



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RAVULIZUMABUM

***INDICAȚIE: în asociere cu terapia standard pentru tratamentul pacienților adulți cu MGg
cu test pozitiv pentru anticorpi anti-receptor acetilcolinic (RAC)***

Data depunerii dosarului

12.11.2024

Numărul dosarului

35585

PUNCTAJ: 60



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: RAVULIZUMABUM

1.2. DC: Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L04AA43

1.4 Data eliberării APP: 02 iulie 2019

1.5. Deținătorul de APP: Alexion Europe SAS, Franța

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație nouă

1.7. Forma farmaceutică: soluție, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	<i>concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>	
Concentrație	<i>300 mg/3 ml</i>	<i>1100 mg/11 ml</i>
Calea de administrare	<i>perfuzie intravenoasă</i>	
Mărimea ambalajului	<i>flacon x 3 ml concentrat steril</i>	<i>flacon x 11 ml concentrat steril</i>

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 5994 publicat în M.Of. Nr. 1284bis/19.12.2024:

Mărimea ambalajului	<i>flacon x 3 ml conc. steril</i>	<i>flacon x 11 ml conc. steril</i>
Concentrație	<i>300 mg/3 ml</i>	<i>1100 mg/11 ml</i>
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	<i>22219,30 lei</i>	<i>81280,91 lei</i>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	<i>22219,30 lei</i>	<i>81280,91 lei</i>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : „Ultomiris este indicat în asociere cu terapia standard pentru tratamentul pacienților adulți cu MGg cu test pozitiv pentru anticorpi anti-receptor acetilcolinic (RAC)”.

Doze și mod de administrare

Ravulizumab trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății și sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu afecțiuni hematologice, renale, neuromusculare sau neuroinflamatorii.

Doze - Pacienți adulți cu HPN, SHUa, MGg sau TSNMO

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreținere, administrate sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, așa cum

se arată în Tabelul 1. Pentru pacienții adulți (vârsta ≥ 18 ani), dozele de întreținere trebuie administrate la intervale de 8 săptămâni, începând de la 2 săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

În cadrul schemei terapeutice, este permisă o modificare a momentului administrării cu ± 7 zile față de ziua programată a perfuziei (cu excepția primei doze de întreținere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

Tabelul 1: Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, dozele fiind bazate pe greutate pentru pacienți adulți cu greutate corporală mai mare sau egală cu 40 kg

La pacienții adulți cu MGg sau TSNMO, tratamentul cu ravulizumab a fost studiat numai în contextul administrării cornice. **Ravulizumab nu a fost studiat la pacienții cu MGg de clasă V MGFA.**

Mod de administrare

Pentru administrare numai prin perfuzie intravenoasă. Concentratul pentru soluție perfuzabilă nu este destinat administrării subcutanate. Acest medicament trebuie administrat prin intermediul unui filtru de $0,2 \mu\text{m}$ și nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu Ultomiris 300 mg/3 ml sau 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

Ultomiris concentrat pentru soluție perfuzabilă se prezintă sub formă de flacoane de 3 ml și 11 ml (100 mg/ml) și trebuie diluat până la o concentrație finală de 50 mg/ml. După diluare, Ultomiris trebuie administrat intravenos cu pompă de tip seringă sau cu pompă de perfuzie pe o perioadă minimă cuprinsă între 0,17 și 1,3 ore (10 și 75 minute), în funcție de greutatea corporală.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu HPN, SHUa, MGg sau TSNMO cu vârsta de 65 ani și peste. Nu există dovezi care să indice necesitatea precauțiilor speciale pentru tratamentul pacienților vârstnici – deși experiența privind utilizarea ravulizumab la pacienții vârstnici cu HPN, SHUa sau TSNMO în studiile clinice este limitată.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea ravulizumabului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică, însă datele farmacocinetice sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.



Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ravulizumabului la copiii cu HPN sau SHUa cu greutatea corporală sub 10 kg nu au fost stabilite.

Siguranța și eficacitatea ravulizumab la copiii și adolescenții cu MGg sau TSNMO nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea medicamentului cu DC Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă; Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „*Ultomiris este indicat în asociere cu terapia standard pentru tratamentul pacienților adulți cu MGg cu test pozitiv pentru anticorpi anti-receptor acetilcolinic (RAC)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.7: „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

Miastenia gravis – prezentare clinică, epidemiologie, management și tratament

Miastenia gravis (gMG) este o boală autoimună neuromusculară rară, cronică, mediată de autoanticorpi patogeni ai imunoglobulinei G (IgG), care se leagă de receptorii de acetilcolină sau de molecule înrudite funcțional din membrana postsinaptică de la joncțiunea neuromusculară (NMJ), care cauzează debilitare și potențial slăbiciune musculară care pune viața pacienților în pericol.

La aproximativ două treimi dintre pacienți, primul simptom este slăbiciunea mușchilor oculari extrinseci. La 1 din 10 pacienți cu MG, simptomele rămân limitate la mușchii oculari extrinseci (miastenia gravis oculară). Cu toate acestea, la peste 80% dintre pacienți, simptomele progresează în decurs de 2 ani pentru a afecta alți mușchi bulbari, precum și mușchii membrelor (MG generalizat). Slăbiciunea musculară generalizată duce la dificultăți în mobilitate, vorbire, înghițire și vedere, precum și la afectarea funcției respiratorii și la oboseală extremă. Până la 20% dintre pacienți se confruntă cu o criză miastenică care poate pune viața în pericol, cu insuficiență respiratorie care necesită ventilație mecanică.

Boala prezintă două vârfuri de incidență, sub sau peste vârsta de 50 de ani, denumite MG cu debut precoce și, respectiv, MG cu debut tardiv. Prevalența MG în Uniunea Europeană este estimată ca fiind 3,7 la 10.000, echivalentul unui total de aproximativ 191.000 de persoane.

MG este cauzată de autoanticorpi patogeni care interferează cu transmiterea sinaptică la joncțiunea neuromusculară și afectează sau împiedică contracția musculară. În aproximativ 85% din cazuri, anticorpii circulanți vizează receptorul de acetilcolină (AChR). În restul de 15% din cazuri, aproximativ jumătate din pacienți prezintă anticorpi împotriva tirozin-kinazei specifice mușchilor (MuSK), în timp ce cealaltă jumătate poate fi pozitivă pentru autoanticorpi împotriva receptorului proteic 4 (LRP4) legat de lipoproteine sau alți antigeni asociați cu joncțiunea

neuromusculară. Acțiunile patogene ale autoanticorpilor IgG includ blocarea funcțională a AChR, internalizarea accelerată și degradarea AChR și activarea sistemului complement. Aceste acțiuni patogene au ca rezultat reducerea densității AChR funcționale și simplificarea NMJ, ducând la eșecul transmiterii neuromusculare. Autoanticorpii anti-AChR sunt de subtipurile IgG1 și IgG3. Autoanticorpii anti-MuSK sunt subtipul IgG4 și nu activează calea complementului.

MG este o boală autoimună caracterizată prin slăbiciune musculară care fluctuează, se agravează odată cu efortul și se ameliorează odată cu odihna. În cele mai multe cazuri, simptomele inițiale sunt oculare și includ ptoză și diplopie, dar în decurs de 2 până la 3 ani de la debut, boala se agravează de obicei, iar alți mușchi sunt afectați; în acest caz boala este denumită MG generalizată (gMG). Simptomele suplimentare includ, de obicei, dificultăți de mestecat, disfagie, disartrie, hipofonie, dispnee, dificultăți de a ține capul în poziție verticală și oboseală, reduceri marcate ale capacității de a efectua activități zilnice (ADL), oboseală extremă și episoade de insuficiență pulmonară care necesită ventilație mecanică. Spitalizările pentru exacerbări gMG sunt frecvente, cu necesitatea de suport respirator, inclusiv ventilație mecanică secundară insuficienței respiratorii (de exemplu, criza miastenică), fără o îmbunătățire substanțială a mortalității sau duratei spitalizării în timp.

Clasificarea severității bolii se bazează pe clasificarea internațională a Fundației Americane pentru Myasthenia gravis (MGFA) în 5 clase, variind de la deficitul muscular ocular (clasa I) până la nevoia de intubare (clasa V).

Tabelul 2: Clasificarea MGFA



Diagnosticul de miastenie gravis este confirmat de combinația de simptome și semne relevante, un test pozitiv pentru autoanticorpi specifici și un examen neurofiziologic pozitiv, inclusiv stimularea nervoasă repetitivă sau electromiografie cu o singură fibră și îmbunătățirea simptomatică în urma tratamentului cu inhibitori de acetilcolinesterază (AChE).

Managementul și tratamentul miasteniei gravis

Opțiunile de tratament actuale includ inhibitori de acetilcolinesterază și terapii imune pe termen lung cu agenți imunosupresori, cum ar fi corticosteroizi, azatioprină, ciclosporină și micofenolat, dar se utilizează și tacrolimus, metotrexat și ciclofosamidă. Timectomia este, de asemenea, o opțiune de tratament. Se folosesc anticorpi monoclonali precum rituximab.

Eculizumab, un tratament anti-C5, a fost aprobat în UE pentru tratamentul pacienților cu gMG refractar și care sunt seropozitivi pentru AChR-Ab. Efgartigimod alfa un inhibitor al receptorului Fc neonatal (FcRn) a fost aprobat în august 2022, iar alți doi inhibitori ai complementului C5, ravulizumab și zilucoplan au fost aprobați în septembrie 2022 și respectiv, decembrie 2023 ca terapii adăugate la terapia standard pentru tratamentul miasteniei gravis generalizate (MGg) la pacienții adulți cu rezultat pozitiv pentru anticorpii antireceptor de acetilcolină (AChR).

Plasmafereza/schimbul de plasmă (PLEX) și imunoglobulinele intravenoase (IgIV) sunt utilizate în principal ca terapii de salvare în situații de deteriorare clinică.

La data prezentei evaluări, cu excepția inhibitorilor AChE, corticosteroizilor, inhibitorilor complementului ecilizumab (Soliris), ravulizumab (Ultomiris), zilucoplan (Zilbrysq), inhibitorului FcRn efgartigimod alfa (Vyvgart) și azatioprină (Jayempi), care au primit aprobarea de reglementare pentru tratamentul gMG, toate celelalte terapii existente sunt utilizate off-label.

Pacienții cu gMG seronegativ pentru AChR-Ab au limitări mai mari în ceea ce privește opțiunile de tratament, deoarece inhibitorii AChE sunt cunoscuți că au o eficacitate redusă în această populație, iar ecilizumab este aprobat numai pentru pacienții seropozitivi pentru AChR-Ab și este limitat la tratamentul MG refractar.

În prezent, în România, sunt incluse în HG nr.720/2008 actualizată, Sublista C, Secțiunea C1, G31 Miastenia gravis următoarele terapii: agenții imunosupresori prednisonum și azathioprinum și inhibitorii de acetilcolinesterază neostigmini bromidum și pyridostigmini bromidum.

Menționăm că ANMDMR a emis decizie de includere necondiționată în Listă pentru inhibitorul FcRn efgartigimod alfa (Vyvgart), medicament orfan, care nu este rambursat la data prezentei evaluări și care a fost inclus în ultimul proiect de modificare și completare a anexei la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei, postat în transparență decizională pe site-ul Ministerului Sănătății.

Eficacitate și siguranță clinică – Studiul ALXN1210-MG-306 (CHAMPION)

Eficacitatea și siguranța ravulizumabului la pacienții adulți cu MGg au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric (8). Pacienții participanți în acest studiu au avut ulterior posibilitatea de a intra în perioada de extensie în regim deschis (4 ani), în care s-a administrat ravulizumab tuturor pacienților.

Pacienții cu MGg (diagnosticată de cel puțin 6 luni) cu un test serologic pozitiv pentru anticorpii antireceptor acetilcolinic (RAC), **clasificarea clinică MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) clasă II-IV și cu simptomatologie remanentă conform scorului total Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MG-ADL \geq 6** (simptomele oculare să nu contribuie cu mai mult de 50% din scorul total MG-ADL 6) au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra ravulizumab (N = 86) sau placebo (N = 89), perioada de randomizare fiind urmată de o perioadă dublu-orb de 26 de săptămâni. Pacienții cu tratamente imunosupresoare (corticosteroizi, azatioprină, ciclofosamidă, ciclosporină, metotrexat, micofenolat de mofetil sau tacrolimus) au avut posibilitatea de a continua tratamentul respectiv pe tot parcursul studiului. În plus, terapia de salvare (inclusiv corticosteroizi în doză crescută, SP/PF, sau Ig i.v.) a fost permisă dacă pacientul a prezentat deteriorare clinică, conform definiției protocolului de studiu. Au fost excluși din studiu pacienții care au prezentat: un test serologic pozitiv pentru anticorpii specifici tirozin kinazei musculare (MuSK) în timpul screening-ului; istoric de timectomie în decurs de 12 luni înainte de screening sau planificat în timpul studiului, antecedente de timom malign (pacienții cu stadiul 1 au fost înrolați) sau antecedente de cancer în ultimii 5 ani, cu excepția cancerului de piele cu celule bazale tratat adecvat, cancerului de piele cu celule scuamoase sau cancerului de col uterin in situ; criză miastenică sau MGFA Clasa V în termen de 1 lună de la screening, nu aveau documentată vaccinarea meningococică cu 5 ani înainte de vizita de screening, cu excepția cazului în care vaccinarea va fi administrată în perioada de screening și înainte de inițierea tratamentului de studiu; contraindicație cunoscută la vaccinurile meningococice (grupul ACWY conjugat și grupul B vaccinuri) descrise în protocol, care au primit tratament anterior cu inhibitori ai complementului (de exemplu, eculizumab).

Majoritatea pacienților au fost încadrați în categoriile II sau III ale clasificării MGFA (45% și respectiv 49%). Scorul median (min-max) MG-ADL la momentul inițial a fost 9,0 (6,0 - 24,0) și scorul median (min-max) QMG (Scala de evaluare cantitativă în miastenia gravis) la momentul inițial a fost 15,0 (2,0 - 39,0). Procentul de pacienți care au avut antecedente de exacerbări ale MG a fost comparabil între cele două grupuri (60% în fiecare grup), dar cu un număr mai mare de evenimente în grupul placebo (169 față de 100). Timectomia a fost raportată la 42,9% dintre pacienți.

Toți pacienții au primit tratament anterior pentru MG inclusiv tratamente simptomatice. Cele mai frecvente tratamente primite anterior (\geq 25%) au fost bromura de piridostigmină (77,7%), prednison (51,4%), micofenolat de mofetil (32,6%), azatioprină (31,4%) și imunoglobuline (28,6%). Aproximativ jumătate dintre pacienți (51%) au primit



asocierea a două imunosupresoare anterioare (în principal combinația de corticosteroizi și micofenolat de mofetil (20%)) și 13% au primit asocierea a trei imunosupresoare anterioare.

În ceea ce privește tratamentele concomitente primite, majoritatea pacienților au primit următoarele tratamente în perioada dublu-orb:

- anticolinesteraze: 81% dintre pacienți incluzând bromură de piridostigmină (66%)
- corticosteroizi: 70% dintre pacienți, inclusiv prednison (45%)
- imunosupresoare cu excepția corticosteroizilor: 68% incluzând micofenolat de mofetil (27%), azatioprină (23%) și tacrolimus (11%).

Aproximativ jumătate dintre pacienți (47,4%) au primit o asociere de două imunosupresoare (în principal combinația de corticosteroizi și micofenolat de mofetil (23% în grupul placebo față de 14% în grupul ravulizumab).

Un număr total de 162 (92,6%) pacienți a completat perioada controlată randomizată a studiului ALXN1210-MG-306. Caracteristicile pacienților la momentul inițial sunt prezentate sumarizat în Tabelul nr.3.

Tabelul nr.3: Caracteristici de bază ale bolii în studiul ALXN1210-MG-306

Parametru	Statistici	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Sex	n (%)		
Masculin		44 (49,4)	42 (48,8)
Feminin		45 (50,6)	44 (51,2)
Vârsta la prima doză din medicamentul studiului (ani)	Medie (AS) (min, max)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
Vârstnici (≥ 65 ani) la intrarea în studiu	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Durata MG de la diagnostic (ani)	Medie (AS) (min, max) Mediană	10,0 (8,90) (0,5, 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5, 39,5) 5,7
Scorul inițial MG-ADL	Medie (AS) (min, max) Mediană	8,9 (2,30) (6,0, 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0, 24,0) 9,0
Scorul inițial QMG	Medie (AS) (min, max) Mediană	14,5 (5,26) (2,0, 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0, 39,0) 15,0
Clasificarea inițială MGFA	n (%)		
Clasă II (slăbiciune ușoară)		39 (44)	39 (45)
Clasă III (slăbiciune moderată)		45 (51)	41 (48)
Clasă IV (slăbiciune severă)		5 (6)	6 (7)
Orice intubație precedentă de la diagnostic (MGFA Clasă V)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Numărul de pacienți cu criză de MG precedentă de la diagnostic^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Numărul de terapii imunosupresoare stabile^b la intrarea în studiu	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)



a Informațiile privind criza de MG precedentă au fost colectate ca parte a anamnezei medicale și nu au fost evaluate conform definiției protocolului clinic.

b Tratamentele imunosupresoare includ corticosteroizi, azatioprină, ciclofosamidă, ciclosporină, metotrexat, micofenolat de mofetil sau tacrolimus.

Abrevieri: Max = maxim; min = minim; MG = miastenia gravis; ADL = Scala de evaluare a activităților vieții cotidiene în miastenia gravis; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America (Fundatia americană pentru miastenia gravis); QMG = Scala de evaluare cantitativă în miastenia gravis; AD = abatere standard

În timpul perioadei dublu-orb de 26 de săptămâni, pacienții din grupul ravulizumab sau placebo au primit tratament IV în doze ajustate în funcție de greutate, cu o doză de încărcare în ziua 1, urmată de doze de întreținere în ziua 15, apoi o dată la 8 săptămâni. La sfârșitul fazei dublu-orb, pacienții din ambele grupuri au primit o doză în orb de 900 mg ravulizumab și apoi au intrat în perioada de prelungire deschisă de până la 4 ani pentru a primi ravulizumab ca tratament de întreținere o dată la 8 săptămâni.

Criteriul de evaluare principal a fost modificarea scorului total MG-ADL de la momentul inițial până în săptămâna 26.

Criteriile finale secundare, evaluate, de asemenea, de la momentul inițial până în săptămâna 26, au inclus modificări ale scorului total, QMG, procentul pacienților cu ameliorări de cel puțin 5 și 3 puncte în scorurile totale QMG și, respectiv, MG-ADL, precum și modificări ale evaluărilor privind calitatea vieții. Rezultatele criteriilor finale principale și secundare sunt prezentate în Tabelul 4.

În studiul ALXN1210-MG-306, un participant cu răspuns clinic la scorul total MG-ADL a fost definit ca având o ameliorare de cel puțin 3 puncte.

Rezultatele criteriului principal de eficacitate, modificarea scorului total MG-ADL la 26 de săptămâni: superioritatea tratamentului cu ravulizumab comparativ cu placebo a fost demonstrată prin metoda celor mai mici pătrate aplicată scorului total MG-ADL între includere și săptămâna 26: diferență de -1,6 (0,49) puncte (IC 95% = [-2,6; -0,7], p = 0,0009). Procentul participanților cu răspuns clinic în săptămâna 26 a fost de 56,7% pentru ravulizumab comparativ cu 34,1% pentru placebo (valoare p nominală = 0,0049).

Un participant cu răspuns clinic în scorul total QMG a fost definit ca având o ameliorare de cel puțin 5 puncte.

Rezultatele criteriului secundar de eficacitate, modificarea scorului QMG total la 26 de săptămâni comparativ cu momentul inițial: superioritatea tratamentului cu ravulizumab comparativ cu placebo a fost demonstrată prin metoda celor mai mici pătrate (CMMP) aplicată scorului QMG total între includere și săptămâna 26, cu o modificare de -2,8 (0,46) puncte în grupul cu ravulizumab și -0,8 (0,45) puncte în grupul placebo, o diferență de -2,0 (0,59) puncte; (95% CI = [-3,2; -0,8], p = 0,0009 < nivelul de semnificație pre-specificat de 0,05). Procentul participanților cu răspuns clinic în săptămâna 26 a fost de 30% pentru ravulizumab comparativ cu 11,3% pentru placebo (valoare p nominală = 0,0052).

Rezultatele criteriului secundar de eficacitate, îmbunătățirea cu cel puțin 5 puncte a scorului total QMG la 26 de săptămâni comparativ cu momentul inițial: superioritatea tratamentului cu ravulizumab comparativ cu placebo a fost demonstrată în procentul de respondenți clinici (reducere de ≥ 5 puncte a scorului QMG total) între includere și

săptămâna 26: 30,0% față de 11,3%; OR = 3,35; (IC 95%: [1,44; 7,78], p = 0,0052 < nivelul de semnificație pre-specificat de 0,05).

Rezultatele criteriului secundar de eficacitate, modificarea scorului calității vieții MG-QOL 15 r (Scala revizuită cu 15 componente privind calitatea vieții în Miastenia Gravis) la 26 de săptămâni comparativ cu momentul inițial: nu a fost demonstrată nicio diferență între cele două grupuri în ceea ce privește modificarea medie a scorului calității vieții MG-QOL15r între includere și săptămâna 26: -3,3 (CMMP: 0,71) puncte în grupul cu ravulizumab față de -1,6 (CMMP: 0,70) puncte în grupul placebo, o diferență de -1,7 puncte (IC 95%: [-3,4; 0,1], (NS)).

Tabelul nr. 4: Analiza criteriilor finale de eficacitate primare și secundare

^a Criteriul final nu a fost testat în mod formal pentru semnificație statistică; s-a raportat o valoare p nominală.

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; CMMP = metoda celor mai mici pătrate; MG-ADL = Scala de evaluare a activităților vieții cotidiene în miastenia gravis; MG-CV15r = scala revizuită cu 15 itemi privind calitatea vieții în miastenia gravis; Neuro-CV-fatigabilitate = Oboseală neurologică privind calitatea vieții; QMG = Scala de evaluare cantitativă în miastenia gravis; EMS = eroare medie standard.

Tabelul nr.5 prezintă o sinteză a pacienților cu deteriorare clinică și a pacienților care au necesitat terapie de salvare în perioada de randomizare controlată de 26 săptămâni.

Tabelul nr.5: Deteriorare clinică și terapie de salvare

^aTerapia de salvare a inclus corticosteroizi în doză crescută, schimb de plasmă/plasmaferază sau imunoglobulină administrată intravenos.

La momentul analizei, 150 din cei 158 pacienți care au intrat în perioada de extensie în regim deschis, erau încă participanți la studiu.

În timpul perioadei de extindere deschisă, a fost observată o îmbunătățire rapidă și susținută de o amplitudine similară cu cea din grupul ravulizumab/ravulizumab din timpul perioadei controlate aleatoriu pentru scorul total MG-ADL până în săptămâna 60, în grupul placebo/ravulizumab (modificare pe baza CMMP în săptămâna 28: -3,2 [95% CI -4,0, -2,4], modificare pe baza CMMP în săptămâna 60 (-3,3 [95% CI -4,3, -2,2]) (Figura 1).

Îmbunătățirea scorului total QMG observată în timpul perioadei controlate aleatoriu în grupul ravulizumab/ravulizumab a fost susținută din săptămâna 26 până în săptămâna 60 în timpul perioadei de extindere deschisă (modificare pe baza CMMP în săptămâna 60: -4,1 [95% CI -5,4, -2,9]). De asemenea, în timpul perioadei de extindere deschisă, a fost observată și o îmbunătățire rapidă și susținută de o amplitudine similară cu cea din grupul ravulizumab/ravulizumab din timpul perioadei controlate aleatoriu pentru scorul total QMG până în săptămâna 60, în grupul placebo/ravulizumab (modificare pe baza CMMP în săptămâna 28: -2,7 [95% CI -4,0, -1,5], modificare pe baza CMMP în săptămâna 60 (-3,8 [95% CI -5,1, -2,4]) (Figura 2).

În perioada de extensie în regim deschis a studiului, medicii au avut posibilitatea de a ajusta tratamentele imunosupresoare. În această perioadă, 50,3% dintre pacienți au avut o modificare a medicației MG concomitente. Cea mai frecventă modificare a fost o scădere a corticosteroizilor pentru uz sistemic datorită ameliorării simptomelor MG (20,7%), iar 11 (6,5%) pacienți au întrerupt corticosteroizii pentru uz sistemic. Motivul cel mai frecvent de modificare a tratamentului cu corticosteroizi a fost reprezentat de ameliorarea simptomelor asociate MG în timpul tratamentului cu ravulizumab.

Figura 1: Modificarea față de perioada de referință aleatorie controlată a scorului total MG-ADL (CMMP și IC 95%) până în săptămâna 60

Note: Randomized-Controlled Period Baseline was defined as the last available assessment value prior to first study drug infusion in the Randomized-Controlled Period. Week 26 represented the start of the Open-Label Extension Period. The Randomized-Controlled Period estimates are based on MMRM that includes treatment group, stratification factor region, baseline score, study visit, and study visit by treatment group interaction. Visits up to Week 26 were included in the model. The Open-Label Extension Period estimates are based on MMRM that includes stratification factor region, baseline score, and study visit. A model was fit for the ravulizumab and placebo of the Open-label Extension Set separately. Data up to Week 60 at data cut-off are included.

*, **, and *** represent two-sided nominal p-value is less than 0.05, 0.01 and 0.001 for the comparison of treatment groups in change from baseline during the Randomized-Controlled Period.

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; MG-ADL = Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; PBO/RAV = placebo/ravulizumab; RAV/RAV = ravulizumab/ravulizumab

Figura 2: Modificarea față de perioada de referință aleatorie controlată a scorului total QMG (CMMP și CI 95%) până în săptămâna 60

Note: Randomized-Controlled Period Baseline was defined as the last available assessment value prior to first study drug infusion in the Randomized-Controlled Period Baseline. Week 26 represented the start of the Open-Label Extension Period. The Randomized-Controlled Period estimates are based on MMRM that includes treatment group, stratification factor region, baseline score, study visit, and study visit by treatment group interaction. Visits up to Week 26 were included in the model. The Open-Label Extension Period estimates are based on MMRM that includes stratification factor region, baseline score, and study visit. A model was fit for the ravulizumab and placebo of the Open-label Extension Set separately. Data up to Week 60 at data cut-off are included.

*, **, and *** represent two-sided nominal p-value is less than 0.05, 0.01 and 0.001 for the comparison of treatment groups in change from baseline during the Randomized-Controlled Period.

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; PBO/RAV = placebo/ravulizumab; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; RAV/RAV = ravulizumab/ravulizumab.

Profilul de siguranță al medicamentului Ultomiris evaluat în cadrul acestui studiu clinic la pacienții cu miastenia gravis generalizată dobândită a fost similar cu cel deja cunoscut pentru indicațiile deja autorizate și rambursate în România, respectiv tratamentul hemoglobinuriei paroxistice nocturne și al sindromului hemolitic-uremic atipic.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 8 martie 2023, ca urmare a evaluării medicamentului ULTOMIRIS (Ravulizumab) indicat în asociere cu terapia standard pentru tratamentul MGg la pacienții adulți cu anticorpi anti-receptor de acetilcolină (AChR), a acordat următoarele beneficii:

- **important**, în asociere cu tratamentul standard, inclusiv imunosupresoarele de primă linie, la pacienții adulți cu miastenie gravis autoimună generalizată cu anticorpi anti-receptor de acetilcolină (AChR) care rămân simptomatici.
- **insuficient**, în alte situații clinice prezentate în APP.

Luând în considerare:

- demonstrarea superiorității ravulizumabului în comparație cu placebo în ceea ce privește:

- modificarea (prin aplicarea metodei celor mai mici pătrate) scorului total MG-ADL între includere și săptămâna 26 (obiectiv primar) cu o dimensiune a efectului modestă sub pragul de relevanță clinică de 2 puncte: diferență de -1,6 (0,49) puncte (IC 95% = [-2,6; -0,7], p = 0,0009);
- referitor la cele 2 criterii secundare ierarhice:
 - modificarea (prin aplicarea metodei celor mai mici pătrate) scorului total QMG între includere și săptămâna 26, cu o diferență de -2,0 (0,59) puncte; (95% CI = [-3,2; -0,8], p = 0,0009);
 - procentul de respondenți clinici (reducere \geq 5 puncte a scorului QMG total) între includere și săptămâna 26: 30,0% față de 11,3%; OR = 3,35; (95% CI = [1,44; 7,78], p = 0,0052).

Și având în vedere:

- lipsa demonstrării superiorității ravulizumabului față de placebo în ceea ce privește calitatea vieții, criteriu care este totuși relevant în această boală;

- incertitudinile cu privire la eficacitatea pe termen lung;

- absența unei comparații față de rituximab sau eculizumab, chiar dacă acestea au fost posibile, precum și absența comparației față de efgartigimod alfa din cauza dezvoltării concomitente a celor 2 terapii,

Comisia consideră că ULTOMIRIS (ravulizumab), în asociere cu tratamentul standard, inclusiv imunosupresoarele de primă linie, oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) în strategia terapeutică a pacienților adulți care suferă de miastenie gravis autoimună generalizată și care prezintă anticorpi anti-receptor acetilcolinic (AChR) și rămân simptomatici, excluzând rituximab și tratamentele imunosupresoare de linia a doua și ulterioare autorizate (SOLIRIS [eculizumab] și VYVGART [efgartigimod alfa]).

[NICE/SMC](#)

Conform informațiilor de pe site-ul oficial, publicate la data de 20 decembrie 2023, NICE nu poate face o recomandare cu privire la utilizarea ravulizumab pentru tratamentul miasteniei gravis generalizate în cadrul NHS, datorită faptului că Alexion Pharma UK și-a retras solicitarea de evaluare. Alexion Pharma UK consideră că este puțin probabil ca tehnologia să fie o utilizare rentabilă a resurselor NHS.

La data de 12 ianuarie 2024, pe site-ul oficial SMC a fost postată informația conform căreia autoritatea de reglementare nu poate face o recomandare pentru utilizarea Ultomiris (ravulizumab) în cadrul NHS Scotland, pentru indicația de la punctul 1.9, deoarece deținătorul autorizației de introducere pe piață nu a făcut o solicitare către SMC cu privire la acest produs în această indicație.

IQWIG/G-BA

Concluziile dosarului de evaluare IQWIG A22-115/11.04.2023 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al ravulizumab comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru indicația de la punctul 1.9, sunt prezentate în tabelul nr. 6 de mai jos.

Tabel nr. 6: Ravulizumab - probabilitatea și amploarea beneficiului adițional

Indicație	Terapia de comparație adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional
<i>Adulți cu miastenia gravis generalizată pozitivă pentru anticorpi anti-AChR pentru care terapia standard este încă o opțiune</i>	<i>Terapie conform recomandărilor medicale^{b, c, d}</i>	Beneficiul adițional nu este dovedit
<i>Adulți cu miastenia gravis generalizată refractară, pozitivă pentru anticorpi anti-AChR</i>	<i>Eculizumab^{d,e,f}</i>	Beneficiul adițional nu este dovedit

a. Este prezentată terapia de comparație adecvată definită de G-BA.
b. În aceste ghiduri sunt menționate diferite opțiuni de tratament. Există o discrepanță între medicamentele aprobate pentru această indicație și cele recomandate în ghid sau utilizate în practica clinică. În contextul unui studiu clinic, conform G-BA, următoarele terapii sunt considerate terapii de comparație adecvate pentru terapia conform recomandărilor medicale: inhibitorii de colinesterază și imunosupresoare precum glucocorticoizi, azatioprină, micofenolat mofetil, ciclosporină A, metotrexat și tacrolimus. Într-un studiu comparativ direct, este de așteptat ca medicul investigator din cadrul studiului să aibă la dispoziție mai multe opțiuni de tratament, ceea ce permite o decizie de tratament specifică pacientului (studiu multi-comparator). Selectarea și, dacă este necesar, restrângerea opțiunilor de tratament trebuie justificată.
c. Continuarea unei terapii inadecvate (standard) nu corespunde implementării terapiei de comparație corespunzătoare dacă sunt necesare ajustări ale terapiei în sensul optimizării terapiei la momentul includerii în studiu.
d. Trebuie să se asigure tuturor pacienților tratamentul optim în cazul unei crize miastenice și/sau unei deteriorări critice a stării de sănătate. Potrivit G-BA, se presupune că o timectomie nu este o opțiune pentru pacienți în momentul terapiei sau că aceștia au primit deja una.
e. Conform G-BA, se presupune că terapia de salvare nu este o opțiune pentru pacienți și că ciclofosfamida nu este un agent terapeutic de bază în indicația prezentă.
f. Se presupune că, dacă este necesar, pacienții din ambele brațe de studiu primesc terapia simptomatică recomandată de ghiduri cu inhibitori de colinesterază, precum și terapie imunosupresoare de bază. Ar trebui utilizate regimuri de terapie comparabile în brațul de intervenție și brațul comparator.
 AChR: receptor de acetilcolină; G-BA: Comitetul Federal Mixt

G-BA ia decizia finală cu privire la beneficiul adițional.

Conform deciziei G-BA publicată la data de 14.06.2023 pe site-ul oficial, beneficiul adițional al ravulizumab în raport cu terapia de comparație adecvată, ca terapie asociată tratamentului standard la pacienții adulți cu miastenie generalizată (gMG) cu anticorpi pozitivi anti-receptori de acetilcolină (AChR), este următorul:

Pacienți adulți cu miastenie generalizată cu anticorpi pozitivi anti-receptori de acetilcolină care sunt eligibili pentru terapie asociată la tratamentul standard

Terapia de comparație adecvată pentru ravulizumab ca terapie asociată la un tratament standard: Eculizumab (pentru pacienții refractari) sau efgartigimod alfa.

Amplora și probabilitatea beneficiului adițional al ravulizumab în raport cu terapia de comparație adecvată: **un beneficiu adițional nu este dovedit.**

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Ravulizumabum și DC Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă; Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **14** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Franța, Germania, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Slovenia, Spania – rambursare națională și Austria, Cehia, Cipru, Danemarca, Grecia și Slovacia – rambursare individuală din fonduri publice.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

În prezent, în România, sunt incluse în HG nr.720/2008 actualizată, Sublista C, Secțiunea C1, G31 Miastenia gravis următoarele terapii: agenții imunosupresori prednisonum și azathioprinum și inhibitorii de acetilcolinesterază neostigmini bromidum și pyridostigmini bromidum.

În cazul suspiciunii de miastenie gravis sau miastenie gravis dovedită, se inițiază tratamentul simptomatic cu inhibitori de colinesterază administrați oral, pe bază de bromură de piridostigmină sau neostigmină, iar de îndată ce simptomele nu sunt ameliorate suficient sau durabil cu inhibitorii de colinesterază se ia în considerare ca tratament de fond de primă linie imunoterapia pe termen lung (azatioprină ± prednison).

Eculizumab, un tratament anti-C5, a fost aprobat în UE pentru tratamentul pacienților cu MG generalizată refractară și care sunt seropozitivi pentru AChR-Ab, însă nu se adresează aceleași populații de pacienți ca și ravulizumab (Ultomiris) și nu este rambursat pentru această indicație, iar inhibitorul complementului C5 „zilucoplan (Zilbrysq) și inhibitorului FcRn efgartigimod alfa (Vyvgart), care au aceeași indicație autorizată ca și ravulizumab (Ultomiris) de tratament al miasteniei gravis generalizate (MGg) la pacienții adulți cu rezultat pozitiv pentru anticorpilor antireceptor de acetilcolină (AChR) ca terapie adăugată la terapia standard, nu sunt rambursați în Listă pentru această indicație.

Reamintim că ANMDMR a emis decizie de includere necondiționată în Listă pentru inhibitorul FcRn efgartigimod alfa (Vyvgart), medicament orfan, care nu este rambursat la data prezentei evaluări și care a fost inclus în ultimul proiect de modificare și completare a anexei la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei, postat în transparență decizională pe site-ul Ministerului Sănătății.



Luând în considerare:

- definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 cu completările și modificările ulterioare, Anexa nr.1, Art.1, lit.c):

*„c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceleași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”*

și lipsa unei terapii rambursate de tratament a miasteniei gravis generalizate (MGg) la pacienții adulți cu rezultat pozitiv pentru anticorpii antireceptor de acetilcolină (AChR) ca terapie adăugată la terapia standard, **putem afirma că ravulizumab reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator în Listă, pentru indicația de la punctul 1.9.**

Majoritatea pacienților cu MG au o durată de viață aproape normală cu modalitățile de tratament actuale. În urmă cu cincizeci de ani, rata mortalității era în jur de 50% până la 80% în criza miastenică, iar acum s-a redus substanțial la 4,47%. Morbiditatea rezultă din slăbiciunea musculară intermitentă care duce la pneumonie de aspirație și efectele adverse ale medicamentelor.

Prognosticul depinde adesea de severitatea simptomelor, regiunile afectate ale corpului, subtipul și subgrupul de MG, vârsta la debut, oportunitatea și tipul de tratament, frecvența monitorizării și numărul de comorbidități. Simptomele și manifestările MG diferă atât de mult de la persoană la alta, încât este adesea denumită „boala fulgilor de zăpadă”. Nu există 2 fulgi de zăpadă identici ca structură, la fel cum nici 2 cazuri de MG nu sunt la fel.

Vârsta mai mică de 40 de ani la debut și timpul până la diagnostic de mai puțin de 1 an după apariția simptomelor prezic remiterea bolii. Într-un studiu clinic, boala a aproximativ 38% dintre persoanele cu MG a intrat în remisie. Stabilizarea sau chiar regresia simptomelor la 3 ani de la debutul bolii este tipică la pacienții cu MG. Aproximativ 50% dintre decese au loc în primii 3 ani, când simptomele sunt cele mai severe (10).

De asemenea, diferite constatări clinice și de laborator/imagistice în MG au o semnificație prognostică. Studiile au arătat următoarele:

- Riscul de generalizare secundară: asociat cu o vârstă târzie de debut, titruri mari de anticorpi anti-receptor de acetilcolină (AChR) și prezența unui timom. Un studiu recent prezice acest risc după tipul de simptome clinice la momentul prezentării. Prezența atât a ptozei, cât și a diplopiei la debut are o probabilitate mai mare de generalizare secundară în comparație cu ptoza sau diplopie în monoterapie. Cu toate acestea, tratamentul precoce cu medicamente imunosupresoare precum corticosteroizii și azatioprina este asociat cu un risc redus.

- Riscul de recidivă al MG: Vârsta de debut (<40 de ani), timectomia precoce și administrarea de prednisolon sunt asociate cu un risc redus de recidivă. Cu toate acestea, pacienții cu anticorpi anti-Kv1.4 și boală autoimună concomitentă au prezentat o rată ridicată de recidivă.

Complicația miasteniei gravis include criza miastenică, de obicei secundară infecțiilor, stresului sau bolilor acute.

Complicațiile tratamentului includ efectele steroizilor pe termen lung, cum ar fi osteoporoza, hiperglicemia, cataracta, creșterea în greutate, hipertensiunea și necroza avasculară a șoldului. Există, de asemenea, riscul apariției afecțiunilor maligne limfoproliferative, precum și a infecțiilor oportuniste, cum ar fi infecțiile fungice sistemice, tuberculoza și pneumonia cu *Pneumocystis carinii* cu terapie imunosupresoare cronică.

Criza colinergică se prezintă datorită excesului de ACh la receptorii nicotiniци și muscarinici secundar utilizării inhibitorilor de colinesterază. Simptomele includ crampe, lacrimare, salivatie crescută, slăbiciune musculară, fasciculație musculară, paralizie, diaree și vedere încețoșată (13).

Conform datelor unui alt studiu clinic (11) realizat la 152 de pacienți cu miastenia gravis generalizată MGg, care au completat online un survey și a căror durată medie a bolii a fost de 12,5 ani de la diagnostic, s-au obținut următoarele rezultate: majoritatea (72%) pacienților au fost de acord că tratamentul lor actual a fost eficient în controlul simptomelor MGg, dar majoritatea (75%) au raportat că nu sunt în remisie. Două treimi au precizat că a durat mult timp obținerea unui plan de tratament care să funcționeze în cazul lor. Pacienții au administrat în medie 2,4 tratamente pentru MGg, în principal inhibitori de acetilcolinesterază (77%), imunosupresoare nesteroidiene (NSID, 47%) și corticosteroizi (CS, 41%). Efectele secundare au fost frecvente și aproape toți cei care au administrat CS și NSID și-au exprimat îngrijorarea cu privire la efectele secundare pe termen scurt și lung. Unii pacienți (22%) nu au dorit să riște exacerbarea MGg prin schimbarea sau adăugarea tratamentelor, deoarece a durat ceva timp pentru a găsi un regim terapeutic stabil. Mulți pacienți (63%) au raportat o dorință ridicată de a lua orice măsură posibilă, chiar dacă aceasta ar însemna să se confrunte cu un tratament și/sau cu efecte secundare. Majoritatea (89%) au fost de acord că tratamentele care vizează în mod specific cauza MGg ar avansa managementul acestei boli.

Pe baza datelor prezentate anterior și făcând referire și la criteriile de includere și excludere în studiul CHAMPION (majoritatea pacienților au fost încadrați în categoriile II sau III ale clasificării MGFA [45% și respectiv, 49%]), putem afirma că Ultomiris nu se adresează unei populații de pacienți cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Luând în considerare datele de eficacitate ale studiului CHAMPION prezentate anterior, ravulizumab și-a demonstrat superioritatea comparativ cu placebo în ceea ce privește:

- modificarea scorului total MG-ADL (prin aplicarea CMMP) între includere și săptămâna 26 (obiectiv primar) cu o dimensiune a efectului modestă sub pragul de relevanță clinică de 2 puncte: diferență de -1,6 (0,49) puncte (IC 95% = [-2,6; -0,7], $p = 0,0009$);

- modificarea scorului total MG-ADL pe baza CMMP în săptămâna 60 (-3,3 [95% CI -4,3, -2,2]) în grupul placebo/ravulizumab în perioada de extensie în regim deschis a studiului, cu o îmbunătățire susținută de o amploare similară cu cea din grupul ravulizumab/ravulizumab în timpul perioadei controlate dublu orb (modificare pe baza CMMP în săptămâna 28: -3,2 [95% CI -4,0, -2,4]);

- în ceea ce privește cele 2 obiective secundare ierarhizate:

- modificarea scorului total QMG între includere și săptămâna 26, cu o diferență de -2,0 (0,59) puncte; (95% CI = [-3,2; -0,8], $p = 0,0009$);

- procentul de respondenți clinici (reducere ≥ 5 puncte a scorului QMG total) între includere și săptămâna 26: 30,0% față de 11,3%; OR = 3,35; (95% CI = [1,44; 7,78], $p = 0,0052$);

- modificarea scorului total QMG cu o îmbunătățire susținută în grupul ravulizumab/ravulizumab din săptămâna 26 până în săptămâna 60 în timpul perioadei de extindere deschisă (modificare pe baza CMMP în săptămâna 60: -4,1 [95% IC -5,4] , -2,9]);

- modificarea scorului total QMG până în săptămâna 60 în grupul placebo/ravulizumab de o amploare similară cu cea din grupul ravulizumab/ravulizumab în timpul perioadei controlate dublu orb (modificare pe baza CMMP în săptămâna 28: -2,7 [95% CI -4,0, -1,5], modificare pe baza CMMP în săptămâna 60 (-3,8 [95% CI -5,1, -2,4]),

putem aprecia că ravulizumab a determinat menținerea remisiunii bolii în timpul perioadei dublu-orb de 26 de săptămâni a studiului, cu un efect de o amploare similară în perioada de extensie în regim deschis (săptămâna 60).

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul Orphanet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Orphanet clasifică Miastenia gravis ca fiind o boală rară, cu o prevalență estimată de 1/5.000 și incidența de 1/250.000 până la 1/33.000 în Europa. MG afectează atât bărbații cât și femeile: în principal femeile înainte de vârsta de 40 de ani și bărbații și femeile în mod egal după vârsta de 50 de ani (12).

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	0
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	60

6. CONCLUZII

- Miastenia gravis este o boală autoimună gravă, rară și invalidantă care duce la slăbiciune musculară fluctuantă și oboseală excesivă care poate afecta calitatea vieții și autonomia pacienților. Formele severe pot evolua spre crize miastenice care pun viața pacienților în pericol.
- Studiul de fază III CHAMPION a demonstrat superioritatea ravulizumab comparativ cu placebo, cu un efect modest asupra obiectivului principal de modificare a scorului total MG-ADL (diferență de -1,6 puncte) sub pragul de relevanță clinică de 2 puncte, într-un context în care majoritatea pacienților au primit tratamente anti-miastenice la includere și ulterior terapii concomitente (81% anticolinesteraze, 70% corticosteroizi, 68% imunosupresoare) și în care aproximativ jumătate dintre pacienți (47%) au primit asocierea a două imunosupresoare.
- ULTOMIRIS (ravulizumab) reprezintă un tratament de primă intenție în asociere la tratamentul standard pentru pacienții adulți cu miastenie autoimună generalizată și anticorpi anti-receptori de acetilcolină (AChR), care rămân simptomatici în ciuda tratamentului standard de primă linie monitorizat corespunzător.
- În absența datelor comparative, nu este posibilă poziționarea ULTOMIRIS (ravulizumab) în raport cu tratamentele imunosupresoare selective de linia a 2-a și ulterioare cu autorizație de punere pe piață (SOLIRIS [eculizumab] și VYVGART [efgartgimod alfa]).
- Medicamentul Ultomiris (ravulizumab) a făcut obiectul unei autorizări de folosire în tratamente de ultimă instanță emisă de ANMDMR pentru indicația ce face obiectul prezentei evaluări (autorizația ANMDMR nr. 54/04.08.2022, reînnoită la data de 26.01.2023), cu 22 de centre aprobate la nivel național. În prezent, AstraZeneca asigură continuitatea medicației pentru pacienții deja înrolați în program, conform protocolului și reglementărilor în vigoare.

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Ravulizumabum și DC Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă ; Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **includere condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G13 Miastenia gravis.*



Referințe bibliografice:

1. RCP ULTOMIRIS: [Ultomiris, INN-ravulizumab](#)
2. EPAR ULTOMIRIS: [Ultomiris INN ravulizumab](#)
3. AVIS HAS: [ULTOMIRIS 300 mg/3 mL, ULTOMIRIS 1 100 mg/11 mL](#)
4. NICE GUIDANCE: [Ravulizumab for treating generalised myasthenia gravis \(terminated appraisal\)](#)
5. SMC ADVICE: [In Confidence](#)
6. RAPORT IQWIG: [A22-115 - Ravulizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.1](#)
7. DECIZIE G-BA 14.06.2023: [Beschluss](#)
8. [Study Details | Safety and Efficacy Study of Ravulizumab in Adults With Generalized Myasthenia Gravis | ClinicalTrials.gov](#)
9. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis 2020 Update:
<https://www.neurology.org/doi/pdf/10.1212/WNL.00000000000011124>
10. [Myasthenia Gravis Prognosis - Rare Disease Advisor](#)
11. [Treatment Burden According to Patients with Generalized Myasthenia Gravis \(P6-13.008\) | Neurology](#)
12. [Orphanet: Myasthenia gravis](#)
13. NIH, Myasthenia Gravis, update 2023: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559331/>

Raport finalizat in data de: 20.01.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu