. Da mesma forma, no estudo LIBERTY, 1,7% (dois pacientes) experimentou um evento adverso grave no grupo do erenumabe 140 mg.

Nos estudos STRIVE, ARISE, LIBERTY e Estudo 295, a proporção de pacientes que relataram eventos adversos foi semelhante no grupo do erenumabe e no grupo do placebo, demonstrando que o perfil de tolerabilidade do erenumabe é semelhante ao placebo. Estes resultados são apoiados pelos resultados do estudo *open label* [Ashina et al, 2017] de um ano, que demonstrou que o tratamento a longo prazo com o erenumabe não leva a um aumento de eventos adversos. Além disso, o erenumabe demonstrou perfis de segurança semelhantes, com baixo número de eventos adversos e descontinuação do tratamento em ambos os grupos. Os eventos adversos mais frequentes observados foram consistentes nos quatro estudos clínicos principais:

nasofaringite, náusea, fadiga, infecção do trato respiratório superior e artralgia, demonstrando o perfil de tolerabilidade confiável do erenumabe em pacientes com enxaqueca tanto episódica quanto crônica.

## 2 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi realizada uma busca por relatórios de recomendação para erenumabe no tratamento profilático da enxaqueca em pacientes adultos nos sítios eletrônicos de agências nacionais e internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS). O Quadro 3 resume as recomendações das principais agências de ATS no mundo.

**Quadro 3. Recomendações de órgãos de ATS com relação à incorporação de erenumabe no tratamento preventivo da enxaqueca.**

ATS; País	RECOMENDAÇÃO / OBSERVAÇÃO
<b>NICE; Reino Unido</b> <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/nddevelopment/gid-ta10302">https://www.nice.org.uk/guidance/nddevelopment/gid-ta10302</a> <b>[NICE, 2019]</b>	<p>Em decisão preliminar do NICE, publicado em documento de consulta avaliativa em 10 de janeiro de 2019, erenumabe não foi recomendado para reembolso para o tratamento de pacientes adultos que apresentam no mínimo 4 dias de enxaqueca ao mês.</p> <p>Devido ao alto número de contribuições durante período de consulta pública (10 a 31 de janeiro de 2019), o NICE decidiu adiar a reunião do comitê de 14 de fevereiro de 2019 para 16 de abril de 2019. A publicação da recomendação está prevista para 3 de julho de 2019.</p>
<b>CADTH; Canadá</b> <a href="https://www.cadth.ca/erenumab">https://www.cadth.ca/erenumab</a> <b>[CADTH, 2019]</b>	<p>O processo de avaliação de erenumabe se encontra na fase de consulta pública de pacientes (período: 4 de abril a 27 de maio de 2019).</p>
<b>SMC; Escócia</b> <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/erenumab-aimovig-full-submission-smc2134/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/erenumab-aimovig-full-submission-smc2134/</a> <b>[SMC, 2019]</b>	<p>Erenumabe foi recomendado positivamente para o tratamento profilático de enxaqueca para pacientes adultos com enxaqueca crônica e que falharam a no mínimo três tratamentos profiláticos prévios. O tratamento deve ser iniciado por profissionais médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da enxaqueca.</p> <p>O benefício clínico de estudos com pacientes de enxaqueca crônica e episódica foi considerado significativo na redução dos dias de enxaqueca ao mês comparado com placebo.</p>
<b>PBAC; Austrália</b> <a href="http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Erenumab-psd-july-2018">http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Erenumab-psd-july-2018</a> <b>[PBAC, 2018]</b>	<p>PBAC não recomendou a incorporação de erenumabe para o tratamento de enxaqueca crônica em pacientes que apresentaram resposta inadequada, intolerância ou contraindicação a pelo menos três medicamentos profiláticos para enxaqueca e que são <i>naïves</i> ao tratamento com toxina botulínica tipo A. A intervenção proposta foi erenumabe 140mg administrado na forma de duas injeções subcutâneas de 70mg a cada 4 semanas.</p> <p>O comitê concluiu que erenumabe demonstrou benefício clínico para uma ampla parcela da população australiana e que uma próxima submissão deveria estar alinhada com a população total dos estudos clínicos (enxaqueca episódica e crônica) e com a informação do produto para as doses de 70mg e 140mg.</p>

**AEMPS; Espanha**

<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1181293001>

**[AEMPS, 2019]**

A agência espanhola não avaliou erenumabe pois este ainda não se encontra em comercialização no país.

### 3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITÁRIOS - AEMPS. (2019). Centro de Información Online de Medicamentos y Productos Sanitarios. Detalle de registro: Aimovig 70mg solución inyectable em pluma precargada. Acessado em 29 de abril de 2019, de: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1181293001>.
- ASHINA, M., DODICK, D., GOADSBY, P. J., REUTER, U., SILBERSTEIN, S., ..., LENZ, R. A. (2017). Erenumab (AMG334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology*, 89:1237-43. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004391.
- ASHINA, M., TEPPER, S., BRANDES, J. L., REUTER, U., BOUDREAU, G., DOLEZIL, D., ..., MIKOL, D.D. (2018). Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 38(10):1611-21. DOI: 10.1177/0333102418788347.
- BUSE, D. C., LIPTON, R. B., HALLSTRÖM, Y., REUTER, U., TEPPER, S. J., ZHANG, F., ..., LENZ, R. A. (2018). Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. *Cephalalgia*, 38(10):1622-31. DOI: 10.1177/0333102418789072.
- CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH - CADTH. (2019). Erenumab [SR0578-000]. Common Drug Review. Acessado em 29 de abril de 2019, de: <https://www.cadth.ca/erenumab>.
- DODICK, D. W., ASHINA, M., BRANDES, J. L., KUDROW, D., LANTERI-MINET, M., OSIPOVA, V., ..., LENZ, R. A. (2018). ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*, 38(6):1026-37. DOI: 10.1177/0333102418759786.
- GOADSBY, P. J., PAEMELIERE, K., BROESSNER, G., BRANDES, J., KLATT, J., ZHANG, F., PICARD, H., LENZ, R. & MIKOL, D. D. (2019). Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in episodic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 0(0):1-10. DOI: 10.1177/0333102419835459.
- GOADSBY, P. J., REUTER, U., HALLSTRÖM, Y., BROESSNER, G., BONNER, J. H., ZHANG, F., ..., LENZ, R. A. (2017). A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *New England Journal of Medicine*, 377:2123-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1705848.
- LIPTON, R. B., TEPPER, S. J., REUTER, U., SILBERSTEIN, S., STEWART, W. F., NILSEN, J., ..., LENZ, R. (2019). Erenumab in chronic migraine: Patient-reported outcomes in randomized double-blind study. *Neurology*, 92:e1-e11. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007452.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - NICE. (2019). Erenumab por preventing migraine [ID1188]. Acessado em 29 de abril de 2019, de: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10302>.
- PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE – PBAC. (2018). July 2018 PBAC Meeting. Erenumab (Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd.). Acessado em 29 de abril de 2019, de: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Erenumab-psd-july-2018>.
- REUTER, U., GOADSBY, P. J., LANTERI-MINET, M., HOURS-ZESIGER, P., FERRARI, M. D. & KLATT, J. (2018). Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*, 392:2280-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32534-0.
- SCHWEDT, T., REUTER, U., TEPPER, S., ASHINA, M., KUDROW, D., BROESSNER, G., ..., MIKOL, D. (2018). Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *Journal of Headache and Pain*, 19:92. DOI: 10.1186/s10194-018-0923-6.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, 2015). Acessado em 19 outubro, 2017 de: <http://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>
- SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM - SMC. (2019). Erenumab (Aimovig) [SMC2134]. Full submission. Acessado em 29 de abril de 2019, de: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4317/erenumab-aimovig-final-march-2019-amended-030419-for-website.pdf>.
- TEPPER, S., ASHINA, M., REUTER, U., BRANDES, J. L., DOLEZIL, D., SILBERSTEIN, S., ..., LENZ, R. (2017). Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 16:425-34. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2.

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

VO, P., WEN, S., MARTEL, M. J., MITSIKOSTAS, D., REUTER, U. & KLATT, J. (2018). Benefit-risk assessment of erenumab and current migraine prophylactic treatments using the likelihood of being helped or harmed. *Cephalalgia*, 0(0):1-9. DOI: 10.1177/0333102418801579.