

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ULTOMIRIS (RAVULIZUMAB)

Terapêutica adjuvante à terapêutica padrão para o tratamento de doentes adultos com Miastenia Gravis generalizada (MGg) positivos para o anticorpo anti-recetor da acetilcolina (AChR)

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

07/04/2025

Ultomiris (ravulizumab)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO DO PEDIDO DE DESISTÊNCIA E RESPETIVO
ARQUIVAMENTO DO PROCESSO: 20/03/2025**

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): ravulizumab

Nome do medicamento: Ultomiris

Apresentação(ões):

1 unidade, 3 ml, concentrado para solução para perfusão, 300 mg/3 ml, nº registo 5819842

1 unidade, 11 ml, concentrado para solução para perfusão, 1100 mg/11 ml, nº registo 5819859

Titular da AIM: Alexion Europe SAS

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Não aplicável

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Ultomiris (ravulizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação *terapêutica adjuvante à terapêutica padrão para o tratamento de doentes adultos com Miastenia Gravis generalizada (MGg) positivos para o anticorpo anti-recetor da acetilcolina (AChR)*.

Face ao comparador rituximab, o medicamento ravulizumab não demonstrou valor terapêutico acrescentado.

Após a conclusão da fase de avaliação farmacoterapêutica, o titular de autorização de mercado solicitou a desistência do pedido de avaliação prévia, que foi deferido nos termos da Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Não aplicável.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Miastenia Gravis (MG) é uma doença neuromuscular autoimune crónica mediada por autoanticorpos contra a junção neuromuscular dos músculos esqueléticos. A ligação de anticorpos específicos aos receptores nicotínicos pós-sinápticos de acetilcolina (AChR) e/ou a outros componentes da junção neuromuscular resulta numa diminuição da transmissão neuromuscular pela inibição da transmissão do sinal dependente da acetilcolina (Dresser et al 2021; Lunemann et al 2021). Com a cronicidade ocorre também internalização e degradação acelerada dos AChR comprometendo a resposta terapêutica (Lunemann et al 2021). Apesar de rara, a MG está entre as doenças neuromusculares mais comuns, com uma prevalência e incidência variáveis, de 0.5 a 14.2 por cada 100.000 habitantes e 2.0 a 10.3 por 1.000.000 habitantes, respetivamente (Carr AS et al 2010; Salari et al 2021). Estima-se que haja entre 56.000 a 123.000 doentes com MG na Europa (Nel et al 2018). No único estudo epidemiológico sobre a MG em Portugal, na região norte, a prevalência estimada da doença foi de 11.17 por cada 100.000 habitantes, com maior representatividade em masculinos maiores de 65 anos (28.81 por cada por cada 100.000 habitantes) (Santos et al 2016). Com base no estudo de Santos et al, tendo em conta a população portuguesa (n=10.676.910 habitantes, Censos 2021) pode-se estimar que existam pelo menos aproximadamente 1193 pessoas com MG.

A principal manifestação da MG é a fadigabilidade muscular que interessa os músculos esqueléticos. A gravidade é variável, de sintomas ligeiros oculares para fraqueza muscular generalizada com sintomas bulbares e insuficiência respiratória acetilcolina (Dresser et al 2021; Lunemann et al 2021). A natureza crónica e o próprio tratamento da MG podem causar diminuição da qualidade de vida. A perspetiva de evolução por crises é geradora de ansiedade, particularmente nos doentes com MG refratária. Efetivamente, a qualidade de vida tende a sofrer um declínio em função da gravidade, em particular nos doentes com atingimento bulbar, estando documentada a associação entre sintomas como disfagia, disfonia, diplopia e fadiga com redução da participação na vida social e económica (Nagane et al 2017; Landfeldt et al 2020; Leonardi et al 2020).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O ravulizumab é um anticorpo monoclonal IgG2/4K que se liga especificamente à proteína C5 do complemento, inibindo assim a sua clivagem em C5a (a anafilatoxina pró-inflamatória) e em C5b (a subunidade de iniciação do complexo terminal do complemento [C5b-9]) e prevenindo a produção de C5b-9. O ravulizumab preserva os componentes iniciais da ativação do complemento que são essenciais para a opsonização de micro-organismos e para a depuração de complexos imunitários.

As principais opções terapêuticas médicas disponíveis são a corticoterapia, plasmaferese, imunoglobulina e o rituximab. Na MG generalizada o tratamento modificador do curso da doença tipicamente inclui corticoides em doses altas em combinação ou seguidos pela introdução de poupadores de corticosteróides como a azatioprina ou o micofenolato mofetil. O objectivo terapêutico é a redução sintomatológica e a preservação máxima da função (Narayanaswami et al 2021). No entanto, uma proporção significativa de doentes com MG permanece sintomática e ocasionalmente em risco de vida (Garzón-Orjuela et al 2021). Adicionalmente, os efeitos secundários associados às terapias imunossupressoras estão associados a uma perda significativa de qualidade de vida (Narayanaswami et al 2021).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de ravulizumab *“como terapêutica adjuvante à terapêutica padrão para o tratamento de doentes adultos com MGg positivos para o anticorpo anti-recetor da acetilcolina (AChR)”*.

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

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Adultos com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina, refratários à terapêutica padrão	Ravulizumab + Terapêutica padrão*	Rituximab

*A terapêutica padrão inclui corticoides em doses altas em combinação ou seguidos pela introdução de poupadores de corticosteróides como a azatioprina ou o micofenolato mofetil

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos encontram-se na Tabela 2. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Variação da incapacidade por escala validada	8	Crítica
Taxa de internamentos em cuidados intensivos	7	Crítica
Taxa de internamento hospitalar	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Mortalidade	9	Crítica
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítica
Abandono do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos graves	7	Crítica
Eventos adversos	5	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ravulizumab numa única população (adultos com miastenia gravis generalizada, com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina, refratários à terapêutica padrão), em que a intervenção era ravulizumab em combinação com terapêutica padrão, e os comparadores eram rituximab, ciclofosfamida e imunoglobulina.

O TAIM submeteu o CSR do estudo ALXN1210-MG-306 (CHAMPION) para suportar o benefício adicional de ravulizumab em combinação com terapêutica padrão, na população de adultos com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina, refratários à terapêutica padrão.

Ultomiris (ravulizumab)

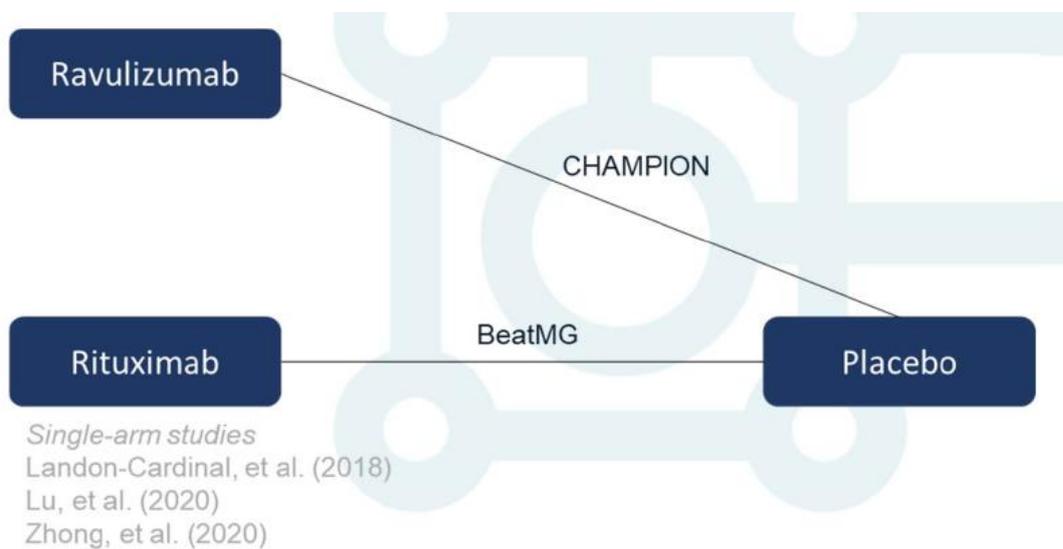
O ALXN1210-MG-306 (CHAMPION), foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de fase 3, que teve lugar em 85 centros de 13 países (Portugal participou com um centro), que incluiu 175 doentes adultos com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina, refratários à terapêutica padrão, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem ravulizumab (dose de carga no dia 1, seguido de dose de manutenção no dia 15, e depois a cada 8 semanas, de uma dose que variou em função do peso – ver RCM), em combinação com terapêutica padrão (n= 86), ou placebo e terapêutica padrão (n= 89), e avaliou a variação, entre o basal e a semana 26, na pontuação total na escala das atividades da vida diária, relacionada com a miastenia gravis (MG-ADL total score). Esta medida de resultado primária foi avaliada em todos os doentes aleatorizados, independentemente de terem ou não recebido terapêutica de resgate. Durante o estudo, receberam terapêutica de resgate, 9% dos doentes no grupo ravulizumab, e 16,0% dos doentes no grupo controlo. O estudo foi seguido de uma fase de extensão, que durou até 4 anos, em que todos os doentes receberam ravulizumab. O MG-ADL total score é um questionário, a ser preenchido pelo doente, que avalia 8 domínios (fala, mastigação, deglutição, respiração, incapacidade para lavar os dentes/pentear-se, incapacidade para se levantar de uma cadeira, visão dupla, ptose palpebral), pontuando cada domínio entre 0 (normal) e 3 (alterações mais graves), podendo as pontuações totais variarem entre 0 e 24, com as pontuações mais altas significando maior gravidade dos sintomas. A diferença mínima clinicamente significativa é de 2 pontos⁵. A variação na MG-ADL total score foi de -3,1 (IC95% -3,8 a -2,3) no grupo ravulizumab, e de -1,4 (IC95% -2,1 a -0,7) no grupo placebo (diferença entre grupos: -1,6; IC95% -2,6 a -0,7; p= 0,0009). A medida de resultado secundária principal, que foi ajustada para multiplicidade, foi a variação, entre o basal e a semana 26, na pontuação quantitativa da miastenia gravis para a gravidade da doença (Quantitative myasthenia gravis score for disease severity – QMG). O QMG é um questionário, a ser preenchido pelo médico, que inclui 13 itens, que quantifica a gravidade da doença, baseado na existência de disfunções estruturais ou funcionais do organismo. A pontuação varia entre 0 e 39, com pontuações mais altas indicando maior gravidade da doença. A diferença mínima clinicamente significativa é de 2 a 3 pontos. A variação na pontuação QMG, entre o basal e a semana 26, foi de -2,8 (ic95% -3,7 A -1,9) no grupo ravulizumab, e de -0,8 (IC95% -1,7 a 0,1) no grupo controlo (diferença entre grupos -2,0; IC95% -3,2 a -0,8; p= 0,0009), uma diferença com significado estatístico, mas de significado clínico incerto. Este estudo, isoladamente, foi considerado não relevante por não permitir avaliar o benefício adicional de ravulizumab em relação a rituximab, ciclofosfamida ou imunoglobulina.

O TAIM submeteu também uma revisão sistemática da literatura³ que procurou identificar estudos que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos na população de adultos com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina, tendo pesquisado os seguintes tratamentos: ravulizumab, eculizumab, efgartigimod, imunoglobulina, rituximab, plasmaferese, e tratamentos padrão; destes, dois eram tratamentos de interesse (ravulizumab e rituximab); um comparador de interesse (ciclofosfamida) não foi incluído na pesquisa. Foram identificadas 439 citações, das quais 89 foram avaliadas pelo texto completo.

Ultomiris (ravulizumab)

Após revisão, 5 estudos incluíam a população de interesse (miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina), e os comparadores de interesse: um estudo de ravulizumab (CHAMPION), e 4 estudos de rituximab (BeatMG; Landon-Cardinali et al; Lu et al; Zhong et al). Nenhum estudo incluía ciclofosfamida ou imunoglobulina. Dos 4 estudos de rituximab, apenas um estudo (BeatMG) era um estudo contra placebo, sendo os outros três estudos, estudos de braço único. Assim, a rede de evidência incluía apenas 2 estudos. A rede de evidência é apresentada na Figura 1.

Figura 1: Rede de evidência



O TAIM avaliou a exequibilidade de efetuar uma comparação indireta. Contudo, invocando diferenças nas características demográficas e clínicas das populações incluídas nos dois estudos, considerou que não era exequível utilizar meta-análise em rede para fazer as comparações de interesse. Considerou também que não era exequível utilizar uma MAIC ancorada para efetuar uma comparação indireta entre ravulizumab e rituximab por, alegadamente, poder conduzir a uma redução muito marcada no tamanho efetivo da amostra. Contudo, estas alegações não foram demonstradas. Salienta-se que as comparações indiretas (sobretudo nas redes em estrela em que não é possível avaliar consistência), apresentam sempre limitações que resultam de incluírem diferentes populações incluídas em estudos distintos. Cabe depois avaliar se essas limitações são aceitáveis, e permitem ainda assim efetuar inferências sobre o efeito do tratamento. Como regra geral, é preferível comparações indiretas não ajustadas.

Em resumo, não foi possível avaliar como é que ravulizumab se compara com rituximab, ciclofosfamida, ou imunoglobulina, por o TAIM não ter submetido nenhuma evidência que permitisse avaliar essas comparações.

Rituximab, um comparador adequado?

Discutiu-se depois a seleção dos comparadores inicialmente selecionados (rituximab, ciclofosfamida e imunoglobulina). Um comparador definido inicialmente na matriz de avaliação, pode ser considerado durante a avaliação como não adequado, se esse comparador cumprir, cumulativamente, os seguintes critérios: 1. ter-se revelado impossível efetuar a comparação com esse comparador; 2. a evidência sobre o benefício do comparador ser muito limitada; 3. o comparador ser considerado pelos especialistas médicos como pouco eficaz. Contudo, se é verdade que estes três critérios são cumpridos pelos dois últimos comparadores (ciclofosfamida e imunoglobulina), já o mesmo não é verdade em relação ao primeiro comparador (rituximab).

Para suportar o benefício de rituximab na população de adultos com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina refratários à terapêutica padrão, foram identificados dois estudos: 1- o estudo BeatMG, um estudo multicêntrico, realizado em 7 centros da Suécia, de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 52 doentes, conduzido na população de interesse; 2- o estudo RINOMAX, um estudo multicêntrico, realizado em 29 centros dos EUA, de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 47 doentes, conduzido na população de interesse. Assim, considera-se que rituximab não se enquadra nas situações em que a evidência sobre o benefício do comparador é considerada muito limitada. Deste modo, considerou-se que rituximab é um comparador adequado para esta avaliação, pelo que manteve este comparador, tendo eliminado da Tabela 1 os comparadores não adequados (ciclofosfamida e imunoglobulina).

Comparação indireta entre ravulizumab e rituximab

Em data posterior, apesar de considerar que o pressuposto de equilíbrio entre grupos de tratamento em relação a modificadores de efeito ser altamente improvável, o TAIM apresentou o resultado de uma comparação indireta entre ravulizumab (estudo CHAMPION) e rituximab (estudo BeatMG), utilizando o método de Bucher. Por este motivo, descreve-se aqui de forma resumida o estudo BeatMG, meramente a título informativo.

O estudo BeatMG², foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 16 centros dos EUA, de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 52 doentes adultos com idades entre 21 e 90 anos, com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem rituximab (dois ciclos de rituximab separados por 6 meses, cada ciclo incluindo uma administração de 375 mg/m² por semana, durante 4 semanas, por via endovenosa) (n= 25), ou placebo (n= 27), e avaliou o efeito poupador de corticoides, definido como a proporção de doentes atingindo uma redução de pelo menos 75% na dose diária de prednisona nas 4 semanas antes da semana 52, e com melhoria clínica ou sem agravamento significativo, quando comparado com as 4 semanas antes da

Ultomiris (ravulizumab)

aleatorização. O estudo tinha planeado um desenho de futilidade (não superioridade), que testou a hipótese nula de que os doentes tratados com rituximab atingiriam um aumento absoluto na frequência de respostas favoráveis de pelo menos 30% em relação aos doentes tratados com placebo. No caso de se observar futilidade, significaria uma baixa probabilidade de se encontrar uma resposta favorável num futuro estudo de eficácia, não suportando a exploração num estudo de fase 3. O estudo incluiu doentes com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina, medicados com uma dose estável de prednisona (≥ 15 mg/dia) nas 4 semanas anteriores ou prednisona e uma dose estável de imunossuppressores há pelo menos 6 meses (azatioprina, micofenolato de mofetil, ciclosporina, tacrolimus, metotrexato). Uma redução de pelo menos 75% na dose diária de prednisona foi atingida em 60% (15/25) dos doentes no grupo rituximab, e em 56% (15/25) dos doentes no grupo placebo (razão de chances 1,14; IC90% 0 a 2,4; $p = 0,03$) indicando futilidade. Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento na variação da gravidade da doença, avaliada pelo MGC e QMG ao longo das 52 semanas de estudo: a variação na pontuação MGC foi de -5,7 no grupo rituximab, e de -4,0 no grupo placebo; a variação do QMG foi de -4,0 no grupo rituximab, e de -1,7 no grupo placebo.

O TAIM apresentou depois o resultado de uma comparação indireta, utilizando o método de Bucher, entre ravulizumab e rituximab (estudos CHAMPION e BeatMG), que mostrou uma diferença média no MG-ADL de -1,04 (IC95% -3,21 a 1,12). Esta diferença, para além de não mostrar significado estatístico, não é interpretável por falta de informação relevante.

Não foi submetida nenhuma evidência que respondesse às perguntas de investigação incluídas na matriz de avaliação e, nomeadamente, que permitisse comparar ravulizumab com rituximab, na população de adultos com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina, refratários à terapêutica padrão.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de ravulizumab foi depois analisado para cada medida de resultado (Tabelas 3).

Tabela 3: Benefício adicional por medida de resultado (ravulizumab vs. rituximab)

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Variação da incapacidade por escala validada	8	Ravilizumab	Rituximab	Não provado	Não avaliado	Não claro
Taxa de internamentos em cuidados intensivos	7	Ravilizumab	Rituximab	Não provado	Não avaliado	Não claro
Taxa de internamento hospitalar	6	Ravilizumab	Rituximab	Não provado	Não avaliado	Não claro
Qualidade de vida	9	Ravilizumab	Rituximab	Não provado	Não avaliado	Não claro
Mortalidade	9	Ravilizumab	Rituximab	Não provado	Não avaliado	Não claro
Mortalidade por eventos adversos	9	Ravilizumab	Rituximab	Não provado	Não avaliado	Não claro
Abandono do tratamento por eventos adversos	8	Ravilizumab	Rituximab	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eventos adversos graves	7	Ravilizumab	Rituximab	Não provado	Não avaliado	Não claro
Eventos adversos	5	Ravilizumab	Rituximab	Não provado	Não avaliado	Não claro

7. Qualidade da evidência submetida

Não foi submetida nenhuma evidência que respondesse às perguntas de investigação incluídas na matriz de avaliação e, nomeadamente, que permitisse comparar ravulizumab com rituximab, na população de adultos com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina, refratários à terapêutica padrão.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Indicação

Foi avaliado o benefício adicional de ravulizumab “como terapêutica adjuvante à terapêutica padrão para o tratamento de doentes adultos com MGg positivos para o anticorpo anti-recetor da acetilcolina (AChR)”.

Matriz de avaliação

Os critérios de avaliação inicialmente definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ravulizumab numa única população (adultos com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina refratários à terapêutica padrão), em que a intervenção era ravulizumab em combinação com terapêutica padrão, e os comparadores eram rituximab, ciclofosfamida e imunoglobulina.

Evidência submetida

O TAIM submeteu o CSR do estudo ALXN1210-MG-306 (CHAMPION) para suportar o benefício adicional de ravulizumab em combinação com terapêutica padrão, na população de adultos com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina, refratários à terapêutica padrão.

O estudo ALXN1210-MG-306 (CHAMPION), foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de fase 3, que teve lugar em 85 centros de 13 países (Portugal participou com um centro), que incluiu 175 doentes adultos com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina, refratários à terapêutica padrão, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem ravulizumab (dose de carga no dia

Ultomiris (ravulizumab)

1, seguido de dose de manutenção no dia 15, e depois na cada 8 semanas, de uma dose que variou em função do peso – ver RCM), em combinação com terapêutica padrão (n= 86), ou placebo e terapêutica padrão (n= 89), e avaliou a variação, entre o basal e a semana 26, na pontuação total na escala das atividades da vida diária, relacionada com a miastenia gravis (MG-ADL total score). Esta medida de resultado primária foi avaliada em todos os doentes aleatorizados, independentemente de terem ou não recebido terapêutica de resgate. Durante o estudo, receberam terapêutica de resgate, 9% dos doentes no grupo ravulizumab, e 16,0% dos doentes no grupo controlo. O estudo foi seguido de uma fase de extensão, que durou até 4 anos, em que todos os doentes receberam ravulizumab. O MG-ADL total score é um questionário, a ser preenchido pelo doente, que avalia 8 domínios (fala, mastigação, deglutição, respiração, incapacidade para lavar os dentes/pentear-se, incapacidade para se levantar de uma cadeira, visão dupla, ptose palpebral), pontuando cada domínio entre 0 (normal) e 3 (alterações mais graves), podendo as pontuações totais variarem entre 0 e 24, com as pontuações mais altas significando maior gravidade dos sintomas. A diferença mínima clinicamente significativa é de 2 pontos. A variação na MG-ADL total score foi de -3,1 (IC95% -3,8 a -2,3) no grupo ravulizumab, e de -1,4 (IC95% -2,1 a -0,7) no grupo placebo (diferença entre grupos: -1,6; IC95% -2,6 a -0,7; p= 0,0009). Uma diferença com significado estatístico, mas de significado clínico incerto. A medida de resultado secundária principal, que foi ajustada para multiplicidade, foi a variação, entre o basal e a semana 26, na pontuação do questionário da miastenia gravis para a gravidade da doença (Quantitative myasthenia gravis score for disease severity – QMG). O QMG é um questionário, a ser preenchido pelo médico, que inclui 13 items, que quantifica a gravidade da doença, baseado na existência de disfunções estruturais ou funcionais do organismo. A pontuação varia entre 0 e 39, com pontuações mais altas indicando maior gravidade da doença. A diferença mínima clinicamente significativa é de 2 a 3 pontos. A variação na pontuação QMG, entre o basal e a semana 26, foi de -2,8 (IC95% -3,7 A -1,9) no grupo ravulizumab, e de -0,8 (IC95% -1,7 a 0,1) no grupo controlo (diferença entre grupos -2,0; IC95% -3,2 a -0,8; p= 0,0009), uma diferença com significado estatístico, mas de significado clínico incerto. Este estudo, isoladamente, foi considerado não relevante por não permitir avaliar o benefício adicional de ravulizumab em relação a rituximab, ciclofosfamida ou imunoglobulina.

O TAIM submeteu também uma revisão sistemática da literatura que procurou identificar estudos que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos na população de adultos com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina, tendo pesquisado os seguintes tratamentos: ravulizumab, eculizumab, efgartigimod, imunoglobulina, rituximab, plasmaferese, e tratamentos padrão; destes, dois eram tratamentos

Ultomiris (ravulizumab)

de interesse (ravulizumab e rituximab); um comparador de interesse (ciclofosfamida) não foi incluído na pesquisa. Foram identificadas 439 citações, das quais 89 foram avaliadas pelo texto completo. Após revisão, 5 estudos incluíam a população de interesse (miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina), e os comparadores de interesse: um estudo de ravulizumab (CHAMPION), e 4 estudos de rituximab (BeatMG; Landon-Cardinali et al; Lu et al; Zhong et al). Nenhum estudo incluía ciclofosfamida ou imunoglobulina. Dos 4 estudos de rituximab, apenas um estudo (BeatMG) era um estudo contra placebo, sendo os outros três estudos, estudos de braço único.

Contudo, o TAIM invocando diferenças nas características demográficas e clínicas das populações incluídas nos dois estudos, considerou que não era exequível utilizar meta-análise em rede para fazer as comparações de interesse. Considerou também que não era exequível utilizar uma MAIC ancorada para efetuar uma comparação indireta entre ravulizumab e rituximab por, alegadamente, poder conduzir a uma redução muito marcada no tamanho efetivo da amostra. Contudo, considera-se estas alegações não foram suficientemente demonstradas. Salienta-se que as comparações indiretas (sobretudo nas redes em estrela em que não é possível avaliar consistência), apresentam sempre limitações que resultam de incluírem diferentes populações incluídas em estudos distintos. Cabe depois avaliar se essas limitações são aceitáveis, e permitem ainda assim efetuar inferências sobre o efeito do tratamento. Como regra geral, é preferível comparações indiretas não ajustadas.

Rituximab, ciclofosfamida, e imunoglobulina são comparadores adequados?

Discutiu-se depois a seleção dos comparadores (rituximab, ciclofosfamida e imunoglobulina). Um comparador definido inicialmente na matriz de avaliação, pode ser considerado durante a avaliação como não adequado, se esse comparador cumprir, cumulativamente, os seguintes critérios: 1. ter-se revelado impossível efetuar a comparação com esse comparador; 2. a evidência sobre o benefício do comparador ser muito limitada; 3. o comparador ser considerado pelos especialistas médicos como pouco eficaz. Contudo, se é verdade que estes três critérios são cumpridos pelos dois últimos comparadores (ciclofosfamida e imunoglobulina), já o mesmo não é verdade em relação ao primeiro comparador (rituximab).

De facto, para suportar o benefício de rituximab na população de adultos com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina refratários à terapêutica padrão, foram identificados dois estudos: 1- o estudo BeatMG, um estudo multicêntrico, realizado em 7 centros da Suécia, de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação,

Ultomiris (ravulizumab)

controlado por placebo, que incluiu 52 doentes, conduzido na população de interesse; 2- o estudo RINOMAX, um estudo multicêntrico, realizado em 29 centros dos EUA, de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 47 doentes, conduzido na população de interesse.

Assim, considera-se que rituximab não se enquadra nas situações em que a evidência sobre o benefício do comparador é considerada muito limitada. Deste modo, considera-se que rituximab é um comparador adequado para esta avaliação, pelo que manteve este comparador, tendo eliminado os comparadores não adequados (ciclofosfamida e imunoglobulina).

O TAIM apresentou depois o resultado de uma comparação indireta, utilizando o método de Bucher, entre ravulizumab e rituximab (estudos CHAMPION e BeatMG), que mostrou uma diferença média no MG-ADL de -1,04 (IC95% -3,21 a 1,12). Esta diferença, para além de não ter significado estatístico, não é interpretável por falta de informação relevante.

9. Valor terapêutico acrescentado

Tabela 4: Resumo da avaliação global de benefício

Pergunta de investigação	População	Intervenção	Comparador	Valor Terapêutico Acrescentado	Magnitude do efeito do tratamento
1	Adultos com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina, refratários à terapêutica padrão	Ravulizumab	Rituximab	Não provado	NA

10. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de ravulizumab “como terapêutica adjuvante à terapêutica padrão para o tratamento de doentes adultos com MGg positivos para o anticorpo anti-recetor da acetilcolina (AChR)”.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ravulizumab em relação a rituximab. Contudo, considerou-se a utilidade do fármaco pelo que recomenda o seu financiamento à luz da legislação em vigor.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Não foi possível comparar ravulizumab com rituximab, na população de doentes adultos com miastenia gravis generalizada, positivos para o anticorpo anti-recetor da acetilcolina, refratários à terapêutica padrão, por o TAIM não ter submetido nenhum estudo que permitisse avaliar adequadamente essa comparação.

- Um estudo (CHAMPION) aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, controlado por placebo, que teve lugar em 85 centros de 13 países (Portugal participou com um centro), que incluiu 175 doentes adultos com miastenia gravis generalizada com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina refratários à terapêutica padrão, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem ravulizumab (dose de carga no dia 1, seguido de dose de manutenção no dia 15, e depois na cada 8 semanas, de uma dose que variou em função do peso – ver RCM), em combinação com terapêutica padrão (n= 86), ou placebo e terapêutica padrão (n= 89), mostrou que ravulizumab apresenta benefício adicional em relação ao comparador: a variação na pontuação do questionário da miastenia gravis para a gravidade da doença (Quantitative myasthenia gravis score for disease severity – QMG), entre o basal e a semana 26, foi de -2,8 (ic95% -3,7 a -1,9) no grupo ravulizumab, e de -0,8 (IC95% -1,7 a 0,1) no grupo controlo (diferença entre grupos -2,0; IC95% -3,2 a -0,8; p= 0,0009), uma diferença estatisticamente significativa.

11. Referências bibliográficas

- Clinical Study Report. Study ALXN1210-MG-306 (CHAMPION). A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of ravulizumab in complement-inhibitor-naïve adult patients with generalized myasthenia gravis. Version 1.0. 5 October 2021
- BROADSTREET. Therapeutic treatments for generalized myasthenia gravis (gMG): a systematic literature review. Version 1.0. 30 June 2022
- BROADSTREET. Feasibility assessment of indirect treatment comparison of ravulizumab vs. selected comparators in AChR+ myasthenia gravis. 28 June 2022
- Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM, Mg Composite, Mg-Qol15 Study Group. MG-ADL: still a relevant outcome measure. Muscle Nerve. 2011;44(5):727-731.
- Barohn RJ et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann N Y Acad Sci 1998; 841: 769-772