

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## BRIUMVI (UBLITUXIMAB)

*Tratamento de doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho aplicável ao presente procedimento por força do n.º 1 do artigo 60.º do Decreto-Lei n.º 118/2026, de 17 de junho (o pedido foi submetido pelo Titular de AIM antes de 1 de julho de 2026).

DATA DE PUBLICAÇÃO 07/08/2026

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 30/07/2026

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Ublituximab

**Nome do medicamento:** Briumvi

**Apresentação(ões):** 1 frasco para injetáveis contendo 6 ml de concentrado para solução para perfusão doseado a 25 mg/ml, registo n.º 5864053.

**Classificação quanto à dispensa:** MSRM restrita - Alínea a)

**Titular da AIM:** Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AS QUAIS FOI SOLICITADA AVALIAÇÃO:** Tratamento de doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas.

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Tratamento de doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas. Utilização restrita a doentes com resposta inadequada, perda de resposta ou que não sejam elegíveis para as alternativas mais custo efetivas (Interferão beta, Acetato de Glatirâmero, Fumarato de Dimetilo, Fingolimod e Ozanimod).

**RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Briumvi (ublituximab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Tratamento de doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas.*

Na subpopulação 1 (doentes *naïves*), foi demonstrado valor terapêutico acrescentado maior de ublituximab face a teriflunomida.

Na subpopulação 1 (doentes *naïves*), não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ublituximab em comparação com interferão beta, acetato de glatirâmero, dimetilfumarato, ocrelizumab, ofatumumab, ou ozanimod.

Na subpopulação 2 (doentes previamente tratados), não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ublituximab em comparação com natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, cladribina, alemtuzumab, ofatumumab, ozanimod, ou mitoxantrona.

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

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

**RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:** No seguimento da avaliação económica a utilização foi restrita a doentes com resposta inadequada, perda de resposta ou que não sejam elegíveis para as alternativas mais custo efetivas (Interferão beta, Acetato de Glatirâmero, Fumarato de Dimetilo, Fingolimod e Ozanimod).

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A esclerose múltipla é uma doença crónica autoimune, desmielinizante e degenerativa, sendo a sua etiologia desconhecida. É uma patologia que surge habitualmente na terceira década de vida, sendo mais frequente no sexo feminino. A desmielinização característica da doença modifica a capacidade funcional axonal, e a extensão da lesão está correlacionada com a gravidade da sintomatologia presente em cada doente (Sand *et al.*, 2013).

Estima-se que em Portugal a esclerose múltipla atinja cerca de 50 em cada 100.000 habitantes (Machado *et al.*, 2010).

A progressão da esclerose múltipla é tipicamente medida com recurso a uma escala de incapacidade, a EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). A dificuldade na marcha é a incapacidade mais proeminente com cerca de metade dos doentes requerendo bengala após 20 anos de doença. A maior parte dos doentes (80 a 90%) apresentam doença surto-remissão que é caracterizada por episódios de disfunção neurológica (surto) intercalados por períodos de recuperação completa ou parcial (remissão). À medida que a doença progride, a frequência, duração e gravidade dos surtos em geral aumenta, e a recuperação após cada surto é frequentemente menor, conduzindo à acumulação de incapacidades ao longo do tempo. Geralmente, ao fim de alguns anos após o episódio inicial, os doentes entram numa fase progressiva secundária em que os sintomas se agravam rapidamente sendo as remissões infrequentes e relativamente menores. Esta fase é conhecida por esclerose múltipla secundária progressiva.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O ublituximab é um anticorpo monoclonal quimérico direcionado seletivamente para células que expressam o CD20. O CD20 é um antigénio de superfície celular encontrado em células pré-B, células B maduras e de memória, mas não expresso em células estaminais linfóides e em células plasmáticas. A ligação do ublituximab ao CD20 induz a lise das células B CD20+, principalmente através de citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos e, em menor extensão, através da citotoxicidade dependente do complemento. Devido a um padrão de glicosilação específico da sua região Fc, o ublituximab apresenta uma afinidade acrescida com o FcγRIIIa (CD16) e citólise celular dependentes de anticorpos contras as células B.

A abordagem à terapêutica a doentes com formas recidivantes da esclerose múltipla deve ser dividida em duas formas: doentes não previamente tratados com tratamentos modificadores da doença e doentes previamente tratados com tratamentos modificadores da doença. Na primeira situação, existem múltiplas alternativas que podem ser contempladas, nomeadamente interferão beta-1a, interferão beta-1b, teriflunomida, dimetilfumarato, acetato de glatirâmero, ocrelizumab e ofatumumab. Na segunda situação, podem ser equacionadas como opções de tratamento natalizumab, fingolimod ou alemtuzumab (Rae-Grant *et al.*, 2018). Adicionalmente, são usadas na prática clínica ocrelizumab, cladribina, ofatumumab e mitoxantrona neste contexto (Samjoo *et al.*, 2023).

### 3.Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de ublituximab “para o tratamento de doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas”.

A Tabela 1 mostra as populações, a intervenção, e os comparadores selecionados para avaliação de ublituximab.

Tabela 1. População, intervenção e comparadores selecionados

|   | População                                                                                                                                                                                                     | Intervenção | Comparador                                                                                                                                      |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas não previamente tratados com tratamentos modificadores da doença (TMD). | Ublituximab | Interferão beta-1a<br>Interferão beta-1b<br>Teriflunomida<br>Dimetilfumarato<br>Acetato de glatirâmero<br>Ocrelizumab<br>Ofatumumab<br>Ozanimod |
| 2 | Doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas previamente tratados com tratamentos modificadores da doença (TMD).     | Ublituximab | Natalizumab<br>Fingolimod<br>Ocrelizumab<br>Cladribina<br>Alemtuzumab<br>Ofatumumab<br>Ozanimod<br>Mitoxantrona                                 |

Tabela 2. Termos de comparação

| Termos de comparação | Medicamento em avaliação | Ublituximab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                          | <p>Primeira e segunda doses: A primeira dose é administrada sob a forma de um perfusão intravenosa de 150 mg (primeira perfusão), seguida de uma perfusão intravenosa de 450 mg (segunda perfusão) 2 semanas mais tarde.</p> <p>As doses subsequentes são administradas sob a forma de uma única perfusão intravenosa de 450 mg a cada 24 semanas. A primeira dose subsequente de 450 mg deve ser administrada 24 semanas após a primeira perfusão. Deve ser mantido um intervalo mínimo de 5 meses entre cada dose de ublituximab.</p> |

| Medicamento comparador                                                                                                                                                                                                                                        | <p><b>Interferão beta-1a</b> - A dose recomendada é de 44 microgramas (12 M.U.I), três vezes por semana, por injeção subcutânea. Nos doentes que não podem tolerar a dose mais elevada, recomenda-se a administração de uma dose mais baixa de 22 microgramas (6 M.U.I), três vezes por semana.</p> <p><b>Interferão beta-1b</b> - A dose recomendada é de 250 microgramas (8,0 M.U.I), injetada por via subcutânea, em dias alternados. Os doentes devem iniciar com 62,5 microgramas (0,25 ml) por via subcutânea, em dias alternados, e aumentar lentamente para uma dose de 250 microgramas (1,0 ml) em dias alternados:</p> <table><tr><th>Dias</th><th>Dose</th><th>Volume</th></tr><tr><td>1, 3, 5</td><td>62,5 microgramas</td><td>0.25 ml</td></tr><tr><td>7, 9, 11</td><td>125 microgramas</td><td>0.5 ml</td></tr><tr><td>13, 15, 17</td><td>187.5 microgramas</td><td>0.75 ml</td></tr><tr><td>19, 21, 23 e seguintes</td><td>250 microgramas</td><td>1 ml</td></tr></table> | Dias              | Dose    | Volume | 1, 3, 5 | 62,5 microgramas | 0.25 ml | 7, 9, 11 | 125 microgramas | 0.5 ml | 13, 15, 17 | 187.5 microgramas | 0.75 ml | 19, 21, 23 e seguintes | 250 microgramas | 1 ml |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------|--------|---------|------------------|---------|----------|-----------------|--------|------------|-------------------|---------|------------------------|-----------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                               | Dias                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Dose              | Volume  |        |         |                  |         |          |                 |        |            |                   |         |                        |                 |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                               | 1, 3, 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 62,5 microgramas  | 0.25 ml |        |         |                  |         |          |                 |        |            |                   |         |                        |                 |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                               | 7, 9, 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 125 microgramas   | 0.5 ml  |        |         |                  |         |          |                 |        |            |                   |         |                        |                 |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                               | 13, 15, 17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 187.5 microgramas | 0.75 ml |        |         |                  |         |          |                 |        |            |                   |         |                        |                 |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                               | 19, 21, 23 e seguintes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 250 microgramas   | 1 ml    |        |         |                  |         |          |                 |        |            |                   |         |                        |                 |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><b>Teriflunomida</b> - A dose recomendada é de 14 mg 1 x/dia (via oral).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |         |        |         |                  |         |          |                 |        |            |                   |         |                        |                 |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><b>Dimetilfumarato</b> - A dose inicial é de 120 mg, duas vezes ao dia. Após 7 dias, a dose deve ser aumentada para a dose de manutenção recomendada de 240 mg, duas vezes ao dia (via oral).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |         |        |         |                  |         |          |                 |        |            |                   |         |                        |                 |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><b>Acetato de glatirâmero</b> - A dose recomendada é de 40 mg, administrada por injeção subcutânea, três vezes por semana, administrada por injeção subcutânea, ou 20 mg, uma vez por dia.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |         |        |         |                  |         |          |                 |        |            |                   |         |                        |                 |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><b>Ocrelizumab</b> - A dose inicial de 600 mg é administrada em duas perfusões intravenosas separadas; uma primeira perfusão de 300 mg, seguida de uma segunda perfusão de 300 mg, 2 semanas depois. As doses subsequentes são administradas numa única perfusão intravenosa de 600 mg a cada 6 meses. A primeira dose subsequente de 600 mg deve ser administrada seis meses após a primeira perfusão da dose inicial. Deve ser mantido um intervalo mínimo de 5 meses entre cada dose.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |         |        |         |                  |         |          |                 |        |            |                   |         |                        |                 |      |
| <p><b>Ofatumumab</b> - A dose recomendada é de 20 mg administrado por injeção subcutânea com administração inicial às semanas 0, 1 e 2, seguido de administração mensal subsequente, a partir da semana 4.</p>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |         |        |         |                  |         |          |                 |        |            |                   |         |                        |                 |      |
| <p><b>Ozanimod</b> - É necessário um regime inicial de aumento gradual da dose (via oral):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Dias 1 a 4: 0.23 mg 1x/dia;</li><li>– Dias 5 a 7: 0.46 mg 1x/dia;</li><li>– Dias 8 e seguintes: 0.92 mg/dia.</li></ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |         |        |         |                  |         |          |                 |        |            |                   |         |                        |                 |      |
| <p><b>Natalizumab</b></p>                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |         |        |         |                  |         |          |                 |        |            |                   |         |                        |                 |      |

- Concentrado para solução para perfusão - 300 mg administrado sob a forma de perfusão intravenosa, uma vez de 4 em 4 semanas.
- Solução injetável em seringa pré-cheia: A dose recomendada para administração subcutânea é de 300 mg de 4 em 4 semanas (duas seringas pré-cheias).

**Fingolimod** - A dose recomendada é de uma cápsula de 0,5 mg tomada, por via oral, uma vez por dia.

**Cladribina** - A dose cumulativa recomendada é de 3,5 mg/kg de peso corporal durante 2 anos, administrada como 1 ciclo de tratamento de 1,75 mg/kg por ano. Cada ciclo de tratamento consiste em 2 semanas de tratamento, uma no início do primeiro mês e outra no início do segundo mês do respetivo ano de tratamento. Cada semana de tratamento consiste em 4 ou 5 dias nos quais o doente recebe 10 mg ou 20 mg (um ou dois comprimidos) como dose única diária, em função do peso corporal:

| Intervalo peso (Kg) | Semana 1                | Semana 2                |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| 40 a < 50           | 40 mg (4 comprimidos)   | 40 mg (4 comprimidos)   |
| 50 a < 60           | 50 mg (5 comprimidos)   | 50 mg (5 comprimidos)   |
| 60 a < 70           | 60 mg (6 comprimidos)   | 60 mg (6 comprimidos)   |
| 70 a < 80           | 70 mg (7 comprimidos)   | 70 mg (7 comprimidos)   |
| 80 a < 90           | 80 mg (8 comprimidos)   | 70 mg (7 comprimidos)   |
| 90 a < 100          | 90 mg (9 comprimidos)   | 80 mg (8 comprimidos)   |
| 100 a < 110         | 100 mg (10 comprimidos) | 90 mg (9 comprimidos)   |
| 110 e superior      | 100 mg (10 comprimidos) | 100 mg (10 comprimidos) |

**Alemtuzumab** - A dose recomendada é de 12 mg/dia, administrada por perfusão intravenosa durante 2 ciclos de tratamento inicial e, se necessário, até 2 ciclos de tratamento adicionais:

- Primeiro ciclo de tratamento: 12 mg/dia durante 5 dias consecutivos (dose total de 60 mg);
- Segundo ciclo de tratamento: 12 mg/dia durante 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg, administrados 12 meses após o primeiro ciclo de tratamento).

Pode ser considerado, se necessário, até 2 ciclos de tratamento adicionais:

- Terceiro ou quarto ciclo: 12 mg / dia em 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg) administrados pelo menos 12 meses após o ciclo de tratamento anterior.

**Mitoxantrona** - A dose recomendada é geralmente 12 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal administrada como uma infusão intravenosa curta (aproximadamente 5 a 15 minutos) que pode ser repetida a cada 1-3 meses. A dose cumulativa máxima acumulada não deve exceder 72 mg/m<sup>2</sup>.

|                                             |                          |               |
|---------------------------------------------|--------------------------|---------------|
| Outros elementos a considerar na comparação | Medicamento em avaliação | Não aplicável |
|                                             | Medicamento comparador   | Não aplicável |

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidas encontram-se na Tabela 3. Foram classificadas estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3. Medidas de resultado e classificação da sua importância

| Medidas de avaliação             | Pontuação | Classificação da importância das medidas |
|----------------------------------|-----------|------------------------------------------|
| Mortalidade                      | 9         | Crítica                                  |
| Qualidade de vida                | 8         | Crítica                                  |
| Incapacidade por escala validada | 9         | Crítica                                  |
| Recidivas da doença              | 7         | Crítica                                  |
| Recidivas graves da doença       | 8         | Crítica                                  |
| Sintomas de esclerose múltipla   | 7         | Crítica                                  |
| Atividade por RM                 | 6         | Importante                               |
|                                  |           |                                          |
| Eventos adversos                 | 6         | Importante                               |

|                                                   |   |         |
|---------------------------------------------------|---|---------|
| Eventos adversos graves                           | 8 | Crítico |
| Descontinuação de tratamento por eventos adversos | 8 | Crítico |
| Mortalidade relacionada com o tratamento          | 9 | Crítico |

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura (28 de dezembro de 2023)<sup>1</sup>, para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos para a esclerose múltipla, recidivante, com doença ativa, com o objetivo de efetuar comparações entre os tratamentos de interesse.

O TAIM submeteu ainda o *Clinical Study Report* dos estudos TG1101-RMS301 (ULTIMATE I)<sup>2</sup> e TG1101-RMS302 (ULTIMATE II)<sup>3</sup> e uma comparação entre múltiplos tratamentos, entre ublituximab e comparadores de interesse, em adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla com doença ativa, utilizando uma meta-análise em rede.

### Estudos ULTIMATE I<sup>2</sup> e ULTIMATE II<sup>3</sup>

Os estudos ULTIMATE I e ULTIMATE II foram 2 estudos com desenho idêntico, multicêntricos, de fase 3, com a duração de 120 semanas, aleatorizados, em dupla ocultação, e dupla simulação, com controlo ativo, que incluíram 1.094 doentes adultos (549 doentes no ULTIMATE I e 545 doentes no ULTIMATE II), com esclerose múltipla recidivante, que foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem ublituximab, por via intravenosa, na dose de 150 mg no dia 1, seguido de 450 mg no dia 15, e depois 450 mg a cada 24 semanas (semanas 24, 48, e 72) [n= 564], ou teriflunomida, por via oral, na dose de 14 mg uma vez por dia (n= 546), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O TAIM conduziu uma análise de subgrupos avaliando o efeito do tratamento na população não previamente tratada e na população previamente tratada num conjunto de 6 medidas de resultado tendo, em geral, os resultados sido consistentes com os resultados na população global. Como estes

estudos foram incluídos na rede de evidência, e na meta análise em rede, esta análise, isoladamente, foi considerada não relevante para a presente avaliação.

### Comparação indireta entre ublituximab e comparadores, em adultos (meta-análise em rede)<sup>1</sup>

A comparação indireta (meta-análise em rede)<sup>1</sup> entre ublituximab e comparadores, incluiu quinze estudos: um estudo de natalizumab (AFFIRM), dois estudos de ofatumumab (ASCLEPIOS I e II), dois estudos de alemtuzumab (CARE-MS I e CARE-MS II), três estudos de 14 interferão beta 1a (IMPROVE, PRISMS, OWIMS), dois estudos de ocrelizumab (OPERA I e OPERA II), três estudos de teriflunomida (TEMPO, TENERE, TOWER), e dois estudos de ublituximab (ULTIMATE I e ULTIMATE II). Estes estudos incluíam doentes com esclerose múltipla *naïves* (subpopulação 1 da matriz de avaliação), e doentes com esclerose múltipla previamente tratados (subpopulação 2 da matriz de avaliação). Não é reportada uma análise de subgrupos. Por este motivo, a meta-análise em rede (global) foi considerada não relevante para esta avaliação.

Em data posterior, o TAIM submeteu uma meta-análise em rede, com uma análise de subgrupos, em doentes *naïves* e previamente experienciados, de modo a responder às questões colocadas na matriz de avaliação, que incluía quatro estudos (ULTIMATE I, ULTIMATE II, ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II). Estas análises permitiram comparar ublituximab com terifunomida e ofatumumab na população *naïve* (subpopulação 1), e ublituximab com ofatumumab na população previamente tratada (subpopulação 2). Esta análise foi considerada relevante para a presente avaliação.

## Descrição dos estudos

### Meta-análise<sup>1</sup> em rede comparando ublituximab com os regimes comparadores de interesse

#### Revisão sistemática da literatura

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura (RSL) tendo sido identificadas 12.228 citações, das quais 1.024 foram avaliadas pelo texto completo. Após revisão, 15 estudos incluídos em 235 citações eram potencialmente elegíveis para a meta-análise em rede: um estudo de natalizumab (AFFIRM), dois estudos de ofatumumab (ASCLEPIOS I e II), dois estudos de alemtuzumab (CARE-MS I e CARE-MS II), três estudos de interferão beta 1a (IMPROVE, PRISMS, OWIMS), dois estudos de ocrelizumab (OPERA I e

OPERA II), três estudos de teriflunomida (TEMSO, TENERE, TOWER), e dois estudos de ublituximab (ULTIMATE I e ULTIMATE II).

De acordo com o TAIM a RSL foi efetuada para responder à matriz de avaliação definida pelo NICE de Inglaterra, não existindo qualquer referência à matriz de avaliação do Infarmed. A RSL apenas pesquisou os seguintes comparadores: ofatumumab, alemtuzumab, teriflunomida, natalizumab, ocrelizumab, e interferão beta. Como consequência, não foram identificados estudos referentes a seis comparadores incluídos na matriz de avaliação portuguesa (dimetilfumarato, acetato de glatirâmero, ozanimod, fingolimod, cladribina e mitoxantrona).

O TAIM conduziu uma meta-análise em rede na população global dos estudos que incluiu doentes previamente tratados e doentes não previamente tratados, não tendo conduzido uma análise de subgrupos em doentes *naïves* e previamente experienciados, de modo a responder às questões colocadas na matriz de avaliação. A proporção de doentes que tinham recebido previamente TMDs variou entre 0 e 100%. Assim, foi considerado que a meta-análise em rede global não era relevante para esta avaliação.

O TAIM submeteu depois uma meta-análise em rede que incluiu análise de subgrupos, e que incluiu 4 estudos (ULTIMATE I e II; ASCLEPIUS I e II). Esta meta-análise foi considerada relevante para esta avaliação. Contudo, considerou-se que os critérios para seleção destes 4 estudos foram pouco transparentes.

Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos 4 estudos com as intervenções de interesse incluídos na rede de evidência (análise de subgrupos).

### Estudos ULTIMATE I<sup>2</sup> e ULTIMATE II<sup>3</sup>

Os estudos ULTIMATE I e ULTIMATE II foram 2 estudos com desenho idêntico, multicêntricos, de fase 3, com a duração de 120 semanas, aleatorizados, em dupla ocultação, e dupla simulação, com controlo ativo, que incluíram 1.094 doentes adultos (549 doentes no ULTIMATE I e 545 doentes no ULTIMATE II), com esclerose múltipla recidivante, que foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem ublituximab, por via intravenosa, na dose de 150 mg no dia 1, seguido de 450 mg no dia 15, e depois 450 mg a cada 24 semanas (semanas 24, 48, e 72) [n= 564], ou teriflunomida, por via oral, na dose de 14 mg uma vez por dia (n= 546), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

Os estudos tiveram uma duração de 120 semanas: 4 semanas de avaliação (*screening*), 96 semanas de tratamento, e 20 semanas de seguimento.

Os estudos incluíram doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla recidivante de acordo com os critérios revistos de McDonald (2010), com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, ou um episódio ou pelo menos uma lesão realçada pelo gadolínio no último ano, com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5, e com anomalias no cérebro consistente com esclerose múltipla por ressonância magnética.

Foram excluídos os doentes com o diagnóstico de esclerose múltipla progressiva primária, com uma duração de doença superior a 10 anos nos doentes com um EDSS  $\leq 2$ , com algum impedimento para a realização de ressonância magnética, ou com presença de outras doenças neurológicas que podem mimetizar a esclerose múltipla (incluindo, mas não restringido a neuromielite ótica, doença de *Lyme*, deficiência de vitamina B12 não tratada, neurosarcoidose, e doenças cerebrovasculares).

Foram também excluídos doentes com outros problemas de saúde, como doenças necessitando de corticosteroides sistémicos ou imunossuppressores, imunodeficiência primária ou secundária, insuficiência cardíaca congestiva (NYHA III ou IV), presença de infeções, história de leucoencefalopatia multifocal progressiva, neoplasias, história de abuso de álcool ou drogas nas 24 semanas anteriores, ou alterações da coagulação.

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem ublituximab, por via intravenosa, na dose de 150 mg no dia 1, seguido de 450 mg no dia 15, e depois 450 mg a cada 24 semanas (semanas 24, 48, e 72), (n= 564), ou teriflunomida, por via oral, na dose de 14 mg uma vez por dia (n= 546), durante 95 semanas, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da primeira aleatorização. Em cada grupo, os doentes receberam placebo subcutâneo ou endovenoso, como apropriado (*double-dummy*).

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

No estudo ULTIMATE I, os doentes foram aleatorizados entre 19 de setembro de 2017 e 6 de novembro de 2020. No estudo ULTIMATE II, os doentes foram aleatorizados entre 25 de agosto de 2017 e 12 de novembro de 2020. Os dois estudos tiveram o mesmo desenho de estudo.

Todos os doentes receberam uma pre-medicação com um anti-histamínico (difenidramina 50 mg), e corticóide (10 a 20 mg endovenoso de dexametasona), antes de cada infusão.

Ao longo do estudo, o investigador realizou as avaliações neurológicas, incluindo a *Multiple Sclerosis Functional Composite* (uma medida quantitativa composta, expressa como um *Z score*, de velocidade da marcha, coordenação motora dos membros superiores, e cognição). A evolução da incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) foi avaliada por pessoal treinado, não envolvido no tratamento dos participantes, estando ocultados os braços de tratamento. Foram também realizadas ressonâncias magnéticas ao longo do estudo. As ressonâncias magnéticas foram lidas centralmente por pessoas sem conhecimento dos braços a que os doentes estavam alocados.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de recidiva anualizada, definida por protocolo, aos 2 anos (96 semanas), definida como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, e não serem atribuíveis a fatores clínicos confundidores (por exemplo, febre, infeção, reações adversas a medicamentos) e serem imediatamente precedidos de uma situação neurológica estável ou a melhorar ao longo de pelo menos 30 dias. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos meio passo na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. A variação tinha de afetar o FSS selecionado (por exemplo, piramidal, ambulação, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo ou visual). A presença episódica de espasmos, disfunção sexual, fadiga, alterações do humor, ou incontinência ou urgência vesical ou intestinal não eram considerados suficientes para estabelecer a existência de recidiva.

A taxa de recidiva anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento.

O estudo foi conduzido em dupla ocultação, e tinha como objetivo primário determinar se o tratamento com ublituximab é superior a teriflunomida, em relação à medida de resultado taxa de recidiva definida por-protocolo no final de 2 anos (96 semanas), em doentes com esclerose múltipla recidivante.

Para cada um dos estudos, estimou-se que com uma aleatorização a 1:1, seriam necessários 220 doentes por braço de tratamento, para fornecer um poder de 80%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), para detetar uma diferença entre grupos em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, tendo por base uma diferença na taxa de surtos de 40%, e assumindo um drop out de 10%.

Não foi feito qualquer ajuste para multiplicidade, pelo que o efeito de tratamento nas medidas de resultado secundárias teve um carácter meramente exploratório.

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar modificada que incluiu todos os doentes aleatorizados, que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, e tinham disponíveis uma RMN basal e uma RMN subsequente.

As análises de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo.

A maioria dos doentes incluídos no estudo ULTIMATE I (59,8% no grupo ublituximab e 59,1% no grupo teriflunomida), e no estudo ULTIMATE II (51,8% no grupo ublituximab e 67,7% no grupo teriflunomida) eram doentes não previamente tratados. Os doentes previamente tratados receberam interferão, acetato de glatirâmero, laquinimod, dimetilfumarato ou fingolimod.

A maioria dos doentes incluídos no estudo ULTIMATE I (97,4% no grupo ublituximab e 98,5% no grupo teriflunomida), e no estudo ULTIMATE II (98,5% no grupo ublituximab e 98,2% no grupo teriflunomida) eram doentes com esclerose múltipla surto-remissão.

No estudo ULTIMATE I, a comparação entre ublituximab e teriflunomida, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico, favorecendo ublituximab (razão de riscos 0,41; IC95% 0,27 a 0,62;  $p < 0,002$ ).

No resultado agrupado dos estudos ULTIMATE I e ULTIMATE II, a comparação entre ublituximab e teriflunomida, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (razão de riscos 0,84; IC95% 0,50 a 1,40,  $p$  nominal= 0,51).

No resultado agrupado dos estudos ULTIMATE I e ULTIMATE II, a comparação entre ublituximab e teriflunomida, em relação à medida de resultado sem evidência de atividade da doença (*no evidence of disease activity* – NEDA) avaliada entre a semana 24 e a semana 96, não mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (razão de chances 0,84; IC95% 0,50 a 1,40).

No estudo ULTIMATE I, a comparação entre ublituximab e teriflunomida, em relação à medida de resultado sem evidência de atividade da doença (*no evidence of disease activity* – NEDA) avaliada entre a semana 24 e a semana 96, mostrou uma diferença com significado estatístico, favorecendo ublituximab (razão de chances 5,44; IC95% 3,54 a 8,38;  $p$  nominal

O TAIM conduziu uma análise de subgrupos avaliando o efeito do tratamento na população não previamente tratada e na população previamente tratada num conjunto de 6 medidas de resultado tendo, em geral, os resultados sido consistentes com os resultados na população global (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados nas populações *naïve* e previamente tratada

| Indicadores                                                                                                                            | Subpopulação                       | Ublituximab<br>(n=543) | Teriflunomida<br>(n=546) | Razão de taxas (IC<br>95%)<br>(ublituximab/<br>teriflunomida) | Taxa de risco<br>(IC 95%)            | Valor-p                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Taxa anual de<br>recidivas                                                                                                             | Doentes<br><i>naïve</i>            | 0,081<br>(n=345)       | 0,188<br>(n=377)         | 0,433<br>(0,290; 0,647)                                       | NA                                   | <0,0001                          |
|                                                                                                                                        | Doentes<br>tratados<br>previamente | 0,088<br>(n=198)       | 0,178<br>(n=169)         | 0,493<br>(0,310; 0,785)                                       | NA                                   | 0,0029                           |
| Lesões T1<br>realçadas por Gd                                                                                                          | Doentes<br><i>naïve</i>            | 0,031<br>(n=340)       | 0,791<br>(n=372)         | 0,039<br>(0,020; 0,075)                                       | NA                                   | <0,0001                          |
|                                                                                                                                        | Doentes<br>tratados<br>previamente | 0,040<br>(n=197)       | 0,965<br>(n=165)         | 0,041<br>(0,022; 0,079)                                       | NA                                   | <0,0001                          |
| Novas lesões T2<br>e/ou<br>aumentadas                                                                                                  | Doentes<br><i>naïve</i>            | 0,390<br>(n=340)       | 4,144<br>(n=372)         | 0,094<br>(0,069; 0,128)                                       | NA                                   | <0,0001                          |
|                                                                                                                                        | Doentes<br>tratados<br>previamente | 0,492<br>(n=197)       | 5,178<br>(n=165)         | 0,095<br>(0,063; 0,143)                                       | NA                                   | <0,0001                          |
| Tempo até<br>melhoria da<br>incapacidade<br>confirmada há,<br>pelo menos, 12<br>semanas                                                | Doentes<br><i>naïve</i>            | 0,112<br>(n=345)       | 0,055<br>(n=377)         | NA                                                            | 2,031<br>(1,174; 3,513) <sup>†</sup> | 0,0095 <sup>‡</sup>              |
|                                                                                                                                        | Doentes<br>tratados<br>previamente | 0,147<br>(n=198)       | 0,081<br>(n=169)         | NA                                                            | 2,582<br>(1,259; 5,296) <sup>†</sup> | 0,0076 <sup>‡</sup>              |
| Proporção de<br>doentes sem<br>nenhuma<br>evidência de<br>atividade da<br>doença (NEDA)<br>da semana 24 à<br>semana 96                 | Doentes<br><i>naïve</i>            | 82,7%<br>(268/342)     | 23,1%<br>(81/350)        | NA                                                            | NA                                   | <0,0001<br>(melhoria<br>de 3,6x) |
|                                                                                                                                        | Doentes<br>tratados<br>previamente | 81,1%<br>(150/185)     | 21,1%<br>(34/161)        | NA                                                            | NA                                   | <0,0001<br>(melhoria<br>de 3,8x) |
| Alteração na<br>pontuação do<br>Composto<br>Funcional de<br>Esclerose<br>Múltipla (MSFC)<br>desde a <i>baseline</i><br>até à semana 96 | Doentes<br><i>naïve</i>            | 0,531<br>(n=345)       | 0,280<br>(n=377)         | NA                                                            | NA                                   | (melhoria<br>de 89,9%)           |
|                                                                                                                                        | Doentes<br>tratados<br>previamente | 0,410<br>(n=198)       | 0,248<br>(n=169)         | NA                                                            | NA                                   | (melhoria<br>de 65,4%)           |

Gd: Gadolínio; IC 95%: Intervalo de confiança a 95%.

<sup>†</sup> Hazard ratio estimado utilizando o modelo de regressão de Cox com o grupo de tratamento como covariável. Fatores de estratificação incluíram região, EDSS baseline.

<sup>‡</sup> Estimado pelo método de Kaplan-Meier. Fatores de estratificação incluíram região, EDSS baseline.

## Estudos ASCLEPIOS I e II

Os estudos ASCLEPIOS I e II foram dois estudos com um desenho semelhante, de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, *double-dummy*, que incluíram 1.882 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão ou um curso progressivo secundário com atividade da doença, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ofatumumab por via subcutânea, na dose de 20 mg cada 4 semanas (após uma dose de carga de 20 mg nos dias 1, 7, e 14), [n=946], ou teriflunomida oral (n=936), na dose de 14 mg por dia, e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2010), com um curso surto-remissão ou um curso progressivo secundário com atividade da doença, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, ou um episódio no último ano (mas não nos últimos 30 dias), com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5, e com pelo menos uma lesão detetada consistente com esclerose múltipla por ressonância magnética.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ofatumumab por via subcutânea, teriflunomida oral, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. Em cada grupo, os doentes receberam placebo subcutâneo ou oral, como apropriado (*double-dummy*).

A aleatorização foi estratificada por região (EUA vs resto do mundo), e subtipo de esclerose múltipla. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, e não serem atribuíveis a fatores clínicos confundidores (por exemplo, febre, infeção, reações adversas a medicamentos) e serem imediatamente precedidos de uma situação neurológica estável ou a melhorar ao longo de pelo menos 30 dias. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos

*Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. A variação tinha de afetar o FSS selecionado (por exemplo, piramidal, ambulação, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, ou visual). A presença episódica de espasmos, disfunção sexual, fadiga, alterações do humor, ou incontinência ou urgência vesical ou intestinal não eram considerados suficientes para estabelecer a existência de recidiva.

O estudo foi conduzido em dupla ocultação, e tinha como objetivo primário determinar se o tratamento com ofatumumab é superior a teriflunamida, em relação à medida de resultado taxa de recidiva, em doentes com esclerose múltipla recidivante.

Estimou-se que com uma aleatorização a 1:1, seriam necessários 900 doentes por estudo, para fornecer um poder de 90%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), para detetar uma diferença entre grupos em relação à medida de resultados taxa de surtos anualizada, tendo por base uma diferença na taxa de surtos de 40%. Para a progressão da doença sustentada, estimou-se que seriam necessários 1800 doentes nos dois estudos, para fornecer um poder de 90% e 80%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), para detetar uma diferença entre grupos, tendo por base uma diferença na progressão sustentada da doença de 38,6%, avaliada aos 3 e 6 meses, respetivamente.

Foi usada uma estratégia de testes hierarquizada para controlar o erro de tipo I. A estratégia utilizada no relatório final difere da estratégia definida no protocolo inicial.

Das 7 medidas de resultado secundárias incluídas no relatório final, previa-se que 4 medidas de resultado seriam testados nos estudos individuais, e 3 medidas de resultado em análise agrupada dos 2 estudos. As medidas de resultado foram testados a um alfa de 5% (bilateral): As medidas de resultado secundárias só seriam testados se a análise da medida de resultado primária tivesse significado estatístico. A partir do primeiro valor de p que fosse superior a 0,05, todos os valores de p subsequentes, na hierarquia pré-determinada, eram considerados não confirmatórios.

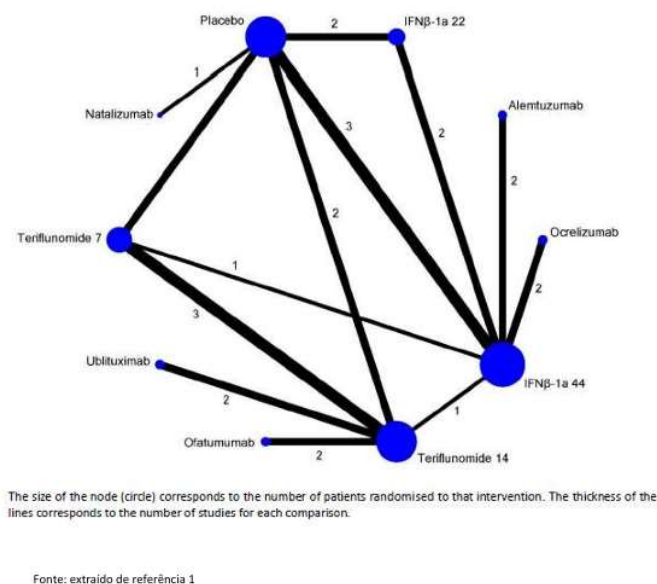
As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados.

As análises de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo.

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes previamente tratados.

## Rede de evidência

As Figura 1 apresenta a rede global de evidência, que incluía 12 estudos, dos quais apenas 4 estudos (ULTIMATE I, ULTIMATE II, ASCLEPIUS I, ASCLEPIUS II) são relevantes para esta avaliação, por serem reportados dados separadamente para as populações naïves e previamente tratadas. A rede de evidência relevante apresentava uma configuração em estrela.



**Figura 1. Rede de evidência global (n=12)**

Relativamente às medidas de resultado, foram incluídos, para a extração e análise, as seguintes:

- Taxa de surtos anualizada
- Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses (CDP-6m)

## Validade externa

A matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento em duas subpopulações: Doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) com doença ativa não previamente tratados (subpopulação 1); e doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) com doença ativa, previamente tratados (subpopulação 2).

O TAIM identificou 12 estudos, e conduziu uma meta-análise em rede na população global dos estudos, que incluiu doentes previamente tratados e doentes não previamente tratados. Foi considerado que a

meta-análise em rede na população global (*naïve* e previamente tratada) não era relevante para a presente avaliação por não responder às perguntas de investigação incluídas na matriz de avaliação.

Em data posterior, o TAIM submeteu uma meta-análise em rede, com uma análise de subgrupos, em doentes *naïves* e previamente experienciados, de modo a responder às questões colocadas na matriz de avaliação, que incluía quatro estudos (ULTIMATE I, ULTIMATE II, ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II). Estas análises permitiram comparar ublituximab com terifunomida e ofatumumab na população *naïve* (subpopulação 1), e ublituximab com ofatumumab na população previamente tratada (subpopulação 2). Esta análise foi considerada relevante para a presente avaliação.

## Resultados

### Doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla não previamente tratados (subpopulação 1): Comparação ublituximab vs teriflunomida

#### – *Taxa anualizada de surtos*

Na população não previamente tratada, a comparação entre ublituximab e teriflunomida, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ublituximab (razão de riscos 0,41; IC95% 0,28 a 0,60).

#### – *Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses*

Na população não previamente tratada, a comparação entre ublituximab e teriflunomida, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,71; IC95% 0,34 a 1,49).

### Doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla não previamente tratados (subpopulação 1): Comparação ublituximab vs ofatumumab

#### – *Taxa anualizada de surtos*

Na população não previamente tratada, a comparação entre ublituximab e ofatumumab, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (risco relativo 0,85; IC95% 0,41 a 1,64).

– *Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses*

Na população não previamente tratada, a comparação entre ublituximab e ofatumumab, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (risco relativo 0,85; IC95% 0,32 a 2,25).

**Doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla previamente tratados (subpopulação 2): Comparação ublituximab vs ofatumumab**

– *Taxa anualizada de surtos*

Na população previamente tratada, a comparação entre ublituximab e ofatumumab, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (risco relativo 0,91; IC95% 0,51 a 1,63).

– *Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses*

Na população previamente tratada, a comparação entre ublituximab e ofatumumab, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (risco relativo 0,91; IC95% 0,32 a 2,64).

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de ublituximab foi depois analisado para cada medida de resultado (Tabelas 5 a 7).

Tabela 5. Benefício adicional por medida de resultado na população de doentes *naïves* (subpopulação 1) vs teriflunomida

| Medida de resultado                               | Pontuação | Intervenção | Comparador    | Benefício adicional | Motivo                    | Exequibilidade da comparação |
|---------------------------------------------------|-----------|-------------|---------------|---------------------|---------------------------|------------------------------|
| Mortalidade                                       | 9         | Ublituximab | Teriflunomida | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Qualidade de vida                                 | 8         | Ublituximab | Teriflunomida | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Incapacidade por escala validada                  | 9         | Ublituximab | Teriflunomida | Não provado         | Sem diferença estatística |                              |
| Recidivas da doença                               | 7         | Ublituximab | Teriflunomida | Sugestivo           |                           |                              |
| Recidivas graves da doença                        | 8         | Ublituximab | Teriflunomida | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Sintomas de esclerose múltipla                    | 7         | Ublituximab | Teriflunomida | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Atividade por RM                                  | 6         | Ublituximab | Teriflunomida | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
|                                                   |           |             |               |                     |                           |                              |
| Eventos adversos                                  | 6         | Ublituximab | Teriflunomida | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Eventos adversos graves                           | 8         | Ublituximab | Teriflunomida | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Descontinuação de tratamento por eventos adversos | 8         | Ublituximab | Teriflunomida | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Mortalidade relacionada com o tratamento          | 9         | Ublituximab | Teriflunomida | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |

Tabela 6. Benefício adicional por medida de resultado na população de doentes *naïves* (subpopulação 1) vs ofatumumab

| Medida de resultado                               | Pontuação | Intervenção | Comparador | Benefício adicional | Motivo                    | Exequibilidade da comparação |
|---------------------------------------------------|-----------|-------------|------------|---------------------|---------------------------|------------------------------|
| Mortalidade                                       | 9         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Qualidade de vida                                 | 8         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Incapacidade por escala validada                  | 9         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Sem diferença estatística |                              |
| Recidivas da doença                               | 7         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Sem diferença estatística |                              |
| Recidivas graves da doença                        | 8         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Sintomas de esclerose múltipla                    | 7         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Atividade por RM                                  | 6         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
|                                                   |           |             |            |                     |                           |                              |
| Eventos adversos                                  | 6         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Eventos adversos graves                           | 8         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Descontinuação de tratamento por eventos adversos | 8         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Mortalidade relacionada com o tratamento          | 9         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |

Tabela 6. Benefício adicional por medida de resultado na população de doentes *naïves* (subpopulação 2) vs ofatumumab

| Medida de resultado                               | Pontuação | Intervenção | Comparador | Benefício adicional | Motivo                    | Exequibilidade da comparação |
|---------------------------------------------------|-----------|-------------|------------|---------------------|---------------------------|------------------------------|
| Mortalidade                                       | 9         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Qualidade de vida                                 | 8         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Incapacidade por escala validada                  | 9         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Sem diferença estatística |                              |
| Recidivas da doença                               | 7         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Sem diferença estatística |                              |
| Recidivas graves da doença                        | 8         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Sintomas de esclerose múltipla                    | 7         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Atividade por RM                                  | 6         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
|                                                   |           |             |            |                     |                           |                              |
| Eventos adversos                                  | 6         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Eventos adversos graves                           | 8         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Descontinuação de tratamento por eventos adversos | 8         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |
| Mortalidade relacionada com o tratamento          | 9         | Ublituximab | Ofatumumab | Não provado         | Não avaliado              | Não claro                    |

Não existem dados de comparação entre ublituximab e os outros comparadores definidos na matriz de avaliação: interferão beta-1a, interferão beta-1b, dimetilfumarato, acetato de glatirâmico, ocrelizumab, e ozanimod, na sub-população 1 (doentes *naïves*); ou natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, cladribina, alemtuzumab, ozanimod, e mitoxantrona, na subpopulação 2 (previamente tratados).

## 7. Qualidade da evidência submetida

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

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

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

Os métodos CiNeMA ou de análise de limiares devem ser usados para descrever a confiança nos resultados das meta-análises em rede.

O método CiNeMA considera seis critérios: risco de viés interno em cada estudo, risco de viés de relato seletivo de medida de resultados, evidência indireta, imprecisão, heterogeneidade e incoerência/inconsistência.

Assim, importa mencionar o seguinte:

- a matriz de contribuições, que descreve a percentagem de informação que cada estudo contribui para os resultados da meta-análise em rede, é usada para produzir classificações (semiautomáticas) do risco de viés e evidência indireta;
- ao contrário da metodologia GRADE, não são usadas classificações para julgar os critérios de imprecisão, heterogeneidade e inconsistência, mas o impacto destes campos na decisão clínica é avaliado;
- o método CiNeMA é implementado usando o *software* R (*package netmeta*) pelo que só é aplicável a meta-análises em rede efetuadas usando o método frequentista de Rücker (2012).

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

Destaca-se, em seguida, o impacto da análise de limiares:

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

A análise da certeza da evidência usando esta metodologia é da responsabilidade do TAIM que, no processo submetido, não inclui esta análise. Contudo, a meta-análise em rede apresenta importantes limitações, que incluem, entre outras: resultados baseados em análises de subgrupos, pequeno número de estudos incluídos em cada comparação, e impossibilidade de testar a existência de inconsistência (diferenças entre o resultado de comparações diretas e indiretas), por ausência de ciclos na rede de evidência. Assim, a qualidade da evidência foi genericamente considerada como baixa.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de ublituximab “para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ublituximab em duas subpopulações: 1- Doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas não previamente tratados (subpopulação 1), em que a intervenção era ublituximab, e os comparadores eram interferão beta, acetato de glatirâmero, teriflunomida, dimetilfumarato, ocrelizumab, ofatumumab, e ozanimod; 2- Doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas previamente tratados (subpopulação 2), em que a intervenção era ublituximab, e os comparadores eram natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, cladribina, alemtuzumab, ofatumumab, ozanimod, e mitoxantrona.

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura (28 de dezembro de 2023), para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos para a esclerose múltipla, recidivante, com doença ativa, com o objetivo de efetuar comparações entre os tratamentos de interesse. O TAIM submeteu ainda o *Clinical Study Report* dos estudos TG1101-RMS301 (ULTIMATE I) e TG1101-RMS302 (ULTIMATE II); e uma comparação indireta entre ublituximab, e comparadores de interesse em adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla com doença ativa, utilizando uma meta-análise em rede.

A revisão sistemática da literatura (RSL) identificou 12.228 citações, das quais 1.024 foram avaliadas pelo texto completo. Após revisão, 15 estudos incluídos em 235 citações eram potencialmente elegíveis para a meta-análise em rede: um estudo de natalizumab (AFFIRM), dois estudos de ofatumumab (ASCLEPIOS I e II), dois estudos de alemtuzumab (CARE-MS I e CARE-MS II), três estudos de interferão beta 1a (IMPROVE, PRISMS, OWIMS), dois estudos de ocrelizumab (OPERA I e OPERA II), três estudos de teriflunomida (TEMPO, TENERE, TOWER), e dois estudos de ublituximab (ULTIMATE I e ULTIMATE II).

De acordo com o TAIM a RSL foi efetuada para responder à matriz de avaliação definida pelo NICE de Inglaterra, não existindo qualquer referência à matriz de avaliação do Infarmed. A RSL apenas pesquisou os seguintes comparadores: ofatumumab, alemtuzumab, teriflunomida, natalizumab, ocrelizumab, e interferão beta. Como consequência, não foram identificados estudos referentes a seis comparadores incluídos na matriz de avaliação portuguesa (dimetilfumarato, acetato de glatirâmero, ozanimod, fingolimod, cladribina, e mitoxantrona).

Em relação à meta-análise em rede, dos 12 estudos identificados, apenas dois estudos (ULTIMATE I e ULTIMATE II) comparavam diretamente ublituximab com um dos comparadores de interesse (teriflunomida). Assim, todas as outras comparações foram comparações indiretas. O TAIM conduziu uma meta-análise em rede na população global dos estudos, que incluiu doentes previamente tratados e doentes não previamente tratados. Foi considerado que a meta-análise em rede na população global (*naïve* e previamente tratada) não era relevante para a presente avaliação por não responder às perguntas de investigação incluídas na matriz de avaliação.

Em data posterior, o TAIM submeteu uma meta-análise em rede, com uma análise de subgrupos, em doentes *naïves* e previamente experienciados, de modo a responder às questões colocadas na matriz de avaliação, que incluía quatro estudos (ULTIMATE I, ULTIMATE II, ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II). Estas análises permitiram comparar ublituximab com teriflunomida e ofatumumab na população *naïve* (subpopulação 1), e ublituximab com ofatumumab na população previamente tratada (subpopulação 2). Esta análise foi considerada relevante para a presente avaliação.

Na população não previamente tratada, a comparação entre ublituximab e teriflunomida, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ublituximab (razão de riscos 0,41; IC95% 0,28 a 0,60).

Na população não previamente tratada, a comparação entre ublituximab e teriflunomida, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,71; IC95% 0,34 a 1,49).

Na população não previamente tratada, a comparação entre ublituximab e ofatumumab, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (risco relativo 0,85; IC95% 0,41 a 1,64).

Na população não previamente tratada, a comparação entre ublituximab e ofatumumab, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (risco relativo 0,85; IC95% 0,32 a 2,25).

Na população previamente tratada, a comparação entre ublituximab e ofatumumab, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (risco relativo 0,91; IC95% 0,51 a 1,63).

Na população previamente tratada, a comparação entre ublituximab e ofatumumab, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (risco relativo 0,91; IC95% 0,32 a 2,64).

A matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento em duas subpopulações: Doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas, não previamente tratados (subpopulação 1); e doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas, previamente tratados (subpopulação 2). Contudo, o TAIM conduziu uma meta-análise em rede na população global dos estudos que incluiu doentes previamente tratados e doentes não previamente tratados, não tendo conduzido uma análise de subgrupos em doentes *naïves* e previamente experienciados, de modo a responder às questões colocadas na matriz de avaliação. A proporção de doentes que tinham recebido previamente TMDs variou entre 0 e 100%. Assim, foi considerado que a meta-análise em rede global não era relevante para esta avaliação.

Apenas a meta-análise em rede que incluiu análise de subgrupos (rede restrita), e que incluiu 4 estudos (ULTIMATE I e II; ASCLEPIUS I e II), foi considerada relevante para esta avaliação. Foi considerado que os critérios para seleção destes 4 estudos foram pouco transparentes. Contudo, os resultados das comparações incluídas nesta rede de evidência restrita são relevantes para a população portuguesa.

As populações dos estudos incluídas na meta-análise em rede incluíam doentes *naïves* e doentes previamente tratados. Assim, para que as populações dos estudos correspondessem às da matriz de avaliação, o TAIM procedeu a análises de subgrupos em função do tratamento prévio. De notar, a aleatorização foi quebrada, não sendo possível assegurar a manutenção do equilíbrio de covariáveis modificadoras de efeito entre grupos de tratamento. Este facto pode ter enviesado os resultados.

Na determinação de existência ou não de valor terapêutico acrescentado e para cada comparação, o efeito relativo global de tratamento é avaliado pela estimativa de efeito relativo de tratamento observada sobre as medidas de resultado às quais foi atribuída maior importância, neste caso, mortalidade, qualidade de vida, incapacidade por escala validada, recidivas graves da doença. Contudo, destas medidas, apenas foi reportado o efeito do tratamento na incapacidade por escala validada. Foi considerado que, embora as recidivas da doença não estivessem incluídas nas medidas mais pontuadas, poderiam ser aceites como uma medida para avaliar o valor terapêutico acrescentado.

Utilizando este critério, e uma vez que, na população não previamente tratada, se observou uma diferença com significado estatístico entre ublituximab e teriflunomida, favorecendo ublituximab, em relação à taxa anualizada de surtos, considera-se que foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ublituximab em relação a teriflunomida, nesta população. Contudo, na população previamente tratada, não se observou uma diferença com significado estatístico entre ublituximab e ofatumumab (o único comparador reportado nesta população), em relação à taxa anualizada de surtos, ou progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses (as únicas medidas de resultado disponíveis), pelo que se considera que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ublituximab em relação a ofatumumab, nesta população.

De acordo com a Metodologia de avaliação farmacoterapêutica da CATS, no caso de o efeito do tratamento ser uma razão (por exemplo, razão de riscos), a magnitude do valor terapêutico acrescentado é quantificada utilizando o intervalo de confiança a 95% à volta da estimativa pontual do efeito global do tratamento, definido este como o efeito do tratamento sobre as medidas de resultado mais pontuadas (neste caso, mortalidade, qualidade de vida, incapacidade por escala validada, recidivas graves da doença). No que diz respeito a morbilidade, os limiares utilizados para esta classificação, utilizando o limite superior do intervalo de confiança a 95%, são 0,75 (maior), 0,90 (moderado), e 1,0 (menor).

Na população não previamente tratada, a comparação entre ublituximab e teriflunomida, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ublituximab (razão de riscos 0,41; IC95% 0,28 a 0,60). O limite superior do intervalo credível a 95% classifica a magnitude do valor terapêutico acrescentado como “maior”. Esta classificação está associada a algum grau de incerteza, uma vez que não é baseada no efeito do tratamento nas recidivas graves da doença, mas nas recidivas da doença.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de ublituximab “para o tratamento de doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas”.

Foi concluído que:

- Na subpopulação 1 (doentes *naïves*), foi demonstrado valor terapêutico acrescentado maior de ublituximab em comparação com teriflunomida.
- Na subpopulação 1 (doentes *naïves*), não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ublituximab em comparação com interferão beta, acetato de glatirâmero, dimetilfumarato, ocrelizumab, ofatumumab, ou ozanimod.
- Na subpopulação 2 (doentes previamente tratados), não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ublituximab em comparação com natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, ofatumumab, ozanimod, ou mitoxantrona. cladribina, alemtuzumab

É recomendado que ublituximab seja financiado à luz da legislação em vigor.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Um estudo de comparação indireta entre múltiplos tratamentos (meta-análise em rede), que incluiu 4 estudos (ULTIMATE I e II, ASCLEPIUS I e II), na população de doentes com formas recidivantes de esclerose múltipla, com doença ativa, na população não previamente tratada:
  - o A comparação entre ublituximab e teriflunomida, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ublituximab em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos (risco relativo (0,41; IC95% 0,28 a 0,60); e não mostrou uma diferença com significado

- estatístico em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses (risco relativo 0,71; IC95% 0,34 a 1,49).
- A comparação entre ublituximab e ofatumumab, não mostrou uma diferença com significado estatístico em relação à taxa anualizada de surtos (risco relativo 0,85; IC95% 0,41 a 1,64), ou progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses (risco relativo 0,85; IC95% 0,32 a 2,25).
  - Não foi submetida nenhuma evidência que permitisse comparar de forma adequada ublituximab com interferão beta, acetato de glatirâmico, dimetilfumarato, ocrelizumab, ou ozanimod, na subpopulação 1 (doentes não previamente tratados).
- Um estudo de comparação indireta entre múltiplos tratamentos (meta-análise em rede), que incluiu 4 estudos (ULTIMATE I e II, ASCLEPIUS I e II), na população de doentes com formas recidivantes de esclerose múltipla, com doença ativa, na população previamente tratada:
- A comparação entre ublituximab e ofatumumab, não mostrou uma diferença com significado estatístico em relação à taxa anualizada de surtos (risco relativo 0,91; IC95% 0,51 a 1,63), ou progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses (risco relativo 0,91; IC95% 0,32 a 2,64).
  - Não foi submetida nenhuma evidência que permitisse comparar de forma adequada ublituximab com natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, cladribina, alemtuzumab, ozanimod, ou mitoxantrona, na subpopulação 2 (doentes previamente tratados).
- A meta-análise em rede apresenta importantes limitações, que incluem, entre outras: resultados baseados em análises de subgrupos, pequeno número de estudos incluídos em cada comparação, e impossibilidade de testar a existência de inconsistência (diferenças entre o resultado de comparações diretas e indiretas), por ausência de ciclos na rede de evidência. Assim, a qualidade da evidência foi genericamente considerada como baixa.

## 10. Avaliação económica

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

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

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

**RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:** No seguimento da avaliação económica a utilização foi restrita a doentes com resposta inadequada, perda de resposta ou que não sejam elegíveis para as alternativas mais custo efetivas (Interferão beta, Acetato de Glatirâmero, Fumarato de Dimetilo, Fingolimod e Ozanimod).

## 11. Conclusões

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

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.

## 12. Referências bibliográficas

1. IGES. Technical Report. A systematic literature review and network meta-analysis of clinical evidence. Ublituximab for the Treatment of Patients with Relapsing Multiple Sclerosis (RMS). Version 1.
2. Clinical Study Report. TG1101-RMS301 study (ULTIMATE I). 120-week Phase III, randomized, multicenter, double-blinded, double-dummy, active-controlled study that is primarily designed to assess the ARR and safety/tolerability of ublituximab (TG-1101; UTX)/oral placebo as compared to teriflunomide/IV placebo in participants with RMS. 23 July 2021.
3. Clinical Study Report. TG1101-RMS302 study (ULTIMATE II). 120-week Phase III, randomized, multicenter, double-blinded, double-dummy, active-controlled study that is primarily designed to assess the ARR and safety/tolerability of ublituximab (TG-1101; UTX)/oral placebo as compared to teriflunomide/IV placebo in participants with RMS. 1 August 2021.