



**BULA
DO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**ULTOMIRIS[®]
ravulizumabe**

Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda.

Solução para Diluição para Infusão

**300 mg, 1100 mg
(100 mg/mL)**

ULTOMIRIS[®]

ravulizumabe

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO:

Ultomiris[®] (ravulizumabe) 300 mg e 1 100 mg (100 mg/ml): embalagem com um frasco de solução estéril para diluição para infusão intravenosa.

Ultomiris 300 mg/3ml concentrado para diluição para infusão

Cada frasco de 3 ml contém 300 mg de ravulizumabe (100 mg/ml)

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrado para diluição para infusão

Cada frasco de 11 ml contém 1100 mg de ravulizumabe (100 mg/ml)

Solução para Diluição para Infusão

Via Intravenosa

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

Cada 1 mL de Ultomiris[®] (ravulizumabe) contém:

ravulizumabe.....100 mg

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, L-arginina, polissorbato 80, sacarose e água para injetáveis.

Infecções meningocócicas/sepse com ameaça à vida ocorreram em pacientes tratados com Ultomiris[®] e podem se tornar rapidamente fatais se não forem reconhecidas e tratadas precocemente. Devido ao seu mecanismo de ação, o uso de Ultomiris[®] (ravulizumabe) aumenta a susceptibilidade à infecção/sepse meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Pode ocorrer doença meningocócica decorrente de qualquer sorogrupo. Para reduzir este risco de infecção, todos os pacientes devem ser vacinados contra infecções meningocócicas antes ou no momento de iniciar o Ultomiris[®] (ravulizumabe). Pacientes que iniciam o tratamento com Ultomiris[®] (ravulizumabe) menos de 2 semanas depois de ter recebido a vacina meningocócica devem receber tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas depois da vacinação. As vacinas contra os sorogrupos A, C, Y, W135 e B são recomendadas para prevenir os sorogrupos meningocócicos patogênicos mais comuns. Os pacientes devem ser vacinados ou revacinados de acordo com as atuais diretrizes nacionais para vacinação.

A vacinação pode não ser suficiente para prevenir a infecção meningocócica. É preciso considerar a orientação oficial sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos. Casos de infecções/sepse meningocócicas graves ou fatais foram relatados em pacientes tratados com Ultomiris[®] e outros inibidores de complemento terminal. Todos os

pacientes devem ser monitorados quanto a sinais iniciais de infecção e sepse meningocócica, avaliados imediatamente se houver suspeita de infecção e tratados com antibióticos apropriados. Os pacientes devem ser informados sobre esses sinais, sintomas e medidas que devem ser tomadas para buscar tratamento médico imediatamente. Os médicos devem orientar seus pacientes sobre o uso seguro do medicamento.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN)

Ultomiris® (ravulizumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com um peso corporal de 10 kg ou acima com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN):

- em pacientes com hemólise com sintoma(s) clínico(s) indicativo(s) de alta atividade da doença.
- em pacientes clinicamente estáveis após terem sido tratados com eculizumabe por no mínimo os últimos 6 meses

Síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa)

Ultomiris® (ravulizumabe) é indicado no tratamento de pacientes com um peso corporal de 10 kg ou acima com síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) não tratados anteriormente com inibidor do complemento ou que receberam eculizumabe por no mínimo 3 meses e possuem evidência de resposta a eculizumabe.

Miastenia Gravis generalizada (MGg)

Ultomiris® (ravulizumabe) é indicado no tratamento de pacientes adultos com MGg positivo para anticorpo anti-receptor de acetilcolina (AChR) incluindo aqueles com sintomatologia remanescente apesar do uso de terapia imunomoduladora.

Doença do espectro da neuromielite óptica (NMOSD)

Ultomiris® é indicado no tratamento de pacientes adultos com doença do espectro da neuromielite óptica (NMOSD) positivos para anticorpos anti-aquaporina-4 (AQP4+).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ultomiris® é um medicamento contendo ravulizumabe, um anticorpo IgG2/4K monoclonal humanizado de longa duração produzido em cultura de células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante.

Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN).

A segurança e eficácia de Ultomiris® foi avaliada em duas populações distintas e complementares de pacientes com HPN: pacientes sem tratamento prévio com inibidor de complemento e com hemólise ativa para estabelecer a magnitude da resposta de eficácia; como também pacientes clinicamente estáveis em terapia com Soliris® (eculizumabe), o que permitiu a avaliação da manutenção de resposta de eficácia e segurança nos pacientes que mudaram

para a terapia com Ultomiris[®]. Desta forma, dois ensaios clínicos de Fase 3 controlados foram conduzidos para avaliar estas populações:

- Estudo 301 - Avaliação de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidores do complemento (ALXN1210-HPN-301).
- Estudo 302 - Avaliação de pacientes adultos com HPN, em tratamento prévio com Soliris[®] (eculizumabe), por pelo menos 6 meses anteriores ao estudo, que se encontravam clinicamente estáveis em terapia com Soliris[®] (eculizumabe) (ALXN1210-HPN-302).

O programa de desenvolvimento clínico foi desenhado para determinar a não inferioridade de Ultomiris[®] em relação ao medicamento Soliris[®] (eculizumabe) em pacientes adultos com HPN independente do tratamento anterior, avaliando os efeitos benéficos potenciais de um maior intervalo entre as doses.

Ultomiris[®] foi administrado de acordo com a dose recomendada descrita na seção 8 - *Posologia e Modo de Usar* (4 infusões de Ultomiris[®] durante 26 semanas) enquanto o Soliris[®] (eculizumabe) foi administrado de acordo com dose aprovada de Soliris[®] (15 infusões durante 26 semanas) considerado tratamento padrão para HPN durante a condução dos estudos.

Estes pacientes foram vacinados contra infecção meningocócica antes ou no momento do início do tratamento com Ultomiris[®] ou Soliris[®] (eculizumabe). Se os pacientes não foram vacinados antes de iniciar o tratamento com Ultomiris[®] (ravulizumabe) ou Soliris[®] (eculizumabe), os pacientes receberam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação.

Não houve diferenças significativas nas características demográficas ou características de base entre os grupos de tratamento com Ultomiris[®] ou Soliris[®] (eculizumabe) nos estudos de Fase 3. O histórico de transfusão em doze meses foi semelhante entre os grupos de tratamento com Ultomiris[®] ou Soliris[®] (eculizumabe) em ambos os estudos de Fase 3.

A segurança e eficácia de Ultomiris[®] em pacientes pediátricos com HPN foram avaliadas no Estudo de PNH ALXN1210-PNH-304, um estudo aberto, Fase 3 realizado em pacientes pediátricos tratados anteriormente com eculizumabe e não tratados anteriormente com inibidor de complemento com HPN.

Estudo 301

O Estudo 301 foi um estudo de Fase 3 com duração de 26 semanas, multicêntrico, aberto, randomizado, com controle ativo, que incluiu 246 pacientes sem tratamento prévio com inibidores do complemento.

A história clínica de HPN foi semelhante entre os grupos de tratamento com Ultomiris[®] ou Soliris[®] (eculizumabe). O histórico de transfusão em doze meses foi semelhante entre os grupos de tratamento com Ultomiris[®] ou Soliris[®] (eculizumabe). Mais de 80% dos pacientes em ambos os grupos de tratamento apresentaram história positiva de transfusão nos 12 meses anteriores à entrada no estudo. A maioria da população do Estudo 301 era altamente hemolítica no início do estudo; 86,2% dos pacientes inscritos apresentavam níveis elevados de DHL ≥ 3 x LSN, que é uma avaliação direta da hemólise intravascular no contexto da HPN. A mediana do tamanho do clone nos glóbulos vermelhos foi de 33,75%, o que é consistente com hemólise ativa contínua da HPN em uma população de pacientes com tamanho aumentado de clones nos granulócitos (92,55%).

A Tabela 1 apresenta as características basais dos pacientes com HPN, incluídos no Estudo 301.

Tabela 1: Características basais no Estudo 301

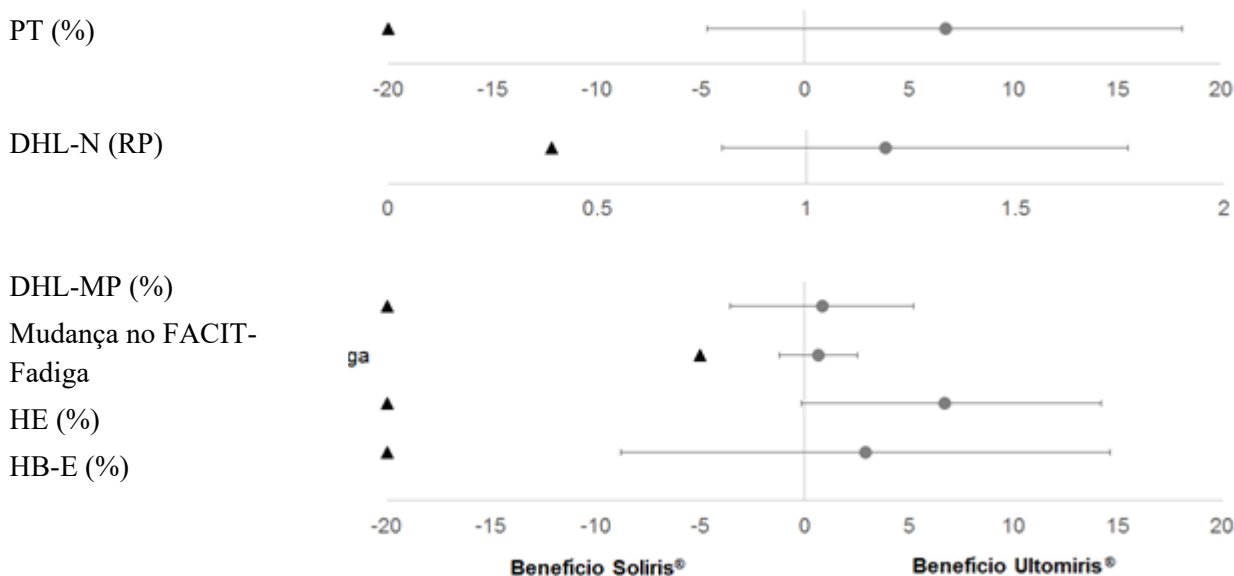
Parâmetros	Estatísticas	Ultomiris® (N = 125)	Soliris® (N = 121)
Idade (anos) ao diagnóstico de HPN	Média (DP)	37.9 (14.90)	39.6 (16.65)
	Mediana	34.0	36.5
	Mín, max	15, 81	13, 82
Idade (anos) na primeira infusão do estudo	Média (DP)	44.8 (15.16)	46.2 (16.24)
	Mediana	43.0	45.0
	Mín, max	18, 83	18, 86
Gênero (n, %)	Masculino	65 (52.0)	69 (57.0)
	Feminino	60 (48.0)	52 (43.0)
Etnia	n (%)		
Asiáticos		72 (57.6)	57 (47.1)
Branco		43 (34.4)	51 (42.1)
Negro ou afro-americano		2 (1.6)	4 (3.3)
Índio americano ou nativo do Alasca		1 (0.8)	1 (0.8)
Outros		4 (3.2)	4 (3.3)
Não reportado		3 (2.4)	4 (3.3)
Níveis de DHL pré-tratamento	Média (DP)	1633.5 (778.75)	1578.3 (727.06)
	Mediana	1513.5	1445.0
Número de pacientes com transfusões de concentrado de eritrócitos/sangue total nos últimos 12 meses anteriores à primeira dose do estudo	n (%)	103 (82.4)	100 (82.6)
Número de transfusões de concentrado de eritrócitos/ sangue total nos últimos 12 meses anteriores à primeira dose do estudo	Total	677	572
	Média (DP)	6.6 (6.04)	5.7 (5.53)
	Mediana	4.0	3.0
Unidades de concentrado de eritrócitos/sangue total transfundidas nos últimos 12 meses anteriores à primeira dose do estudo	Total	925	861
	Média (DP)	9.0 (7.74)	8.6 (7.90)
	Mediana	6.0	6.0
Pacientes com qualquer condição relacionada à HPN antes do consentimento informado	n (%)	121 (96.8)	120 (99.2)
	Anemia	103 (82.4)	105 (86.8)
	Hematuria ou hemoglobinúria	81 (64.8)	75 (62.0)
	Anemia aplásica	41 (32.8)	38 (31.4)
	Falência renal	19 (15.2)	11 (9.1)
	Síndrome mielodisplásica	7 (5.6)	6 (5.0)
	Complicações na gravidez	3 (2.4)	4 (3.3)
	Outros ^a	27 (21.6)	13 (10.7)

^a “Outros” conforme especificado no formulário de relato de caso incluiu trombocitopenia, doença renal crônica e pancitopenia, assim como várias outras condições. DP – Desvio padrão

Os desfechos co-primários foram a prevenção de transfusões e hemólise avaliada diretamente pela normalização dos níveis de DHL. A prevenção de transfusões foi considerada como alcançada apenas pelos pacientes que não receberam transfusão ou que não apresentaram critérios para transfusão pelas diretrizes especificadas, considerados desde o início do estudo até o dia 183. Os principais desfechos secundários incluíram a mudança percentual do basal nos níveis de DHL, mudança na qualidade de vida (FACIT-Fadiga), a proporção de pacientes com hemólise de escape e a proporção de pacientes com estabilização dos níveis de hemoglobina.

No Estudo 301, ambos desfechos primários, prevenção de transfusão de concentrado de eritrócitos de acordo com as diretrizes especificadas pelo protocolo e normalização de DHL do dia 29 ao dia 183, atingiram o objetivo principal e mostraram que Ultomiris® foi estatisticamente significativo para não inferioridade comparado ao Soliris® (eculizumabe). Ultomiris® também alcançou não inferioridade estatisticamente significativa em comparação com o Soliris® (eculizumabe), para todos os 4 principais desfechos secundários. Os desfechos co-primários e todos os principais desfechos secundários foram favoráveis ao Ultomiris® (Figura 1).

Figura 1: Análise dos Desfechos primários e secundários – Conjunto completo de análise (Estudo 301)



Nota: O triângulo preto indica as margens de não inferioridade e os pontos cinzentos indicam estimativas pontuais
 Nota: PT = Prevenção de Transfusão; DHL-N = Normalização da DHL; RP = Razão de Probabilidades, DHL-MP = Mudança Percentual de DHL; FACIT = Escala de fadiga da avaliação funcional da terapia de doença crônica (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale); HE = hemólise de escape; HB-E = Estabilização da Hemoglobina.

A prevenção de transfusões até o dia 183 foi alcançada por 73,6% dos pacientes no grupo Ultomiris® em comparação com 66,1% no grupo Soliris® (eculizumabe). A diferença entre os grupos de tratamento com Ultomiris® e Soliris® (eculizumabe) quanto a porcentagem de pacientes que não precisaram ser submetidos à transfusão foi de 6,8% (IC 95%: -4,66%, 18,14%). O número total de unidades transfundidas também foi menor para o grupo Ultomiris® (222 unidades para Soliris® versus 155 unidades para Ultomiris®). A prevalência ajustada de normalização da DHL (níveis de DHL $\leq 1 \times$ LSN do dia 29 ao dia 183) foi de 53,6% para o grupo Ultomiris® e 49,4% para o grupo Soliris® (eculizumabe). A Razão de Probabilidade ajustada para a comparação entre Ultomiris® e Soliris® (eculizumabe) foi de 1,187 (IC 95%: 0,796, 1,769). A mediana de tempo para a primeira normalização de DHL foi de 24 dias para o

Ultomiris® e de 29 dias para o Soliris® (eculizumabe).

A variação percentual média de DHL desde o início até o dia 183 foi de -76,84% para o grupo Ultomiris® e 76,02% para o grupo Soliris® (eculizumabe). A diferença média entre os grupos de tratamento foi de -0,83% (IC 95%: -5,21%, 3,56%).

A alteração média na pontuação total FACIT-Fadiga do início até o dia 183 do estudo, foi de 7,07 para o grupo Ultomiris® e 6,40 para o grupo Soliris® (eculizumabe), com uma melhora de 3 pontos em relação aos valores basais, o que nessa escala é considerada uma melhora clinicamente significativa. A diferença média entre os grupos de tratamento foi de 0,67 (95% CI: -1,21, 2,55). Ambos os grupos de tratamento apresentaram melhora na fadiga avaliada pelo FACIT-Fadiga ao longo do tempo, com resultados melhores para Ultomiris® em comparação com Soliris® (eculizumabe) em todas as avaliações temporais para o teste FACIT-Fadiga.

Hemólise de escape foi definida como pelo menos um sintoma novo ou piorado, ou ainda sinal de hemólise intravascular com níveis elevados de DHL $\geq 2 \times$ LSN após redução prévia de DHL $< 1,5 \times$ LSN na vigência de terapia. No Estudo 301, a hemólise de escape esteve presente em 4,0% dos pacientes no grupo Ultomiris® (5 pacientes com 5 eventos) e 10,7% dos pacientes no grupo Soliris® (13 pacientes com 15 eventos). A diferença entre os grupos de tratamento foi de -6,7% (IC 95%: -14,21%, 0,18%). Dos 15 eventos de hemólise de escape observados no grupo Soliris® (eculizumabe), 7 foram associados com C5 livre elevado acima de 0,5 $\mu\text{g/mL}$. Nenhum paciente no grupo Ultomiris® teve elevações dos níveis de C5 livre acima de 0,5 $\mu\text{g/mL}$.

A estabilização da hemoglobina até o dia 183 foi alcançada por 68,0% dos pacientes no grupo Ultomiris® e 64,5% dos pacientes no grupo Soliris® (eculizumabe). A diferença entre os grupos de tratamento foi de 2,9% (IC 95%: -8,80%, 14,64%).

No Estudo 301, a não inferioridade com significância estatística foi alcançada tanto para os desfechos co-primários como para todos os 4 principais desfechos secundários. Assim, conforme definido em protocolo, foi possível avaliar superioridade seguindo a ordem dos testes hierárquicos pré-definidos, iniciando com análise do desfecho de hemólise de escape. A diferença dos grupos de tratamento em relação a hemólise de escape ($p = 0,0558$) não atingiu o limiar pré-especificado para superioridade ($p < 0,05$), e, portanto, nenhum outro teste foi realizado.

Estudo 302

O Estudo 302, conduzido em pacientes previamente tratados com Soliris® (eculizumabe) foi um estudo de fase 3 de 26 semanas, multicêntrico, aberto, randomizado, com controle ativo, realizado em 195 pacientes com HPN que se encontravam clinicamente estáveis após terem sido tratados com Soliris® (eculizumabe) durante pelo menos os últimos 6 meses.

O histórico clínico de HPN foi semelhante entre os grupos de tratamento com Ultomiris® e Soliris® (eculizumabe). O histórico de transfusão nos últimos doze meses foi semelhante entre os grupos de tratamento com Ultomiris® e Soliris® (eculizumabe) e mais de 87% dos pacientes em ambos os grupos de tratamento não receberam transfusão nos 12 meses após a entrada no estudo. Devido aos critérios de inclusão no estudo, todos os pacientes apresentavam hemólise controlada no início do estudo, sendo este dado consistente para uma população sob tratamento contínuo com Soliris® (eculizumabe). A média do tamanho total do clone de HPN na contagem de eritrócitos foi de 60,05%, a média do tamanho total do clone de granulócitos de HPN foi de

83,30%, e o tamanho médio total do clone de monócitos de HPN foi de 85,86%.

A Tabela 2 apresenta as características basais dos pacientes com HPN incluídos no Estudo 302.

Tabela 2: Características basais no Estudo 302

Parâmetros	Estatísticas	Ultomiris® (N = 97)	Soliris® (N = 98)
Idade (anos) ao diagnóstico de HPN	Média (DP) Mediana Min, max	34.1 (14.41) 32.0 6, 73	36.8 (14.14) 35.0 11, 74
Idade (anos) na primeira infusão do estudo	Média (DP) Mediana Min, max	46.6 (14.41) 45.0 18, 79	48.8 (13.97) 49.0 23, 77
Gênero (n, %)	Masculino Feminino	50 (51.5) 47 (48.5)	48 (49.0) 50 (51.0)
Etnia	n (%)		
Asiáticos		50 (51.5)	61 (62.2)
Branco		23 (23.7)	19 (19.4)
Negro ou afro-americano		5 (5.2)	3 (3.1)
Índio americano ou nativo do Alasca		2 (2.1)	1 (1.0)
Outros		13 (13.4)	13 (13.3)
Não reportado		3 (3.1)	1 (1.0)
		1 (1.0)	0
Níveis de DHL pré-tratamento	Média (DP) Mediana	228.0 (48.71) 224.0	235.2 (49.71) 234.0
Número de pacientes com transfusões de concentrado de eritrócitos/sangue total nos últimos 12 meses anteriores à primeira dose	n (%)	13 (13.4)	12 (12.2)
Número de transfusões de concentrado de eritrócitos/sangue total nos últimos 12 meses anteriores à primeira dose	Total Média (DP) Mediana	64 4.9 (5.51) 3.0	30 2.5 (2.32) 1.5
Unidades de concentrado de eritrócitos/sangue total transfundidos nos últimos 12 meses anteriores à primeira dose	Total Média (DP) Mediana	103 7.9 (8.78) 4.0	50 4.2 (3.83) 2.5
Pacientes com qualquer condição relacionada à HPN antes do consentimento informado	n (%)	90 (92.8)	96 (98.0)
Anemia		64 (66.0)	67 (68.4)
Hematúria ou hemoglobinúria		47 (48.5)	48 (49.0)
Anemia aplásica		34 (35.1)	39 (39.8)
Falência Renal		11 (11.3)	7 (7.1)
Síndrome mielodisplásica		3 (3.1)	6 (6.1)
Complicações na gravidez		4 (4.1)	9 (9.2)
Outros ^a		14 (14.4)	14 (14.3)

^a A categoria "Outros" incluiu neutropenia, disfunção renal e trombopenia, além de várias outras condições.

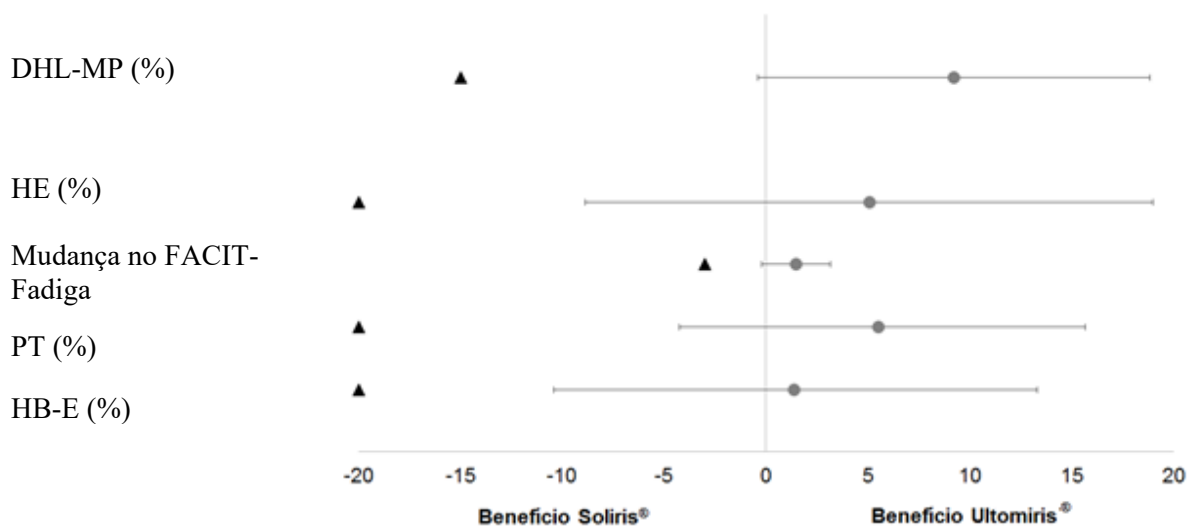
DP – Desvio padrão

O desfecho primário foi a hemólise, avaliada pela variação percentual de DHL em relação à

características iniciais do estudo. Os desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes com hemólise de escape, qualidade de vida (FACIT-Fadiga), prevenção de transfusões (PT) e proporção de pacientes com estabilização dos níveis de hemoglobina.

No Estudo 302, o desfecho primário, percentagem de alterações na DHL do início do estudo até o dia 183 atingiu o objetivo principal e demonstrou não inferioridade com significância estatística para o Ultomiris® em comparação com o Soliris® (eculizumabe). Ultomiris® também demonstrou não inferioridade com significância estatística em comparação com o Soliris® (eculizumabe) para todos os 4 principais desfechos secundários. Portanto, tanto os desfechos primários quanto todos os desfechos secundários principais favoreceram o Ultomiris® (Figura 2).

Figura 2: Análise dos Desfechos Primários e Secundários – Conjunto Completo de Análises (Estudo 302)



Nota: O triângulo preto indica as margens de não inferioridade e o ponto cinza indica as estimativas de ponto.

Nota: DHL-MP = Mudança Percentual de DHL; HE = hemólise de escape; FACIT = Escala de fadiga da avaliação funcional da terapia de doença crônica (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale); PT = Prevenção de Transfusão; HB-E = Estabilização da hemoglobina.

A alteração percentual média de DHL, desde o início do estudo até ao dia 183, mostrou uma diminuição de menos de 1% (-0,82%) para o grupo Ultomiris® e um aumento superior a 8% (+8,39%) para o grupo Soliris® (eculizumabe) com uma diferença de tratamento (Ultomiris®-Soliris®) de -9,21% (IC 95%: -18,84%, 0,42%).

Nenhum dos pacientes no grupo Ultomiris® porém 5 (5,1%) pacientes no grupo de Soliris® (eculizumabe) tiveram hemólise de escape, com base na mesma definição utilizada no Estudo 301. A diferença entre os grupos de tratamento foi de -5,1% (IC 95%: -19,0%, 8,9%). A incidência de hemólise de escape foi maior no grupo Soliris® (eculizumabe) (7 eventos) comparado ao grupo Ultomiris® (0 eventos). Dos 7 eventos de hemólise de escape observados no grupo Soliris® (eculizumabe), 4 foram associados com C5 livre elevado acima de 0,5 µg/mL. Não houve eventos de hemólise de escape no grupo Ultomiris® e nenhum paciente no grupo Ultomiris® teve elevações dos níveis de C5 livre acima de 0,5 µg/mL.

A alteração média na pontuação total da FACIT-Fadiga desde o início do estudo até o dia 183 foi de 2,01 para o grupo Ultomiris® e 0,54 para o grupo Soliris® (eculizumabe). A diferença

média de mínimos quadrados entre os grupos de tratamento foi de 1,5 (IC 95%: -0,2, 3,2). Ambos os grupos de tratamento apresentaram melhora na fadiga avaliada pelo teste FACIT-Fadiga ao longo do tempo, com resultados melhores para Ultomiris[®] quando comparado ao Soliris[®] (eculizumabe), em todos os momentos após o dia 8.

A prevenção da transfusão foi alcançada por 87,6% dos pacientes em Ultomiris[®] em comparação com 82,7% dos pacientes em Soliris[®] (eculizumabe) na semana 26. A diferença entre os grupos de tratamento com Ultomiris[®] e Soliris[®] (eculizumabe) na porcentagem de pacientes que não necessitaram de transfusão foi de 5,5% (IC95%: -4,27 %, 15,68%).

A estabilização dos níveis de hemoglobina até o dia 183 foi alcançada por 76,3% dos pacientes no grupo Ultomiris[®] e 75,5% dos pacientes no grupo Soliris[®] (eculizumabe). A diferença entre os grupos de tratamento foi de 1,4% (IC 95%: -10,41%, 13,31%).

Como a não inferioridade estatisticamente significativa foi alcançada para o desfecho primário e todos os 4 principais desfechos secundários, foi possível através da ordem hierárquica pré-especificada pelo protocolo aplicar análise de superioridade da variação percentual de DHL em relação ao início do estudo. A análise de superioridade da diferença de tratamento resultou em um valor de $p = 0,0583$ que não alcançou o limiar de significância pré-especificado para superioridade ($p < 0,05$) e, portanto, nenhum teste adicional na hierarquia foi conduzido.

Estudo 304

O estudo pediátrico (ALXN1210-PNH-304) é um estudo multicêntrico, aberto, Fase 3 realizado em pacientes pediátricos com HPN tratados anteriormente com Soliris[®] e não tratados anteriormente com inibidor de complemento. Pacientes que concluíram o período de avaliação primária de 26 semanas deverão ser acompanhados por até 4 anos no Período de Extensão crônica.

Um total de 13 pacientes pediátricos com HPN concluiu o tratamento com Ultomiris[®] durante o Período de Avaliação Primária (26 semanas) do Estudo ALXN1210-PNH-304. Cinco dos 13 pacientes nunca haviam tratados com inibição do complemento e 8 pacientes foram tratados com Soliris[®]. Onze dos 13 pacientes tinham entre 12 e 17 anos de idade na primeira infusão, com 2 pacientes menores de 12 anos de idade (11 e 9 anos de idade). Com base no peso corporal, os pacientes receberam uma dose de ataque de Ultomiris[®] no Dia 1, seguida por tratamento de manutenção no Dia 15 e uma vez a cada 8 semanas (q8w) posteriormente para pacientes com ≥ 20 kg, ou uma vez a cada 4 semanas (4/4 sem) para pacientes com < 20 kg. Para pacientes admitidos ao estudo em terapia com Soliris[®], o Dia 1 do tratamento em estudo foi planejado para ocorrer 2 semanas a partir da última dose de Soliris[®] do paciente.

O esquema de dose de Ultomiris[®] com base no peso forneceu inibição imediata, completa e prolongada do complemento terminal por todo o período de tratamento de 26 semanas, independentemente da experiência anterior com Soliris[®]. Após o início do tratamento com Ultomiris[®], as concentrações séricas terapêuticas de Ultomiris[®] em estado de equilíbrio foram atingidas imediatamente após a primeira dose e mantidas por todo o Período de Avaliação Primária em ambas as coortes. Não houve hemólise intermitente durante o Período de Avaliação Primária de 26 semanas e nenhum paciente apresentou níveis de C5 livre pós-basais acima de 0,5 $\mu\text{g/mL}$.

A alteração percentual média desde o valor basal em DHL foi de -47,91% no Dia 183 na coorte não tratada anteriormente com inibidor de complemento e permaneceu estável na coorte tratada anteriormente com Soliris[®] durante o Período de Avaliação Primária de 26 semanas. Três (60%) dos 5 pacientes virgens de tratamento com inibidor de complemento e 6 (75%) dos 8 pacientes tratados anteriormente com Soliris[®] atingiram estabilização de hemoglobina até a Semana 26,

respectivamente. A ausência de transfusão foi atingida para 85% (11/13) dos pacientes durante o Período de Avaliação Primária de 26 semanas.

Uma melhora clinicamente relevante desde o valor basal na QoL conforme avaliada pela FACIT-Fadiga Pediátrica (isto é, melhora média de > 3 unidades para as pontuações de FACIT-Fadiga pediátrica) foi mantida por todo o Período de Avaliação Primária nos 5 pacientes virgens de tratamento com inibidor do complemento. Também foi observada uma melhora discreta em pacientes tratados anteriormente com Soliris®.

A Tabela 3 apresenta os resultados de eficácia para o Período de Avaliação Primária.

Tabela 3: Resultados de Eficácia do Período de Avaliação Primária de 26 Semanas do Estudo Pediátrico em Pacientes com HPN (ALXN1210-PNH-304)

<i>Desfecho</i>	Não Tratados Anteriormente (N = 5)	Soliris® Experienced (N = 8)
DHL- alteração percentual desde o valor basal, Média (DP)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Ausência de transfusão (%) (IC de 95%)	60,0 (14,66, 94,73)	100,0 (63,06, 100,00)
Alteração na FACIT-Fadiga, Média (DP)	3,40 (6,107)	1,28 (5,235)
Estabilização de hemoglobina (%) (IC de 95%)	60,0 (14,66, 94,73)	75 (34,91, 96,81)
Hemólise intermitente (%)	0	0 ^a

a Nenhum paciente apresentou hemólise intermitente durante o Período de Avaliação Primária. Um paciente apresentou hemólise intermitente após 1,8 ano de tratamento durante o Período de Extensão; contudo, no momento do evento de hemólise intermitente, o paciente apresentou inibição adequada de C5 (C5 livre < 0,5 µg/mL).

Abreviações: C5 = componente 5 do complemento; IC = intervalo de confiança; FACIT = Avaliação Funcional da Terapia para Doença Crônica; DHL = desidrogenase láctica; DP = desvio padrão

Com base nestes dados, pacientes pediátricos com HPN podem iniciar Ultomiris® ou ser transferidos de Soliris® para Ultomiris® com segurança e sem perda de eficácia. A eficácia de Ultomiris® em pacientes pediátricos com HPN é semelhante à observada em pacientes adultos com HPN incluídos em estudos centrais.

Síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa)

A segurança e a eficácia de ULTOMIRIS® IV em pacientes com microangiopatia trombótica (MAT) mediada pelo complemento foram avaliadas em 2 estudos Fase 3 abertos, de braço único. O Estudo ALXN1210-aHUS-311 incluiu pacientes adultos com MAT mediada pelo complemento. O Estudo ALXN1210-aHUS-312 incluiu pacientes pediátricos com MAT mediada pelo complemento.

Estudo 311

O estudo em adultos foi um estudo multicêntrico, de braço único, Fase 3 realizado em pacientes não tratados anteriormente com tratamento com inibidor de complemento antes da admissão ao estudo. O estudo foi composto por um Período de Avaliação Inicial de 26 semanas e os pacientes puderam entrar em um período de extensão por até 4,5 anos.

Foi incluído um total de 58 pacientes com MAT documentada. Os critérios de inclusão excluíram pacientes que apresentaram MAT devido a uma disintegrina e metaloproteinase com motivo trombospondina tipo 1, deficiência de membro 13 (ADAMTS13), síndrome hemolítico-

urêmica relacionada a toxina Shiga de *Escherichia coli* (STEC-SHUSTEC-SHU) e defeito genético no metabolismo de cobalamina C. Dois pacientes foram excluídos do Conjunto de Análise Completo devido a um diagnóstico confirmado de síndrome hemolítico-urêmica relacionada a toxina Shiga de *Escherichia coli* (STEC-SHU). Consequentemente, não há informações sobre o uso de ULTOMIRIS® nestas populações. A maior parte dos pacientes apresentou sinais ou sintomas extrarrenais de SHUa na visita basal. Na visita basal, 71,4% (n = 41) dos pacientes apresentavam doença renal crônica (DRC) estágio 5.

A Tabela 4 apresenta as características demográficas e basais de 56 pacientes adultos incluídos no Estudo ALXN1210-aHUS-311, que constituíram o Conjunto de Análise Completo.

Tabela 4: Características Basais no Estudo em Adultos

Parâmetro	Estatística	Ravulizumabe (N = 56)
Idade no momento da primeira infusão (anos)	Média (DP) Mín, máx	42,2 (14,98) 19,5, 76,6
Sexo		
Masculino	n (%)	19 (33,9)
Raça ^a	n (%)	
Asiática		15 (26,8)
Branca		29 (51,8)
Desconhecida		8 (14,3)
Outro		14 (7,2)
Quaisquer sinais ou sintomas extrarrenais de SHUa pré-tratamento	n (%)	52 (92,9)
Cardiovascular		39 (69,6)
Pulmonar		25 (44,6)
Sistema nervoso central		29 (51,8)
Gastrointestinal		35 (62,5)
Cutânea		17 (30,4)
Músculo esquelético		13 (23,2)
História de transplante	n (%)	8 (14,3)
Pacientes pós-parto	N (%)	8 (14,3)
Plaquetas (10 ⁹ /L) sanguíneas [intervalo normal 130 a 400 × 10 ⁹ /L]	n Média (DP) Mediana (mín,máx)	56 118,52 (86,440) 95,25 (18, 473)
Hemoglobina (g/L) sanguínea [intervalo normal 115 a 160 g/L (mulheres), 130 a 175 g/L (homens)]	n Média (DP) Mediana (mín,máx)	56 86,26 (14,866) 85,00 (60,5, 140)

Parâmetro	Estatística	Ravulizumabe (N = 56)
DHL (U/L) sérica [intervalo normal 120 a 246 U/L]	n Média (DP) Mediana (mín,máx)	56 702,38 (557,959) 508,00 (229,5, 3249)
RGFe (mL/min/1,73 m ²) [intervalo normal ≥ 60 mL/min/1,73 m ²]	n (%) Média (DP) Mediana (mín,máx)	55 15,86 (14,815) 10,00 (4, 80)
Pacientes em diálise	N (%)	29 (51,8)

Observação: As porcentagens se baseiam no número total de pacientes.

Abreviações: SHUa = síndrome hemolítica urêmica atípica; RFGe = ritmo de filtração glomerular estimado; DHL = desidrogenase láctica; máx = máximo; mín = mínimo; MAT= microangiopatia trombótica

O desfecho primário foi Resposta Completa da MAT durante o Período de Avaliação Inicial de 26 semanas, conforme evidenciada por normalização dos parâmetros hematológicos (número de plaquetas e DHL) e melhora de $\geq 25\%$ na creatinina sérica desde o valor basal. Os pacientes deveriam atender a cada critério de Resposta Completa MAT em 2 avaliações separadas obtidas com intervalo mínimo de 4 semanas (28 dias) e qualquer medição no período. Todos os valores séricos de creatinina obtidos enquanto o paciente estava em diálise foram excluídos de todas as análises. Quando um paciente está em diálise na visita basal, o primeiro valor válido de creatinina a ser utilizado como valor basal é a primeira avaliação ≥ 6 dias após a diálise. Caso um paciente esteja em diálise durante todo o Período de Avaliação Inicial de 26 semanas, a creatinina basal não é calculada.

Os *desfechos* secundários incluíram tempo até Resposta Completa MAT, estado de resposta completa da MAT com o tempo, necessidade de diálise, estágio de DRC conforme avaliado pelo ritmo de filtração glomerular estimado (RFGe), resposta de hemoglobina e alteração desde o valor basal na qualidade de vida (QV).

A Resposta Completa da MAT foi observada em 30 dos 56 (53,6%) durante o Período de Avaliação Inicial de 26 semanas, conforme mostrado na Tabela 5.

Tabela 5: Análise de Resposta Completa da MAT e Componentes da Resposta Completa da MAT Durante o Período de Avaliação Inicial de 26 Semanas (ALXN1210-aHUS-311)

	Total	Respondedor	
		n	Proporção (IC de 95%) ^a
Resposta Completa de MAT	56	30	0,536 (0,396, 0,675)
Componentes da Resposta de MAT Completa			
Normalização do número de plaquetas	56	47	0,839 (0,734, 0,944)
Normalização de DHL	56	43	0,768 (0,648, 0,887)
≥ 25% de melhora na creatinina sérica desde o valor basal	56	33	0,589 (0,452, 0,727)
Normalização hematológica	56	41	0,732 (0,607, 0,857)

^a Os ICs de 95% para a proporção se basearam no método de aproximação assintótica de Gauss com uma correção de continuidade.

Abreviações: IC = intervalo de confiança; DHL = desidrogenase láctica; MAT = microangiopatia trombótica

Quatro pacientes adicionais apresentaram uma Resposta completa da MAT que foi confirmada após o Período Inicial de Avaliação de 26 semanas (com uma resposta completa de MAT ocorrendo nos Dias 169, 302, 401 e 407), resultando em uma Resposta Completa de MAT em 34 de 56 pacientes (60,7%; IC de 95%: 47,0%, 74,4%). A resposta de componente individual aumentou para 48 (85,7%; IC de 95%: 75,7%, 95,8%) pacientes para normalização do número de plaquetas, 47 (83,9%; IC de 95%: 73,4%, 94,4%) pacientes para normalização de DHL e 35 (62,5%; IC de 95%: 48,9%, 76,1%) pacientes para melhora da função renal.

A Resposta Completa da MAT foi atingida em um tempo mediano de 86 dias (7 a 169 dias). Um aumento no número médio de plaquetas foi observado rapidamente após início de ravulizumabe, aumentando de $118,52 \times 10^9/L$ na visita basal para $240,34 \times 10^9/L$ no Dia 8 e permanecendo acima de $227 \times 10^9/L$ em todas as visitas subsequentes no Período Inicial de Avaliação (26 semanas). De modo semelhante, o valor médio de DHL foi diminuído desde o valor basal nos primeiros 2 meses de tratamento, e foi mantido pela duração do Período de Avaliação Inicial (26 semanas). A Tabela 6 resume os resultados de eficácia secundários para o Estudo ALXN1210-aHUS-311.

A função renal, medida por RFGe, foi melhorada e mantida durante o tratamento com ravulizumabe. Dois terços da população de pacientes (32/47), que apresentavam principalmente DRC estágio 4 ou 5 na visita basal, melhoraram em 1 ou mais estágios de DRC. O estágio da doença renal crônica continuou a melhorar para muitos pacientes (19/30) depois de atingirem Resposta Completa de MAT durante o Período de Avaliação Inicial de 26 semanas. Dezesete dos 29 pacientes que necessitaram de diálise na admissão ao estudo conseguiram descontinuar a diálise até o final do acompanhamento disponível, ao passo que 6 de 27 pacientes sem diálise na visita basal estavam em diálise no último acompanhamento disponível. Os pacientes relataram melhora da qualidade de vida (QV) relacionada à saúde.

Tabela 6: Resultado de Eficácia Secundária para o Estudo ALXN1210-aHUS-311

Parâmetros	Estudo ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
	Valor absoluto (n=48)	Alteração desde o valor basal (n=48)
Parâmetros hematológicos de MAT, Dia 183		
Plaquetas (10 ⁹ /L) sanguíneas		
Média (DP)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Mediana	232,00	125,00
DHL (U/L) sérica		
Média (DP)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Mediana	176,50	-310,75
Aumento em hemoglobina de ≥ 20 g/L desde o valor basal com um resultado confirmatório durante o Período de Avaliação Inicial		
n/N	40/56	
proporção (IC de 95%)**	0,714 (0,587, 0,842)	
Mudança do estágio de DRC desde o valor basal, Dia 183		
Melhora		
n/m	32/47	
Proporção (IC de 95%)*	0,681 (0,529, 0,809)	
Piora***		
n/m	2/13	
Proporção (IC de 95%)*	0,154 (0,019, 0,454)	
RFG _e (mL/min/1,73 m ²), Dia 183	Valor absoluto (n=48)	Alteração desde o valor basal (n=47)
Média (DP)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Mediana	40,00	29,00
Pontuação FACIT-Fadiga, melhora de >3 pontos desde o valor basal, Dia 183		
n/m	37/44	
Proporção (IC de 95%)*	0,841 (0,699, 0,934)	

Observação: m: número de pacientes disponíveis na visita do Dia 183. O estágio de doença renal crônica (DRC) é classificado com base no Estágio de nefropatia crônica da *National Kidney Foundation*. O Estágio 5 é considerado a pior categoria, ao passo que o Estágio 1 é considerado a melhor categoria. O valor basal é derivado com base no último RFG_e disponível antes do início do tratamento. Melhora: Em comparação ao estágio de DRC na visita basal. Melhora: Exclui aqueles com Estágio 1 na visita basal, uma vez que não podem melhorar. *Os intervalos de confiança de 95% (ICs de 95%) se baseiam nos limites de confiança exatos com uso do método de Clopper-Pearson. **Os intervalos de confiança de 95% (ICs de 95%) para a proporção se baseiam no método de aproximação assintótica de Gauss com uma correção de continuidade. ***Exclui pacientes com estágio 5 na visita basal, uma vez que não podem piorar.

Abreviações: RFG_e = ritmo de filtração glomerular estimado; FACIT = Avaliação Funcional da Terapia de Doença Crônica; DHL = desidrogenase láctica; MAT = microangiopatia trombótica

Não houve diferença clinicamente significativa observável nos resultados de eficácia em estudos com Ultomiris® e Soliris® após 26 semanas de tratamento.

Estudo 312

Este é um estudo de 26 semanas, multicêntrico, de braço único, fase 3 realizado em pacientes pediátricos.

Um total de 21 pacientes virgens de tratamento com Soliris® com diagnóstico documentado de MAT mediada pelo complemento foram incluídos, dos quais 18 foram incluídos no conjunto de análise completo. Os critérios de inclusão excluíram pacientes que apresentavam MAT devido à deficiência de ADAMTS13, STEC-SHU e defeito genético no metabolismo de cobalamina C. Consequentemente, não há informações sobre o uso de ravulizumabe nestas populações. Dois pacientes receberam uma dose única e um paciente recebeu 2 doses, porém então descontinuou, e foram excluídos do Conjunto de Análise Completo porque não foi confirmada MAT mediada por complemento. A idade média no momento da primeira infusão foi 6,4 anos. O peso médio geral na visita basal foi 22,2 kg; a maior parte dos pacientes estava na categoria de peso basal de ≥ 10 a < 20 kg. A maior parte dos pacientes (72,2%) apresentou sinais extrarrenais pré-tratamento (cardiovasculares, pulmonares, sistema nervoso central, gastrointestinal, pele, músculo esquelético) ou sintomas de SHUa na visita basal. Na visita basal, 33,3% (n = 6) dos pacientes apresentaram DRC estágio 5.

Um total de 10 pacientes transferidos de Soliris® para Ultomiris® com diagnóstico documentado de MAT- mCfoi incluído. Os pacientes deveriam apresentar resposta clínica a SOLIRIS® antes da inclusão.

A Tabela 7 apresenta as características basais dos pacientes pediátricos incluídos no Estudo ALXN1210-aHUS-312.

Tabela 7: Características Demográficas e Basais no Estudo ALXN1210-aHUS-312

Parâmetro	Estatística	Ravulizumabe (Não tratados anteriormente, N = 18)	Ravulizumabe (Transferência, N = 10)
Categoria etária no momento da primeira infusão (anos)	n (%)		
Nascimento a < 2 anos		2 (11,1)	1 (10,0)
2 a < 6 anos		9 (50,0)	1 (10,0)
6 a < 12 anos		5 (27,8)	1 (10,0)
12 a < 18 anos		2 (11,1)	7 (70,0)
Sexo	n (%)		
Masculino		8 (44,4)	9 (90,0)

Parâmetro	Estatística	Ravulizumabe (Não tratados anteriormente, N = 18)	Ravulizumabe (Transferência, N = 10)
Raça ^a	n (%)		
Índia Americana ou Nativa do Alasca		1 (5,6)	0 (0,0)
Asiática		5 (27,8)	4 (40,0)
Negra ou afro-americana		3 (16,7)	1 (10,0)
Branca		9 (50,0)	5 (50,0)
Desconhecida		1 (5,6)	0 (0,0)
Quaisquer sinais ou sintomas extrarrenais de SHUa pré-tratamento	n (%)	13 (72,2)	1 (10,0)
Cardiovascular		9 (50,0)	1 (10,0)
Pulmonar		1 (5,6)	0 (0)
Sistema Nervoso Central		7 (38,9)	0 (0)
Gastrointestinal		11 (61,1)	0 (0)
Cutânea		9 (50,0)	0 (0)
Músculo esquelético		1 (5,6)	
História de transplante	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Plaquetas (10 ⁹ /L) no sangue [intervalo normal de 229 a 533 × 10 ⁹ /L]	Média (DP) Mediana (mín, máx)	60,39 (32,613) 51,25 (14, 125)	287,90 (74,596) 281,75 (207, 415,5)
Hemoglobina (g/L) no sangue [intervalo normal 107 a 131 g/L]	Média (DP) Mediana (mín, máx)	74,42 (17,387) 74,25 (32, 106)	131,50 (11,311) 132,0 (114,5, 148)
DHL (U/L) no soro [intervalo normal 165 a 395 U/L]	Média (DP) Mediana (mín, máx)	2223,47 (1321,118) 1963,00 (772, 4985)	219,40 (56,850) 206,5 (138,5, 356)
RFG _e (mL/min/1,73 m ²) [intervalo normal ≥ 60 mL/min/1,73 m ²]	Média (DP) Mediana (mín, máx)	26,4 (21,17) 22,0 (10, 84)	104,90 (29,545) 99,75 (54, 136,5)
Diálise necessária na visita basal	n (%)	6 (33,3)	0 (0,0)

Observação: As porcentagens se baseiam no número total de pacientes.

^a Os pacientes podem ter várias raças selecionadas.

Abreviações: SHUa = síndrome hemolítica urêmica atípica; RFG_e = ritmo de filtração glomerular estimado; DHL = desidrogenase láctica; máx = máximo; mín = mínimo.

O desfecho primário foi de Resposta Completa da MAT durante o Período de Avaliação Inicial de 26 semanas, conforme evidenciada por normalização dos parâmetros hematológicos (número de plaquetas e DHL) e melhora de ≥ 25% na creatinina sérica desde o valor basal. Os pacientes deveriam atender a todos os critérios de Resposta Completa da MAT em 2 avaliações separadas obtidas com intervalo mínimo de 4 semanas (28 dias) e qualquer medição no período. Os desfechos secundários incluíram tempo até Resposta Completa da MAT, estado de resposta MAT com o tempo, necessidade de diálise, estágio de DRC conforme avaliado por RFG_e, resposta de hemoglobina e alteração desde o valor basal na QV.

A Resposta Completa MAT foi observada em 14 dos 18 pacientes virgens de tratamento (77,8%) durante o Período de Avaliação Inicial de 26 semanas, conforme mostrado na Tabela 8.

Tabela 8: Análise de Resposta Completa de MAT e Componentes da Resposta Completa de MAT Durante o Período de Avaliação Inicial de 26 Semanas (ALXN1210-aHUS-312)

	Total	Respondedor	
		n	Proporção (IC de 95%) ^a
Resposta Completa de MAT	18	14	0,778 (0,524, 0,936)
Componentes da Resposta de MAT Completa			
Normalização do número de plaquetas	18	17	0,944 (0,727, 0,999)
Normalização de DHL	18	16	0,889 (0,653, 0,986)
≥ 25% de melhora na creatinina sérica desde o valor basal	18	15	0,833 (0,586, 0,964)
Normalização hematológica	18	16	0,889 (0,653, 0,986)

Observação: 1 paciente se retirou do estudo depois de receber 2 doses de ravulizumabe.

a Os ICs de 95% para a proporção se basearam no método de aproximação assintótica de Gauss com uma correção de continuidade.

Abreviações: IC = intervalo de confiança; DHL = desidrogenase láctica; MAT = microangiopatia trombótica.

Resposta Completa da MAT durante o Período de Avaliação Inicial foi atingida em um tempo mediano de 30 dias (15 a 97 dias). Todos os pacientes com Resposta completa da MAT a mantiveram até o Período Inicial de Avaliação com melhoras contínuas observadas na função renal. Um aumento no número médio de plaquetas foi observado rapidamente após o início de ravulizumabe, aumentando de $60,50 \times 10^9/L$ na visita basal para $296,67 \times 10^9/L$ no Dia 8 e permanecendo acima de $296 \times 10^9/L$ em todas as visitas subsequentes no Período Inicial de Avaliação (26 semanas).

Três pacientes adicionais apresentaram uma Resposta completa da MAT que foi confirmada após o Período Inicial de Avaliação de 26 semanas (com uma resposta completa da MAT ocorrendo nos Dias 291, 297 e 353); assim, 17 de 18 (94,4%) pacientes pediátricos (IC de 95%: 72,7%, 99,9%) apresentaram uma resposta completa da MAT. A resposta de componente individual aumentou para 17 de 18 (94,4%; IC de 95%: 72,7%, 99,9%) pacientes para cada normalização do número de plaquetas, normalização de DHL e melhora da função renal.

A Tabela 9 resume os resultados de eficácia secundários para o Estudo ALXN1210-aHUS-312.

Todos os 6 pacientes que necessitaram de diálise na admissão ao estudo puderam descontinuar a diálise; 5 dos quais já descontinuaram até o Dia 43. Nenhum paciente iniciou diálise durante o estudo. A maior parte da população de pacientes (15/17) melhorou em 1 ou mais estágios de DRC até o Dia 183; 14 pacientes melhoraram em 2 ou mais estágios. Os pacientes também melhoraram a QV relacionada à saúde.

Tabela 9: Resultado de Eficácia Secundária para o Estudo ALXN1210-aHUS-312

Parâmetros	Estudo ALXN1210-aHUS-312 (N = 18)	
Parâmetros hematológicos de MAT, Dia 183 Plaquetas ($10^9/L$) sanguíneas	Valor absoluto (n=17)	Alteração desde o valor basal (n=17)
Média (DP)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Mediana	318,00	247,00
DHL (U/L) sérica	262,41 (59,995)	-2044,13 (1328,059)
Média (DP)	247,00	-1851,50
Mediana		
Aumento em hemoglobina de ≥ 20 g/L desde o valor basal com um resultado confirmatório durante o Período de Avaliação Inicial n/N proporção (IC de 95%)*	16/18 0,889 (0,653, 0,986)	
Mudança do estágio de DRC desde o valor basal, Dia 183 Melhora n/m Proporção (IC de 95%)* Piora** n/m Proporção (IC de 95%)*	15/17 0,882 (0,636, 0,985) 0/11 0,000 (0,000, 0,285)	
RFG _e (mL/min/1,73 m ²), Dia 183	Valor absoluto (n=17)	Alteração desde o valor basal (n=17)
Média (DP)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Mediana	108,0	80,00
Pontuação FACIT-Fadiga, Dia 183	Valor absoluto (n=9)	Alteração desde o valor basal (n=9)
Média (DP)	48,22 (5,848)	16,78 (14,704)
Mediana	52,00	10,00

Observação: m: número de pacientes disponíveis na visita do Dia 183. O estágio de doença renal crônica (DRC) é classificado com base no Estágio de nefropatia crônica da *National Kidney Foundation*. O Estágio 1 é considerado a melhor categoria, ao passo que o Estágio 5 é considerado a pior categoria. O valor basal é derivado com base no último RFG_e disponível antes do início do tratamento. Melhora: Em comparação ao estágio de DRC na visita basal. Piora: Exclui aqueles com Estágio 1 na visita basal, uma vez que não podem melhorar. *Os intervalos de confiança de 95% (ICs de 95%) se baseiam nos limites de confiança exatos com uso do método de Clopper Pearson. **Os intervalos de confiança de 95% (ICs de 95%) para a proporção se baseiam no método de aproximação assintótica de Gauss com uma correção de continuidade. *** Exclui pacientes com Estágio 5 na visita basal, uma vez que não podem piorar.

Abreviações: RFG_e = ritmo de filtração glomerular estimado; FACIT = Avaliação Funcional da Terapia de Doença Crônica; DHL = desidrogenase láctica; MAT = microangiopatia trombótica.

A eficácia de Ultomiris® para o tratamento de MAT mediada pelo complemento, incluindo SHUa, é semelhante em pacientes pediátricos e adultos. Não houve diferença clinicamente significativa observável nos resultados de eficácia em estudos com Ultomiris® e Soliris® (C10-003) após 26 semanas de tratamento.

Em pacientes tratados anteriormente com Soliris®, a troca para Ultomiris® manteve o controle da doença, conforme evidenciado por parâmetros hematológicos e renais estáveis, sem impacto aparente na segurança.

Miastenia Grave Generalizada (MGg)

A eficácia e a segurança de Ultomiris® IV em pacientes adultos com MGg foram avaliadas em um estudo fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico (ALXN1210-MG-306) desenhado para demonstrar a superioridade de Ultomiris® em relação ao placebo. Os pacientes que participaram deste estudo foram randomizados em 1:1 para receber Ultomiris® ou placebo pelo Período Controlado e Randomizado (PCR) de 26 semanas e puderam entrar em um Período de Extensão Aberta (PEA), durante o qual todos os pacientes receberam Ultomiris®.

Pacientes com MGg (diagnosticada há no mínimo 6 meses) com um teste sorológico positivo para anticorpos antirreceptor de acetilcolina (AChR), MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) classificação clínica Classes II a IV e pontuação total de Atividades da Vida Diária com Miastenia Grave (MG-ADL) ≥ 6 foram randomizados para receber Ultomiris® (N = 86) ou placebo (N = 89). O tratamento anterior com terapias imunossupressoras (TISs) (corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetila ou tacrolimo) não foi exigido para inclusão. Contudo, pacientes tratados com TISs puderam continuar na terapia por todo o estudo. Além disso, a terapia de resgate (incluindo dose elevada de corticosteroide, troca plasmática/plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa) foi permitida se um paciente apresentasse deterioração clínica, conforme definida pelo protocolo do estudo.

Um total de 162 (92,6%) pacientes concluiu o PCR de 26 semanas do Estudo ALXN1210-MG-306. As características basais dos pacientes foram equilibradas entre os dois grupos de tratamento (Tabela 10).

Tabela 10: Características Basais da Doença no Estudo ALXN1210-MG-306

Parâmetro	Estatística	Placebo (N = 89)	ULTOMIRIS (N = 86)
Sexo	n (%)		
Masculino		44 (49,4)	42 (48,8)
Feminino		45 (50,6)	44 (51,2)
Idade na primeira dose da droga em estudo (anos)	Média (DP) (mín, máx)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
Duração de MG desde o diagnóstico (anos)	Média (DP) (mín, máx) Mediana	10,0 (8,90) (0,5, 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5, 39,5) 5,7
Pontuação MG-ADL na visita basal	Média (DP) (mín, máx) Mediana	8,9 (2,30) (6,0, 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0, 24,0) 9,0
Pontuação MGQ na visita basal	Média (DP) (mín, máx) Mediana	14,5 (5,26) (2,0, 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0, 39,0) 15,0

Classificação MGFA basal	n (%)		
Classe II (fraqueza leve)		39 (44)	39 (45)
Classe III (fraqueza moderada)		45 (51)	41 (48)
Classe IV (fraqueza severa)		5 (6)	6 (7)
Qualquer intubação anterior desde o diagnóstico (MGFA classe V)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Número de pacientes com crise prévia de MG desde o diagnóstico^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Número de TISs^b estáveis na admissão ao estudo	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
2+		47 (52,8)	36 (41,9)
Número de pacientes que recebem corticosteroides estáveis na admissão ao estudo	n (%)	65 (73,0)	56 (65,1)
Número de pacientes que recebem outros agentes imunossupressores estáveis^c na admissão ao estudo	n (%)	63 (70,8)	56 (65,1)

^a As informações de crise anterior de MG foram coletadas como parte da história médica e não avaliadas de acordo com a definição do protocolo clínico.

^b Terapias imunossupressoras (TISs) incluem corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetila ou tacrolimo.

^c Outros agentes imunossupressores incluem azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetila ou tacrolimo.

Abreviações: Máx = máximo; mín = mínimo; MG = miastenia grave; MG-ADL = Atividades da Vida Diária com Miastenia Grave; MGFA = *Myasthenia Gravis Foundation of America*; MGQ = Miastenia Grave Quantitativa; DP = desvio padrão

O *desfecho* primário foi a alteração desde o valor basal até a Semana 26 na pontuação total de MG-ADL (uma avaliação validada relatada pelo paciente que mede as atividades funcionais relevantes afetadas em pacientes com MGg).

Os *desfechos* secundários, que também avaliaram alterações desde o valor basal até a Semana 26, incluíram a alteração na pontuação total de Miastenia Grave Quantitativa (MGQMGQ) (MGQMGQ - uma avaliação validada relatada pelo clínico de fraqueza muscular na MGg), a proporção de pacientes com melhora mínima de 5 e 3 pontos nas pontuações totais de MGQ e MG-ADL, respectivamente, bem como alterações nas avaliações da qualidade de vida.

Ultomiris[®] demonstrou uma alteração estatisticamente significativa no desfecho primário, alteração na pontuação total de MG-ADL desde o valor basal até a Semana 26, em comparação ao placebo. Os resultados dos desfechos primários e secundários são apresentados na Tabela 11.

O efeito do tratamento de Ultomiris[®] na MG-ADL foi rápido, com uma melhora demonstrada logo na Semana 1 ($p = 0,0265$) e mantida até a Semana 26. A eficácia de Ultomiris[®] foi consistente de modo geral nos subgrupos pré-especificados (sexo, idade, peso corporal, região, uso de terapia imunossupressora na visita basal e classificação clínica MGFA).

Tabela 11: Análise dos Desfechos de Eficácia Primários e Secundários

Desfechos de Eficácia Semana 26	Placebo (N = 89) Média LS (EPM)	ULTOMIRIS (N = 86) Média LS (EPM)	Estatística para Comparação	Efeito do Tratamento (IC de 95%)	valor de P (Utilizando as Medidas Repetidas de Efeito Misto)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Diferença na alteração desde o valor basal	-1,6 (-2,6, -0,7)	0,0009
MGQ	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Diferença na alteração desde o valor basal	-2,0 (-3,2, -0,8)	0,0009
Melhora de ≥ 5 pontos na MGQ	11,3%*	30,0%*	Razão de probabilidades	3,4 (1,4, 7,8)	0,0052
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Diferença na alteração desde o valor basal	-1,7 (-3,4, 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-Fadiga	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Diferença na alteração desde o valor basal	-2,2 (-6,9, 2,6)	0,3734**
Melhora de ≥ 3 pontos na MG-ADL	34,1%*	56,7%*	Razão de probabilidades	2,5 (1,3, 4,8)	0,0049**

*Para melhora de MGQ de ≥ 5 pontos e de MG-ADL de ≥ 3 pontos, são mostradas as porcentagens ajustadas em cada tratamento.

** O *desfecho* não foi testado formalmente quanto à significância estatística; foi relatado um valor de p nominal.

Abreviações: IC = intervalo de confiança; LS = quadrados mínimos; MG-ADL = Atividades da Vida Diária com Miastenia Grave; MG-QoL15r = escala revisada de 15 itens de qualidade de vida com miastenia grave; Neuro-QoL-fadiga = Qualidade de vida neurológica-fadiga; MGQMGQ = Miastenia Grave Quantitativa; EPM = erro padrão da média

A proporção de respondedores clínicos nos limiares de resposta mais elevada (melhora de ≥ 4 , 5, 6, 7 ou 8 pontos na MG-ADL, e melhora de ≥ 6 , 7, 8, 9 ou 10 pontos na MGQ) foi consistentemente maior para Ultomiris® em comparação ao placebo.

Em pacientes tratados com Ultomiris®, foram observadas melhoras em todas as pontuações de domínio da MG-ADL e nas pontuações de domínio ocular, bulbar e membro da MGQ.

Outros Resultados de Eficácia

De modo geral, 25,6% dos pacientes tratados com Ultomiris® atingiram estado de manifestação mínima conforme o estado pós-intervenção MGFA na Semana 26 em comparação a 9,9% dos pacientes tratados com placebo.

A Tabela 12 apresenta uma visão geral dos pacientes com deterioração clínica e pacientes que necessitaram de terapia de resgate ao longo das 26 semanas do PCR.

Tabela 12: Deterioração clínica e terapia de resgate

Variável	Estatística	Placebo (N = 89)	ULTOMIRIS (N = 86)
Número total de pacientes com deterioração clínica	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Número total de pacientes que necessitam de terapia de resgate ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

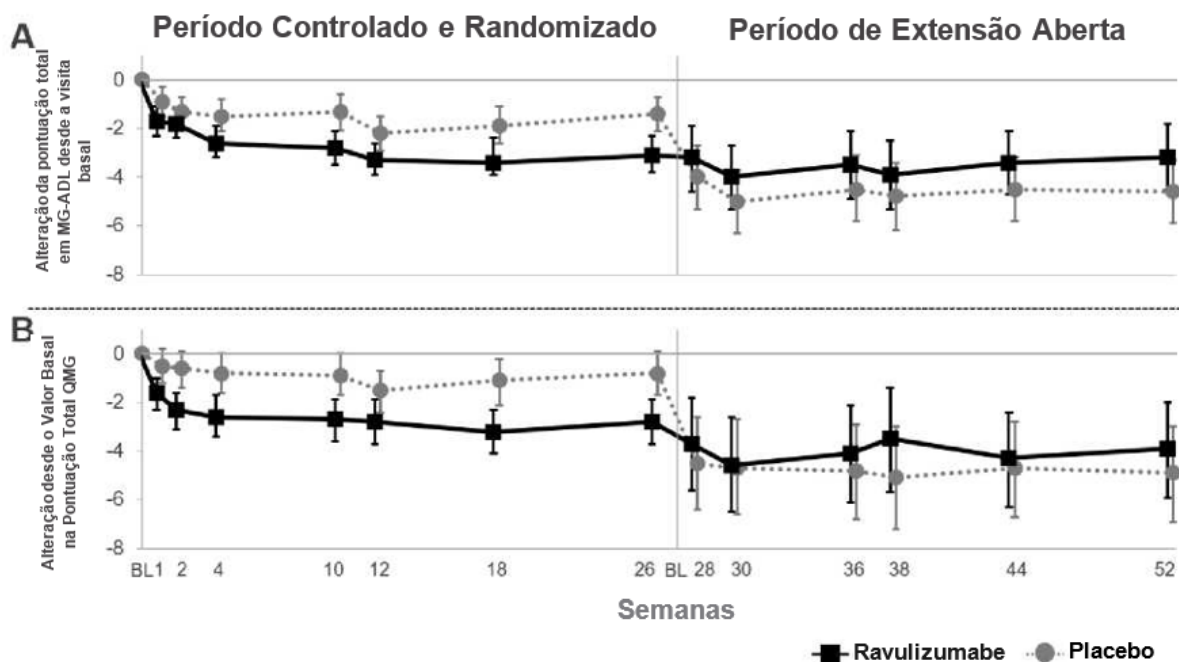
^aTerapia de resgate incluiu corticosteroide em dose elevada, troca plasmática/plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa.

Eficácia de Longo Prazo

No momento da análise, 79 dos 158 pacientes admitidos ao Período de Extensão Aberta (PEA) concluíram ou foi previsto que chegariam à visita de estudo da Semana 52. Todos os pacientes receberam Ultomiris[®] no Período de Extensão Aberta e o modo cego da atribuição ao tratamento original foi mantido.

Em pacientes que receberam inicialmente Ultomiris[®] durante o PCR e continuaram a receber Ultomiris[®] durante as primeiras 26 semanas da PEA, o efeito do tratamento foi mantido em todos os *desfechos*, incluindo MG-ADL e MGQ (Figura 3). Em pacientes que inicialmente receberam placebo durante o PCR de 26 semanas e iniciaram tratamento com Ultomiris[®] durante a PEA, foi observada uma resposta rápida e prolongada ao tratamento em todos os *desfechos*, incluindo MG-ADL e MGQ (Figura 3).

Figura 3: Alteração desde o Valor Basal do Período Controlado e Randomizado na Pontuação Total MG-ADL (A) e pontuação total MGQ (B) até a Semana 52 (Média e IC de 95%)



Observação: Os números do Período Controlado e Randomizado se baseiam em dados de 175 pacientes. Os números do Período de Extensão Aberta se baseiam em dados de 79 pacientes que concluíram a visita da Semana 52 ou que deveriam atingir a visita da Semana 52 na data limite para corte de dados.

Abreviações: IC = intervalo de confiança; MG-ADL = Atividades da Vida Diária com Miastenia Grave; MGQ = Miastenia Grave Quantitativa

Terapias imunossupressoras (TIS)

Na PEA do estudo, os clínicos tiveram a opção de ajustar a TIS em pacientes acompanhados por 26 semanas na PEA, 32,9% dos pacientes reduziram sua dose diária de terapia com corticosteroide e 5,1% dos pacientes interromperam a terapia com corticosteroide. A razão mais comum para alteração nas terapias com corticosteroide foi melhora dos sintomas de MG durante tratamento com Ultomiris®.

Doença do espectro da neuromielite óptica (NMOSD)

A eficácia e segurança de Ultomiris® em pacientes adultos com NMOSD positivo para anticorpos anti-aquaporina-4 (AQP4+), foi avaliada no Estudo ALXN1210-NMO-307, que foi projetado como um estudo multicêntrico aberto usando o braço placebo do Estudo ECU-NMO-301 (eculizumabe *versus* placebo em pacientes com NMOSD) para demonstrar a superioridade do Ultomiris® sobre o placebo. Os pacientes que participaram do Estudo ALXN1210-NMO-307 receberam Ultomiris® por via intravenosa no Período de Tratamento Primário que terminou quando o último paciente inscrito completou (ou descontinuou antes) 52 semanas no estudo, representando uma duração média do estudo de 73,5 semanas (mínimo 13,7, máximo 117,7 semanas). Os pacientes foram posteriormente autorizados a entrar em um período de extensão de longo prazo durante o qual todos os pacientes continuaram a receber Ultomiris® por até 2 anos.

O estudo ALXN1210-NMO-307 recrutou 58 pacientes adultos com NMOSD que tiveram um teste sorológico positivo para anticorpos anti-AQP4, pelo menos 1 recaída nos últimos 12 meses anteriores ao Período de Triagem e uma pontuação na Escala de Status de Incapacidade Expandida (EDSS) ≤ 7 . O tratamento prévio com terapias imunossupressoras (TISs) não foi necessário para a inclusão. No entanto, pacientes em uso de TISs selecionados (ou seja, corticosteróides, azatioprina, micofenolato mofetil, tacrolimus) foram autorizados a continuar a terapia, com necessidade de dosagem estável até atingirem a Semana 106 do estudo. Nesse ponto, as alterações poderiam ser feitas a critério do investigador. Além disso, a terapia aguda para tratamento de recaída (incluindo altas doses de corticosteróides, troca plasmática/plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa) foi permitida se um paciente apresentasse uma recaída durante o estudo.

Um total de 56 (96,6%) pacientes completaram o Período de Tratamento Primário do Estudo ALXN1210-NMO-307. Os dados demográficos dos pacientes foram equilibrados nos 2 grupos avaliados (incluindo idade [mediana de 46,0 anos para ULTOMIRIS® *versus* 44,0 anos para placebo], sexo [89,7% feminino para Ultomiris® *versus* 89,4% feminino para placebo] e idade na clínica inicial do NMOSD apresentação [mediana de 42,5 anos, variando de 16 a 73 anos, para Ultomiris® *versus* mediana de 38,0 anos, variando de 12 a 73 anos, para placebo]). As características basais da doença em ambos os grupos foram indicativas de uma população de pacientes com deficiência representativa da população NMOSD em geral (Tabela 13).

Tabela 13: Histórico da doença do paciente e características basais no braço do estudo ALXN1210-NMO-307 e braço placebo comparativo do estudo ECU-NMO-301 Ultomiris®

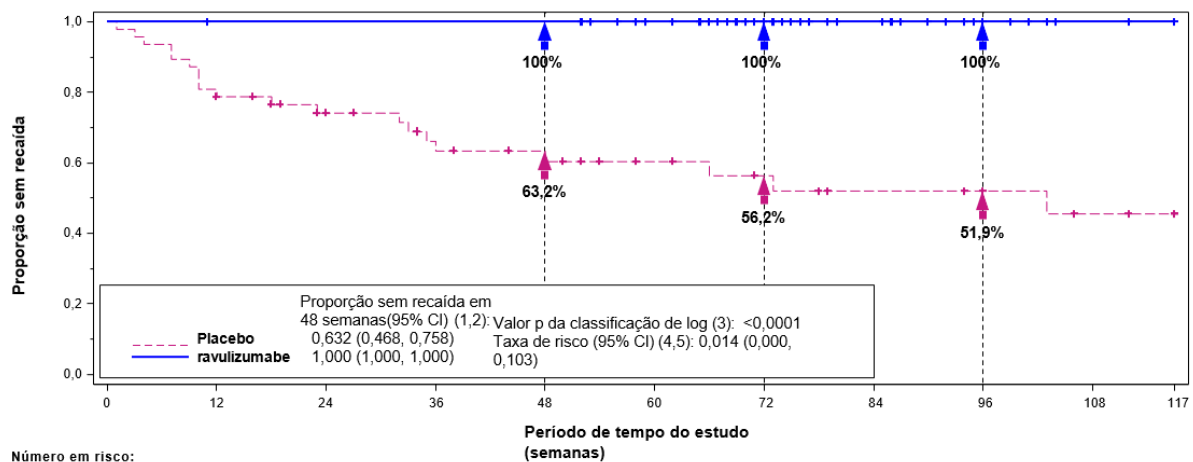
Variável	Estatística	ECU-NMO-301 Placebo (N = 47)	ALXN1210-NMO- 307 ULTOMIRIS (N = 58)
Tempo desde a apresentação clínica inicial do NMOSD até a primeira dose do	Média (DP)	6,60 (6,59)	5,19 (6,38)
	Mediana	3,76	1,96
	Min; max	0,51; 29,10	0,19; 24,49

medicamento em estudo (anos)			
TRA histórico dentro de 24 meses antes da triagem	Média (DP)	2,07 (1,04)	1,87 (1,59)
	Mediana	1,92	1,44
	Min; max	1,0; 6,4	0,5; 6,9
Pontuação HAI de linha de base	Média (DP)	2,1 (1,40)	1,2 (1,42)
	Mediana	2,0	1,0
	Min; max	0,6	0,7
Pontuação EDSS de linha de base	Média (DP)	4,26 (1,51)	3,30 (1,58)
	Mediana	4,00	3,25
	Min; max	1,0, 6,5	0,0; 7,0
Uso histórico de rituximabe	n (%)	20 (42,6)	21 (36,2)
Número de pacientes que receberam corticosteroides estáveis apenas na entrada do estudo	n (%)	11 (23,4)	12 (20,7)
Número de pacientes que não receberam nenhum TIS na entrada do estudo	n (%)	13 (27,7)	30 (51,7)

Abreviaturas: TRA = taxa de recaída anualizada; EDSS = Escala de Status de Incapacidade Expandida (EDSS); HAI = Índice Ambulatorial de Hauser; TIS = terapia imunossupressora; max = máximo; min = mínimo; NMOSD = doença do espectro da neuromielite óptica; DP = desvio padrão

O desfecho primário do Estudo ALXN1210-NMO-307 foi o tempo para ocorrer o primeiro episódio de recaída no estudo, conforme determinado por um comitê de adjudicação independente. A taxa de risco (intervalo de confiança de 95% [IC]) para Ultomiris® em comparação com placebo foi de 0,014 (0,000; 0,103), representando uma redução de 98,6% no risco de recaída ($p < 0,0001$) (Figura 5). Não foi observada nenhuma recaída em pacientes tratados com Ultomiris® durante o Período de Tratamento Primário mediano de 73,5 semanas, representando uma diferença estatisticamente significativa entre os braços de tratamento com Ultomiris® e placebo no tempo para a primeira recaída estudo ($p < 0,0001$). A proporção de pacientes sem recaída na Semana 48 foi de 100% com Ultomiris® versus 63,2% com placebo. Todos os pacientes tratados com Ultomiris® permaneceram livres de recaídas na Semana 72. Os pacientes tratados com Ultomiris® apresentaram melhora consistente em relação aos pacientes no braço placebo a tempo da primeira recaída em estudo em todos os subgrupos pré-especificados: demografia, sem uso de TIS (monoterapia com Ultomiris® uso de esteróides isolados, uso de azatioprina, uso de micofenolato de mofetila, qualquer uso de TIS, uso de rituximabe no ano anterior à triagem.

Figura 4: Estimativas de sobrevivência de Kaplan-Meier para o tempo até a primeira recaída em no estudo ALXN1210-NMO-307 e braço placebo comparativo do estudo ECU-NMO-301



Nota: Os dados do grupo placebo foram coletados como parte do estudo PREVENT, Estudo ECU-NMO-301. Os pacientes que não sofreram uma recaída no estudo foram censurados no final do período do estudo. Se um paciente no grupo placebo foi acompanhado por mais tempo do que qualquer um dos pacientes no braço de ravulizumabe, então esse paciente foi censurado no maior tempo de acompanhamento com ravulizumabe.

(1) Com base no método de limite de produto de Kaplan-Meier.

(2) Com base na transformação log-log complementar.

(3) Com base no teste de log-rank.

(4) Com base em um modelo de riscos proporcionais de Cox, com ajuste de Firth se não houver recaídas observadas em um braço de tratamento.

(5) Intervalo de confiança de Wald ou Limites de Confiança de Probabilidade do Perfil, se não forem observadas recaídas em um braço de tratamento.

Abreviatura: IC = intervalo de confiança

Os pacientes tratados com Ultomiris[®] tiveram uma taxa de recaída anualizada no estudo (ARR) que foi estatisticamente significativamente menor do que uma ARR de 0,25 (1 recaída no estudo por 4 pacientes-ano) ($p < 0,0001$) (Tabela 14). A taxa de comparação de 0,25 foi escolhida para representar uma ARR conservadora que pode ser experimentada na população de pacientes NMOSD.

Tabela 14: Taxa de recaída anual no estudo ALXN1210-NMO-307

Variável	Estadísticas	ULTOMIRIS [®] (N = 58)
Número total de recaídas	Soma	0
Número total de pacientes-anos no período de estudo	n	84,01
ARR _a julgado não ajustado	Taxa	0.000
	95% CI	NA, 0.044
	Valor de p	< 0.0001
ARR _b adjudicado ajustado	Rate	0.000
	95% CI	NA, NA
	p-value	p-value

a O limite superior de confiança de 95% usando métodos exatos é baseado na distribuição qui-quadrado com 1 grau

de liberdade, dividido por paciente-ano; o limite de confiança inferior não é definido para 0 recaídas. O valor de p é baseado na distribuição de Poisson com 0 recaídas e paciente-ano.

b Com base em uma regressão de Poisson centrada na TRA histórica nos 24 meses anteriores à Triagem; O valor de p testa a significância da diferença de 0,25 recaídas/paciente-ano. Os resultados do modelo não puderam ser estimados quando a taxa de recaída foi 0.

Abreviaturas: TRA = taxa de recaída anualizada; IC = intervalo de confiança; NA = não aplicável

Os pacientes do grupo Ultomiris® eram menos propensos a apresentar piora na incapacidade neurológica relacionada à mobilidade, conforme medido pelo índice ambulatorial de Hauser (HAI), em comparação com os pacientes do grupo placebo (odds ratio [IC 95%] valor p: 0,155 [0,031, 0,771] p = 0,0228) (Tabela 15). A piora clinicamente importante da linha de base no escore HAI foi relatada para 2 (3,4%) pacientes no grupo ravulizumabe e 11 (23,4%) pacientes no grupo placebo. Outros desfechos secundários, embora não estatisticamente significativos, favoreceram o grupo Ultomiris® com base no Índice de Pontuação do Questionário Europeu de Qualidade de Vida em 5 Dimensões (EQ-5D) (p = 0,0567), escala analógica visual EQ-5D (VAS; nominal p = 0,0297) e pontuação EDSS (p nominal = 0,0588).

Tabela 15: Alteração da linha de base em HAI, índice EQ-5D, EQ-5D VAS e EDSS no final do período de estudo do estudo ALXN1210-NMO-307 e braço placebo comparativo do estudo ECU-NMO-301

Alteração da variável da linha de base para o final do estudo	Estatística	ECU-NMO-301 Placebo (N = 47)	ALXN1210-NMO-307 ULTOMIRIS® (IV) (N = 58)	Valor de p
HAI	Sem piora clinicamente importante	36 (76,6)	56 (96,6)	0,0228
	Piora clinicamente importante	11 (23,4)	2 (3,4)	
Índice EQ-5D	Média (DP)	-0,043 (0,2115)	0,005 (0,1522)	0,0567
	Mediana	0,000	0,000	
	Mín, max	-0,67; 0,41	-0,33; 0,50	
EQ-5D VAS	Média (DP)	0.6 (16.39)	2.6 (14.07)	0,0297a
	Mediana	0.0	0.5	
	Mín, max	-28, 40	-45, 40	
EDSS Score	Sem piora clinicamente importante	36 (76,6)	52 (89,7)	0,0588a
	Piora clinicamente importante	11 (23,4)	6 (10,3)	

Nota: Um procedimento de teste fechado foi aplicado para controlar o erro tipo I; se o desfecho primário for estatisticamente significativo e favorável ao ravulizumabe, os desfechos secundários foram avaliados em ordem de classificação começando com a ARR e seguidos pelos desfechos acima na ordem apresentada na tabela.

a Um valor de p nominal foi relatado.

Abreviaturas: EDSS = Escala de Status de Incapacidade Expandida; EQ-5D = Questionário Europeu de Qualidade de Vida e Saúde de 5 Dimensões; HAI = Índice de deambulação de Hauser; max = máximo; min = mínimo; DP = desvio padrão; VAS = escala analógica visual

Referências bibliográficas:

Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-2811.

Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. Blood. 2015;126(22):2459-2465.

Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24(6):547-561.

Sahelijo L, Mujeebuddin A, Mitchell D, et al. First in human single-ascending dose study: safety, biomarker, pharmacokinetics and exposure-response relationships of ALXN1210, a humanized monoclonal antibody to C5, with marked half-life extension and potential for significantly longer dosing intervals [abstract]. *Blood.* 2015;126(23):4777.

Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:79.

Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J.* 1993;7(2):349-360.

Borowitz MJ, Craig FE, Diguseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78(4):211-230.

Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Blood. 2008;111(4):1840-1847.

Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood.* 2015;126(22):2459-2465.

Brodsky RA. Eculizumab: another breakthrough. *Blood.* 2017;129(8):922-923.

Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2014;124(18):2804-2811.

Canalejo K, Riera Cervantes N, Felippo M, Sarandria C, Aixala M. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Experience over a 10 years period. *Int J Lab Hematol.* 2014;36(2):213-221.

Cella D, Eton D, Lai J, Peterman A, Merkel D. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Anemia and Fatigue Scales. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24:547-561.

Dale J, Myhre E. Lactate dehydrogenase and mechanical trauma of erythrocytes. *Acta Med Scand.* 1972;191(1-2):133-136.

Davis JS, Darcy CJ, Piera K, McNeil YR, Woodberry T, Anstey NM. Ex-vivo changes in amino acid concentrations from blood stored at room temperature or on ice: implications for arginine and taurine measurements. *BMC Clin Pathol.* 2009;9:10.

Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *J Pharmacokinetic Biopharm.* 1993;21(4):457-478.

de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood.* 2015;125(5):775-783.

de Latour R, Mary J, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008;112(8):3099-3106.

Finco D, Baltrukonis D, Clements-Egan A, et al. Comparison of competitive ligand-binding assay and bioassay formats for the measurement of neutralizing antibodies to protein therapeutics. *J Pharm Biomed Anal*. 2011;54(2):351-358.

Garnett CE, Zhu H, Malik M, et al. Methodologies to characterize the QT/corrected QT interval in the presence of drug-induced heart rate changes or other autonomic effects. *Am Heart J*. 2012;163(6):912-930.

Gerard C, Gerard NP. C5A anaphylatoxin and its seven transmembrane-segment receptor. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:775-808.

Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028.

Hill A, Kelly R, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-4996.

Hill A, Kelly RJ, Kulasekararaj AG, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): A report of all 153 patients treated in the UK. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012;120(21):3472.

Hill A, Platts P, Smith A, Richards S, Cullen M. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. *Blood*. 2006;108(11):985-985.

Hill A, Rother RP, Wang X, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2010;149(3):414-425.

Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553-559.

Hillmen P, Hall C, Marsh JC, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2004;350(6):552-559.

Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253-1258.

Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-4128.

Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. The terminal complement inhibitor eculizumab reduces thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006;108(11):123.

- Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-1243.
- Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med*. 2008;31(3):213-224.
- Jackson T, Kondic J, Seebeck J. QT-prolonging effects of monoclonal antibody drugs in humans: a systematic review of two literature and a public adverse event database. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015;53(9):705-711.
- Johnson RJ, Hillmen P. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: nature's gene therapy? *Mol Pathol*. 2002;55(3):145-152.
- Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. *Int J Hematol*. 2011;93(1):36-46.
- Kelly R, Arnold L, Richards S, et al. Modification of the eculizumab dose to successfully manage intravascular breakthrough hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;112:3441.
- Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-6792.
- King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual Life Res*. 1996;5(6):555-567.
- Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*. 2013;97(6):749-757.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):247-254.
- Matis LA, Rollins SA. Complement-specific antibodies: designing novel anti-inflammatories. *Nat Med*. 1995;1(8):839-842.
- Mayer MM. Mechanism of cytolysis by complement. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1972;69(10):2954-2958.
- Mitcheson JS, Chen J, Lin M, Culberson C, Sanguinetti MC. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(22):12329-12333.
- Morado M, Freire Sandes A, Colado E, et al. Diagnostic screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Prospective multicentric evaluation of the current medical indications. *Cytometry B Clin Cytom*. 2017;92(5):361-370.
- Nakayama H, Usuki K, Echizen H, Ogawa R, Orii T. Eculizumab dosing intervals longer than 17 days may be associated with greater risk of breakthrough hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(2):285-288.

- Nicholson-Weller A, Halperin JA. Membrane signaling by complement C5b-9, the membrane attack complex. *Immunol Res.* 1993;12(3):244-257.
- Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(3):193-207.
- Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med.* 2014;370(7):632-639.
- Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-144.
- Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106(12):3699-3709.
- Peacock-Young B, Macrae FL, Newton DJ, Hill A, Ariens RAS. The prothrombotic state in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multifaceted source. *Haematologica.* 2018;103(1):9-17.
- Prodinger W, Wurzner R, Erdei A, Dierich M. Complement. In: E. Paul W, editor. *Fundamental Immunology.* Fourth Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. p. 967-995.
- Risitano AM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and other complement-mediated hematological disorders. *Immunobiology.* 2012;217(11):1080-1087.
- Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA.* 2005;293(13):1653-1662.
- Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. *Haematologica.* 2014;99(5):922-929.
- Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. *J Pharm Biomed Anal.* 2008;48(5):1267-1281.
- Sharma R, Keyzner A, Liu J, Bradley T, Allen SL. Successful pregnancy outcome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) following escalated eculizumab dosing to control breakthrough hemolysis. *Leuk Res Rep.* 2015;4(1):36-38.
- Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195909.
- Socie G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet.* 1996;348(9027):573-577.
- Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.*

2003 12/16/2003. Report No.: 1;79.

Weitz IC, Razavi P, Rochanda L, et al. Eculizumab therapy results in rapid and sustained decreases in markers of thrombin generation and inflammation in patients with PNH independent of its effects on hemolysis and microparticle formation. *Thromb Res.* 2012;130(3):361-368.

Wyrick-Glatzel J, MacDonald JK, Chen J-J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinemia: a molecular definition of the clinical biology of the disorder. *Lab Med.* 2006;37:237-243.

ALXN1210 Dose Rationale for Adult and Pediatric Patients. Alexion Pharmaceuticals Internal Report. 2017.

Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev.* 2010;62(4):760-781.

Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int.* 2020;S0085-2538(20)31418-1416.

Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood.* 2015;126:2459-2465.

Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015;35:421–447.

Cavero T, Rabasco C, Lopez A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;00:1-9.

Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24:547-561.

Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika.* 1934;26:404-413.

Coretti S, Ruggeri M, McNamee P. The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14:221-233.

Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:84-93.

Fidan K, Göknaş N, Gülhan B, et al. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Ped Nephrol.* 2018;33:1395-1403.

Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri A, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:554-562.

George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014; 371:654-666.

Gorovits B, Clements-Egan A, Birchler M, et al. Pre-existing antibody: biotherapeutic modality-based review. *AAPS J.* 2016;18:311-320.

Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016;89:710-711.

Janssen B, Szende A. Population norms for the EQ-5D. In: Szende A, Janssen B, Cabases J, editors. *Self-reported population health: an international perspective based on EQ-5D.* London: Springer; 2014. p. 19-30.

Karpman D, Manea M, Vaziri-Sani F, et al. Platelet activation in hemolytic uremic syndrome. *Sem Thromb Hemost.* 2006;32:128-145.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl.* 2012;3:19-62.

Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2169-2181.

Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247-254.

Licht C, Ardissino G, Ariceta G, et al. The global aHUS registry: methodology and initial patient characteristics. *BMC Nephrol.* 2015;16:207-215.

Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015;87:1061-1073.

Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:60.

Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:673-81.

Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, Frees KL, Smith RJ, et al. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat.* 2010;31:E1445-E1460.

Muus P, Bedrosian CL, Furman RR, Legendre C, Loirat C. Time to hematologic and renal improvements in aHUS patients with progressing thrombotic microangiopathy treated with eculizumab over two years. *Blood.* 2013;122:3426.

Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844–1859.

Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361:1676-1687.

Sahelijo L, Mujeebuddin A, Mitchell D, et al. First in human single-ascending dose study: safety, biomarker, pharmacokinetics and exposure-response relationships of ALXN1210, a humanized monoclonal antibody to C5, with marked half-life extension and potential for significantly longer dosing intervals [abstract]. *Blood*. 2015;126:4777.

Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, et al. Clinical and genetic predictors of atypical haemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int*. 2018;94:408-418.

Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1832-1843.

Sellier-Leclerc AL, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2392-2400.

Stahl AL, Vaziri-Sani F, Heinen S, et al. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood*. 2008;111:5307-5315.

Licht C, Pluthero FG, Li L, et al. Platelet-associated complement factor H in healthy persons and patients with atypical HUS. *Blood*. 2009;114:4538-4545.

Tanaka K, Adams B, Aris AM, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol*. 2020. doi: 10.1007/s00467-020-04774-2.

Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:79.

Xue L, Clements-Egan A, Amaravadi L, et al. Recommendations for the assessment and management of pre-existing drug-reactive antibodies during biotherapeutic development. *AAPS J*. 2017;19:1576-1586.

Zimmerhackl LB, Besbas N, Jungraithmayr T, et al. Epidemiology, clinical presentation, and pathophysiology of atypical and recurrent hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:113-20.

Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:643-657.

Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*. 1934;26(4):404-13.

Fitzpatrick AM, Mann CA, Barry S, Brennan K, Overell JR, Willison HJ. An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(2):84-91.

Howard JF Jr. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1412(1):113-28.

- Katzenschlager S, Zimmer AJ, Gottschalk C, et al. Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? *PLoS One*. 2021;16(7):e0255154.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
- MacNeil JR, Blain AE, Wang X, Cohn AC. Current epidemiology and trends in meningococcal disease-United States, 1996-2015. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1276-81.
- Mantegazza R, Pareyson D, Baggi F, et al. Anti AChR antibody: relevance to diagnosis and clinical aspects of myasthenia gravis. *Ital J Neuro Sci*. 1988;9(2):141-5.
- Mantegazza R, Vanoli F, Frangiamore R, Cavalcante P. Complement inhibition for the treatment of myasthenia gravis. *Immunotargets Ther*. 2020;9:317-31.
- Nakano S, Engel AG. Myasthenia gravis: quantitative immunocytochemical analysis of inflammatory cells and detection of complement membrane attack complex at the end-plate in 30 patients. *Neurology*. 1993;43(6):1167-72.
- Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk factors associated with in-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2029058.
- Sahashi K, Engel AG, Lambert EH, Howard FM Jr. Ultrastructural localization of the terminal and lytic ninth complement component (C9) at the motor end-plate in myasthenia gravis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1980;39(2):160-72.
- Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(1):144-66.
- Cabre P. Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies. *J Neurol Sci*. 2009;286(1-2):58-61.
- Collongues N, Marignier R, Jacob A, et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler*. 2014;20(8):1086-1094.
- Hinson SR, McKeon A, Fryer JP, Apiwattanakul M, Lennon VA, Pittock SJ. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1164-1167.
- Hinson SR, Romero MF, Popescu BF, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(4):1245-1250.
- Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012;135(6):1834-1849.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612.

Mealy MA, Kessler RA, Rimler Z, et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(4):e468.

Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):324–330.

Nishiyama S, Misu T, Nuriya M, et al. Complement-dependent and -independent aquaporin 4-antibody-mediated cytotoxicity in human astrocytes: Pathogenetic implications in neuromyelitis optica. *Biochem Biophys Rep.* 2016;7:45-51.

Nytrova P, Potlukova E, Kemlink D, et al. Complement activation in patients with neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol.* 2014;274(1-2):185-191.

Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):535-544.

2.7.5 References Ravulizumab (ALXN1210) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Page 2 of 2 Alexion Confidential

Sewell WA, Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology.* 2002;107(4):387-393.

Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *Journal of Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(8):639-647.

Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat Sci.* 2010;25(1):1-21.

Verkman AS. Aquaporins in Clinical Medicine. *Annu Rev Med.* 2012;63(1):303-316.
Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis Optica. *Curr Treatment Options Neurology.* 2008;10(1):55-56.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressor seletivo, código ATC L04AA43

Ravulizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) que consiste em 2 cadeias pesadas idênticas de 448 aminoácidos e 2 cadeias leves idênticas de 214 aminoácidos com peso molecular de aproximadamente 148kDa. As regiões constantes de ravulizumabe incluem a região constante da cadeia leve kappa humana e a região constante da cadeia pesada "IgG2/4" manipulada por engenharia proteica.

O domínio CH1 da cadeia pesada, a região de dobradiça e os primeiros 5 aminoácidos do

domínio CH2 correspondem à sequência de aminoácidos da IgG2 humana, resíduos 6 a 36 na região CH2 (comuns às sequências de aminoácidos IgG2 e IgG4 humanas), enquanto o restante do domínio CH2 e o domínio CH3 coincidem com a sequência de aminoácidos de IgG4 humana. As regiões variáveis da cadeia pesada e leve que formam o local de ligação ao C5 humano consistem em regiões estruturais humanas enxertadas em regiões determinantes de complementaridade murinas.

Mecanismo de ação

O ravulizumabe é um inibidor do complemento terminal que se liga especificamente e com alta afinidade à proteína C5 do complemento, portanto inibindo sua clivagem para C5a (a anafilatoxina pró-inflamatória) e C5b (subunidade iniciadora do complexo de ataque a membrana [CAM or C5b-9]), impedindo a geração do C5b-9. Ao ligar-se especificamente ao C5, o ravulizumabe antagoniza a inflamação mediada pelo complemento terminal, ativação celular e lise celular, preservando os componentes iniciais da ativação do complemento que são essenciais para a opsonização de microrganismos e a depuração de complexos imunes.

Esse mecanismo de ação fornece a justificativa terapêutica para o uso de Ultomiris® na HPN, SHUa, MGg e NMOSD, nas quais a ativação descontrolada do complemento está envolvida. Em pacientes com HPN, a hemólise intravascular mediada por complemento é bloqueada com o tratamento com Ultomiris®. Ultomiris® resolve a MAT mediada pelo complemento. Em pacientes com MGg, Ultomiris® inibe a ativação do complemento terminal que de outro modo leva à deposição de CAM na junção neuromuscular, resultando em comprometimento da transmissão neuromuscular. Em pacientes com NMOSD, Ultomiris® inibe a ativação terminal do complemento, prevenindo assim a formação de complexo de ataque a membrana e inflamação dependente de C5a e limitando a necrose de astrócitos e danos às células da glia e neurônios circundantes.

Ravulizumabe foi especificamente projetado para se dissociar de C5 e se associar com o receptor Fc humano neonatal (FcRn) em pH 6,0 (com impacto mínimo na ligação a C5 no espaço intravascular, onde o pH normal é de 7,4). Como resultado, a dissociação dos complexos anticorpo C5 no ambiente acidificado do endossoma inicial após a pinocitose é aumentada. Como consequência, o anticorpo livre é reciclado do endossoma inicial de volta para o compartimento vascular pelo FcRn, resultando em uma meia-vida de eliminação terminal prolongada do ravulizumabe (ver seção 3.2 *Propriedades farmacocinéticas*).

A dosagem de Ultomiris® foi aprimorada de forma a atingir concentrações terapêuticas em estado de equilíbrio logo após a primeira dose, resultando em início imediato da ação, e completa inibição do complemento terminal até o final da infusão, o que se mantém durante todo o intervalo de dose.

Este esquema de administração fornece atividade farmacológica prolongada, com base na meia-vida de ravulizumabe no soro, e permite a administração uma vez a cada 8 semanas (ou uma vez a cada 4 semanas para pacientes com menos de 20 kg).

Efeitos Farmacodinâmicos

Após tratamento com Ultomiris® em ambos os estudos de fase 3 sem tratamento prévio com inibidores do complemento e com tratamento prévio com Soliris® (eculizumabe), foi observada a inibição imediata e completa de C5 livre sérico (concentração <0,5 µg/ml) no final da primeira infusão de Ultomiris® e durante todo o período de tratamento de 26 semanas.

Após tratamento com Ultomiris® IV, também foi observada inibição imediata e completa de C5 sérico livre em pacientes adultos e pediátricos com MAT mediada por complemento e pacientes adultos com MGg ou NMOSD até o final da primeira infusão e foi mantida por todo o período de tratamento primário.

A extensão e a duração da resposta farmacodinâmica dependeram da exposição em pacientes com HPN, MAT mediada pelo complemento, MGg ou NMOSD após tratamento com Ultomiris® IV. Os níveis livres de C5 de < 0,5 µg/mL foram correlacionados ao controle máximo de hemólise intravascular e inibição completa do complemento terminal.

3.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Como a via de administração de Ultomiris® é por infusão IV e a forma farmacêutica é uma solução, 100% da dose administrada é considerada biodisponível. O tempo para a concentração máxima observada (t_{max}) é esperado no final da infusão ou logo após o término da infusão. Ao longo da dose e intervalo de doses estudados, o ravulizumabe exibiu uma farmacocinética proporcional à dose e linear no tempo (PK).

Distribuição

A média (desvio-padrão [DP]) do volume de distribuição no estado de equilíbrio para pacientes adultos e pediátricos com HPN ou MAT mediada pelo complemento e pacientes adultos com MGg tratados com ravulizumabe é apresentado na tabela 16.

Tabela 16: Parâmetros Estimados de Volume Central, Distribuição, Biotransformação e Eliminação após Tratamento com ULTOMIRIS

	Pacientes adultos que apresentam HPN (IV)	Pacientes Adultos e Pediátricos com HPN(IV)	Pacientes Adultos e Pediátricos com MAT Mediada pelo Complemento (IV)	Pacientes Adultos com MGg (IV)	Pacientes Adultos com NMOSD (IV)
Volume central estimado (litros) Média (DP)	3,44 (0,66)	Adultos: 3,44 (0,66) Pacientes Pediátricos: 2,87 (0,60)	Adultos: 3,25 (0,61) Pacientes Pediátricos: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2.91 (0.571)
Volume de distribuição em estado de equilíbrio (litros) Média (DP)	5,35 (0,92)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4.77 (0.819)
Meia-vida de eliminação terminal (dias) Média (DP)	49,7 (9,0)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64.3 (11.0)
Clearance (litros/dia) Média (DP)	0,08 (0,022)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0.05 (0.016)

As concentrações terapêuticas são atingidas imediatamente após a primeira dose de Ultomiris®. Em pacientes com HPN, MAT mediada por complemento, MGg ou NMOSD, a atividade farmacodinâmica se correlaciona diretamente com as concentrações séricas de ravulizumabe acima dos resultados de nível de exposição alvo nos níveis de C5 livre de < 0,5 µg/mL, atingindo inibição imediata, completa e prolongada do complemento terminal em todos os pacientes. Os parâmetros PK para Ultomiris® são consistentes entre populações de pacientes com HPN, MAT mediada pelo complemento, MGg e NMOSD.

Biotransformação e Eliminação

Por ser um anticorpo monoclonal da gama imunoglobulina (IgG), espera-se que ravulizumabe seja metabolizado da mesma maneira que qualquer IgG endógena (degradada em pequenos peptídeos e aminoácidos através de vias catabólicas), estando sujeito a eliminação semelhante. O ravulizumabe contém apenas aminoácidos naturais e não possui metabólitos ativos conhecidos. Os valores médios (DP) para a meia-vida de eliminação terminal e a depuração do ravulizumabe em pacientes adultos e pediátricos com HPN ou MAT mediada pelo complemento e pacientes adultos com MGg ou NMOSD tratados com ravulizumabe são apresentados na tabela 16.

Populações Especiais

Não foi realizado nenhum ensaio formal sobre o efeito do sexo, raça, idade (geriátrica), insuficiência hepática ou renal na farmacocinética do ravulizumabe. No entanto, com base na avaliação de farmacocinética populacional, nenhum impacto do sexo, idade, raça e função hepática ou renal na farmacocinética de ravulizumabe foi identificado em pacientes com HPN, MAT mediada pelo complemento, MGg ou NMOSD, e como resultado, nenhum ajuste de dose é considerado necessário.

A farmacocinética de ravulizumabe foi estudada em pacientes com MAT mediada pelo complemento com uma variação de insuficiência renal e idades, incluindo pacientes que recebem diálise. Não houve diferenças observadas nos parâmetros farmacocinéticos nestas populações, incluindo pacientes com proteinúria.

O peso corporal é uma covariável clinicamente significativa na farmacocinética do ravulizumabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao ravulizumabe ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.

A terapêutica com Ultomiris® não deve ser iniciada em pacientes:

- com infecção por *Neisseria meningitidis* não resolvida (vide item 5 – *Advertências e Precauções*).
- Pacientes que não estão atualmente vacinados contra *Neisseria meningitidis*, a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação, ver seção 5 – *Advertências e precauções*.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecção Meningocócica Grave

Infecções meningocócicas/sepsis com ameaça à vida ocorreram em pacientes tratados com Ultomiris® e podem se tornar rapidamente fatais se não forem reconhecidas e tratadas precocemente. Devido ao seu mecanismo de ação, o uso de Ultomiris® aumenta a susceptibilidade à infecção/sepsis meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Pode ocorrer doença meningocócica decorrente de qualquer sorogrupo. Para reduzir este risco de infecção, todos os pacientes devem ser vacinados contra infecções meningocócicas antes ou no momento de iniciar o Ultomiris®. Pacientes que iniciam o tratamento com Ultomiris® menos de 2 semanas depois de ter recebido a vacina meningocócica devem receber tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas depois da vacinação. As vacinas contra os sorogrupos A, C, Y, W135 e B, quando disponíveis, são recomendadas para prevenir os sorogrupos meningocócicos patogênicos mais comuns. Os pacientes devem ser vacinados ou revacinados de acordo com as atuais diretrizes nacionais para vacinação.

A vacinação pode não ser suficiente para prevenir a infecção meningocócica. É preciso considerar a orientação oficial sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos. Casos de infecções/sepsis meningocócicas graves ou fatais foram relatados em pacientes tratados com Ultomiris® e outros inibidores de complemento terminal. Todos os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais iniciais de infecção e sepsis meningocócica, avaliados imediatamente se houver suspeita de infecção e tratados com antibióticos apropriados. Os pacientes devem ser informados sobre esses sinais, sintomas e medidas que devem ser tomadas para buscar tratamento médico imediatamente. Os médicos devem orientar seus pacientes sobre o uso seguro do medicamento.

Imunização

A vacinação pode ativar o complemento. Como resultado, pacientes com doenças mediadas pelo complemento, incluindo HPN, podem apresentar aumento nos sinais e sintomas de sua doença subjacente, como por exemplo a hemólise. Desta forma, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sintomas da doença após vacinação recomendada regularmente.

Outras infecções sistêmicas

A terapia com Ultomiris® deve ser administrada com cautela em pacientes com infecções sistêmicas ativas. Ultomiris® bloqueia a ativação do complemento terminal; assim, os pacientes podem apresentar uma susceptibilidade maior a infecções, especialmente infecções causadas pela espécie *Neisseria*. Infecções graves por espécies de *Neisseria* (diferentes de *Neisseria meningitidis*), incluindo infecções gonocócicas disseminadas, foram relatadas em pacientes tratados com Ultomiris®.

Os pacientes devem ser orientados sobre possíveis infecções graves e seus sinais e sintomas. Os médicos devem aconselhar os pacientes sobre a prevenção da gonorreia. Pacientes com menos de 18 anos de idade devem ser vacinados contra *Haemophilus influenzae* e infecções pneumocócicas e devem seguir estritamente as recomendações nacionais de vacinação para sua faixa etária.

Reações à Infusão

A administração de Ultomiris® pode resultar em reações relacionadas à infusão que causam reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia).

Em caso de reação relacionada a infusão, se sinais de instabilidade cardiovascular ou comprometimento respiratório ocorrer, a administração de Ultomiris® deve ser interrompida e medidas de suporte adequadas devem ser instituídas.

Imunogenicidade

O tratamento com qualquer medicamento biológico pode induzir uma resposta imune. Em estudos em população com HPN (N = 488), SHUa (N = 89), MGg (N = 86) e NMOSD (N = 58), foram relatados anticorpos antidroga decorrentes do tratamento com Ultomiris® em 2 pacientes (0,30%), um com HPN e um com SHUa. Este anticorpo antidroga foi de natureza transitória com baixo título e não apresentou correlação com a resposta clínica ou com eventos adversos.

Descontinuação do Tratamento

Descontinuação do Tratamento na HPN

Hemoglobinúria noturna paroxística (HPN) é uma doença crônica e o tratamento com Ultomiris® é recomendado continuar por toda a vida do paciente.

Caso pacientes com HPN descontinuem o tratamento com Ultomiris® eles devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de hemólise, identificada por DHL elevada juntamente com redução súbita no tamanho do clone de HPN ou hemoglobina. É possível também identificar o retorno de sintomas como fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar (dispneia), evento adverso vascular importante (incluindo trombose), disfagia ou disfunção erétil. Todo paciente que descontinuar Ultomiris® deve ser monitorado por, no mínimo, 16 semanas para detectar hemólise ou outras reações. Se ocorrerem sinais ou sintomas de hemólise após a descontinuação, incluindo DHL elevado, considere reiniciar o tratamento com Ultomiris®.

Descontinuação do Tratamento para SHUa

O tratamento com Ultomiris® para resolver a SHUa deverá ter uma duração mínima de 6 meses, além da qual a duração tratamento deve ser considerada para cada paciente individualmente. Pacientes em maior risco de recorrência de MAT, conforme determinado pelo profissional de saúde responsável pelo tratamento (ou clinicamente indicado), poderá necessitar de terapia crônica.

Não há dados específicos sobre a descontinuação de ravulizumabe. Em um estudo prospectivo observacional crônica, a descontinuação do tratamento com inibidor do complemento C5 (Soliris®) resultou em uma taxa 13,5 vezes mais elevada de recorrência da MAT e revelou uma tendência de redução da função renal em comparação a pacientes que continuaram o tratamento.

Caso os pacientes necessitem descontinuar o tratamento com ravulizumabe, deverão ser monitorados atentamente quanto aos sinais e sintomas de MAT continuamente. Contudo, o monitoramento pode ser insuficiente para prever ou prevenir complicações severas de MAT. As complicações de MAT após a descontinuação podem ser identificadas se qualquer dos seguintes for observado:

- (i) No mínimo dois dos resultados laboratoriais a seguir observados concomitantemente: uma redução no número de plaquetas de 25% ou mais em comparação ao valor basal ou ao número de plaquetas máximo durante tratamento com ravulizumabe; um aumento de creatinina sérica de 25% ou mais em comparação ao valor basal ou para o nadir durante tratamento com ravulizumabe ou um aumento na DHL sérica de 25% ou mais em comparação ao valor basal ou para o nadir durante tratamento com ravulizumabe (os resultados deverão ser confirmados por uma segunda medição com 28 dias de intervalo).

Ou

(ii) qualquer um dos seguintes sintomas de MAT: alteração no estado mental ou convulsões ou outras manifestações extrarrenais de MAT, incluindo anormalidades cardiovasculares, pericardite, sintomas gastrointestinais/diarreia ou trombose.

Caso as complicações de MAT ocorram após a descontinuação de ravulizumabe, considerar reinício do tratamento com ravulizumabe iniciando com a dose de ataque e dose de manutenção descritas no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Descontinuação do Tratamento na MGg

Considerando que MGg é uma doença crônica, os pacientes que se beneficiam do tratamento com Ultomiris[®] que descontinuarem o tratamento deverão ser monitorados quanto a sintomas da doença subjacente. Caso ocorram sintomas de MGg após descontinuação, considerar o reinício do tratamento com Ultomiris[®].

Descontinuação do Tratamento na NMOSD

Considerando que a NMOSD é uma doença crônica, os pacientes que se beneficiam do tratamento com Ultomiris[®] que descontinuam o tratamento devem ser monitorados quanto a sintomas de recaídas da NMOSD. Se ocorrerem sintomas de recaída de NMOSD após a descontinuação, considere reiniciar o tratamento com Ultomiris[®].

Excipientes

Ultomiris[®] 100 mg/mL contém 4,6 mg de sódio por frasco de 3 mL ou 16,8 mg por frasco de 11 mL.

Mulheres em idade fértil

Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 8 meses após o tratamento.

Gravidez

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não há dados clínicos disponíveis sobre exposição na gravidez.

Estudos de toxicologia reprodutiva em animais não foram conduzidos com ravulizumabe, porém foram conduzidos estudos em camundongos usando a molécula murina substituta BB5.1, que avaliaram o efeito do bloqueio de C5 no sistema reprodutor (ver seção de Dados Pré-clínicos de Segurança). Nenhuma toxicidade reprodutiva específica relacionada ao artigo em teste foi identificada nesses estudos. Sabe-se que o IgG humano cruza a barreira placentária humana e, portanto, o ravulizumabe pode possivelmente causar a inibição do complemento terminal na circulação fetal.

Amamentação

Não se sabe se o ravulizumabe é excretado no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos e imunoglobulinas são secretados no leite humano, e devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento e até 8 meses após o tratamento.

Estudos de toxicologia reprodutiva não clínicos conduzidos em camundongos com a molécula murina substituta BB5.1 não identificaram evento adverso em filhotes resultante do consumo de leite de fêmeas tratadas.

Fertilidade

Nenhum estudo específico não clínico sobre a fertilidade foi conduzido com ravulizumabe. Estudos de toxicologia reprodutiva não clínicos conduzidos em camundongos com uma molécula murina substituta BB5.1 não identificaram evento adverso na fertilidade de fêmeas ou machos tratados.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a influência de Ultomiris[®] na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Dados pré-clínicos de segurança

A reatividade tecidual cruzada de ravulizumabe foi analisada avaliando-se a ligação a um painel de tecidos humanos. A expressão de C5 no painel tecidual humano examinado neste estudo é consistente com os relatórios publicados da expressão de C5. Não foi observada nenhuma reatividade tecidual cruzada inesperada.

Em um estudo de toxicidade de 26 semanas realizado em camundongos com um anticorpo substituto direcionado contra o C5 murino, o tratamento não afetou nenhum dos parâmetros de toxicidade estudados. A atividade hemolítica induzida pelo C5 em um ensaio *ex vivo* foi bloqueada de maneira eficiente durante todo o ciclo do estudo tanto em camundongos fêmeas como em machos.

Estudos de toxicologia reprodutiva em animais não foram conduzidos com ravulizumabe devido à falta de atividade farmacológica em espécies não humanas, mas foram conduzidos em camundongos com um anticorpo substituto murino inibidor do complemento, BB5.1. Não foi observado nenhum efeito claro relacionado ao tratamento ou efeito adverso nos estudos de toxicologia reprodutiva substituto murino em camundongos. Quando a exposição materna ao anticorpo ocorreu durante a organogênese, foram observados dois casos de displasia retinal e um caso de hérnia umbilical entre os 230 filhotes nascidos de mães expostas à dose maior de anticorpos (aproximadamente 4 vezes a dose máxima de ravulizumabe recomendada a humanos, com base na comparação do peso corporal); no entanto, a exposição não aumentou a perda fetal ou morte neonatal.

Não foi conduzido nenhum estudo com animais para avaliar o potencial genotóxico e carcinogênico de ravulizumabe.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O Ultomiris[®] deve ser mantido em sua embalagem original, sob refrigeração (2°C – 8°C) e protegido da luz. Não congelar. Não agitar.

Validade do medicamento: 18 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após diluição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. No entanto, a estabilidade química e física do produto diluído foi demonstrada por até 24 horas a 2-8°C e até 4 horas em temperatura ambiente de até 25°C.

Ultomiris® é uma solução translúcida, coloração límpida a amarelada, pH 7.4.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos. Para diluição deve-se usar apenas solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) como diluente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pacientes adultos e pediátricos com HPN ou SHUa com peso corporal superior ou igual a 10 kg

A administração de manutenção recomendada de Ultomiris® IV em pacientes adultos e pediátricos com HPN ou SHUa com um peso corporal superior ou igual a 10 kg se baseia no peso corporal do paciente, conforme ilustrado na Tabela 17, com doses de manutenção administradas a cada 4 ou 8 semanas, começando 2 semanas após a dose de ataque.

Consulte a Tabela 18 para instruções de início do tratamento em pacientes não tratados anteriormente com inibidor do complemento ou transferidos do tratamento de Soliris®.

O cronograma de administração pode variar ocasionalmente em ± 7 dias do dia agendado de infusão (exceto a primeira dose de manutenção de Ultomiris®), porém a dose subsequente deverá ser administrada de acordo com o cronograma original.

Pacientes adultos com MGg ou NMOSD com peso corporal superior ou igual a 40 kg

A administração de manutenção recomendada de Ultomiris® em pacientes adultos com miastenia grave generalizada (MGg) ou doença do espectro da neuromielite óptica (NMOSD) com um peso corporal superior ou igual a 40 kg se baseia no peso corporal do paciente, conforme ilustrado na Tabela 17, com doses de manutenção administradas a cada 8 semanas, começando 2 semanas após a dose de ataque.

Consulte a Tabela 18 para instruções de início do tratamento em pacientes não tratados anteriormente com inibidor do complemento ou transferidos do tratamento com Soliris®.

O cronograma de administração pode variar ocasionalmente em ± 7 dias do dia agendado de infusão (exceto a primeira dose de manutenção de Ultomiris® IV) porém a dose subsequente deverá ser administrada de acordo com o cronograma original.

Tabela 17: Esquema de administração de Ultomiris® com base no peso

Variação de peso corporal (kg)	Dose de ataque (mg)*	Dose de manutenção. (mg)	Intervalo de administração
≥ 10 a $< 20^{**}$	600	600	A cada 4 semanas
≥ 20 a $< 30^{**}$	900	2100	A cada 8 semanas

Varição de peso corporal (kg)	Dose de ataque (mg)*	Dose de manutenção. (mg)	Intervalo de administração
≥ 30 a < 40**	1200	2700	A cada 8 semanas
≥ 40 a < 60	2400	3000	A cada 8 semanas
≥ 60 a < 100	2700	3300	A cada 8 semanas
≥ 100	3000	3600	A cada 8 semanas

*Vide Tabela 18 para instruções de dose de ataque de Ultomiris® antes da administração de manutenção.

**Apenas para indicações de HPN e SHUa

Tabela 18: Instruções para Início do Tratamento com Ultomiris®

População	Dose de Ataque de Ultomiris® com Base no Peso	Momento da Primeira Dose de Manutenção de Ultomiris® com Base no Peso
Não tratado atualmente com ULTOMIRIS® ou SOLIRIS®	No início do tratamento	2 semanas após a dose de ataque de ULTOMIRIS® IV
Tratado atualmente com SOLIRIS®	No momento da próxima dose agendada de SOLIRIS®	2 semanas após a dose de ataque de ULTOMIRIS® IV

*Apenas pacientes adultos com HPN e SHUa.

Administração suplementar após tratamento com troca plasmática (PE), plasmaférese (PP) ou imunoglobulina intravenosa (IVIg)

Troca plasmática (PE), plasmaférese (PP) e imunoglobulina intravenosa (IVIg) demonstraram reduzir os níveis séricos de Ultomiris®. Uma dose suplementar de Ultomiris® é necessária no cenário de PE, PP ou IVIg (Tabela 19).

Tabela 19: Dose Suplementar de Ultomiris® após PE, PP ou IVIg

Grupo de Peso Corporal (kg)	Dose Mais Recente de Ultomiris® (mg)	Dose Suplementar (mg) após Cada Sessão de PP ou PE	Dose Suplementar (mg) após ciclo concluído de IVIg
≥ 40 a < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 a < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Momento de Dose Suplementar de Ultomiris®		No período de 4 horas após cada intervenção de PE ou PP	No período de 4 horas após a conclusão de um ciclo de IVIg

Abreviações: IVIg = imunoglobulina intravenosa; PE = troca plasmática; PP = plasmaférese

População pediátrica

O uso de Ultomiris® em pacientes pediátricos para tratamento de HPN é embasado por evidência de um estudo clínico pediátrico (13 pacientes de 9 a 17 anos). A segurança e eficácia de Ultomiris® IV para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HPN parecem

semelhantes. Consulte o item 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA, Estudo 304.

O uso de Ultomiris® em pacientes pediátricos para tratamento de SHUa é embasado por evidência de um estudo clínico pediátrico (14 pacientes de 10 meses a 17 anos). A segurança e eficácia de Ultomiris® para o tratamento de SHUa são consistentes em pacientes adultos e pediátricos.

Ultomiris® IV não foi estudado em pacientes com HPN menores de 9 anos de idade. A posologia a ser utilizada em pacientes pediátricos com HPN e idêntica às recomendações de administração com base no peso fornecidas para pacientes pediátricos com SHUa, com administração de manutenção iniciada 2 semanas após a administração da dose de ataque. Com base nos dados de PK/PD disponíveis em pacientes com SHUa e HPN tratados com Ultomiris®, este esquema de administração deverá resultar em um perfil de eficácia e segurança semelhante ao de adultos, para todos os pacientes pediátricos a partir de 10 kg.

Ultomiris® IV não foi avaliado em pacientes pediátricos com MGg ou NMOSD.

Pacientes Geriátricos (> 65 anos de idade)

Ultomiris® pode ser administrado em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos. Não há evidência que indique quaisquer precauções especiais necessárias para tratamento de uma população geriátrica.

Pacientes com Anemia Aplásica

Ultomiris® pode ser administrado em pacientes com HPN tratados com medicações concomitantes para anemia aplásica (inclusive terapias imunossupressoras). Não há evidências que indiquem a necessidade de quaisquer precauções especiais para o tratamento de pacientes com anemia aplásica.

Comprometimento Renal e Hepático

Não foram conduzidos estudos para examinar os efeitos do comprometimento renal ou hepático. Não há evidências que indiquem a necessidade de quaisquer ajustes de dose em pacientes com comprometimento renal ou hepático, vide item 3.1 *Propriedades farmacodinâmicas*.

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal, vide item 3. Populações especiais.

Os estudos clínicos de Ultomiris® em pacientes com SHUa incluíram pacientes com outras condições de MAT mediadas pelo complemento (pacientes com insuficiência renal, alguns dos quais estavam recebendo diálise). Não é necessário ajuste de dose nesta população, consulte item 3. Populações especiais.

Método de administração

Ultomiris® 100 mg/mL deverá ser diluído até uma concentração final de 50 mg/mL.

Somente para infusão intravenosa. Deve ser administrado por meio de um filtro de 0,2 µm. Não administrar por injeção intravenosa rápida ou injeção em bolus.

Após a diluição, Ultomiris® 100 mg/mL deverá ser administrado por infusão intravenosa com base no peso corporal, conforme ilustrado na Tabela 20 e Tabela 21.

Tabela 20: Velocidade de Administração das Doses de Ataque e Manutenção para Ultomiris® 100 mg/mL

Variação de peso corporal (kg) ^a	Dose de ataque (mg)	Duração mínima da infusão, minutos (horas)	Dose de manutenção (mg)	Duração mínima da infusão, minutos (horas)
≥ 10 a < 20*	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 a < 30*	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
≥ 30 a < 40*	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
≥ 40 a < 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
≥ 60 a < 100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥ 100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

* Apenas para indicações de HPN e SHUa.

^a Peso corporal no momento do tratamento.

Tabela 21: Velocidade de Administração da Dose Suplementar para Ultomiris® 100 mg/mL

Variação de peso corporal (kg) ^a	Dose suplementar (mg)	Duração mínima da infusão, minutos (h)
≥ 40 a < 60	600	15 (0,25)
	1200	25 (0,42)
	1500	30 (0,5)
≥ 60 a < 100	600	12 (0,20)
	1500	22 (0,36)
	1800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1500	15 (0,25)
	1800	17 (0,28)

^a Peso corporal no momento do tratamento.

Modo de Usar:

Cada frasco de Ultomiris® é destinado a apenas uma única dose.

Ultomiris® requer diluição até a concentração final de 50 mg/mL.

Deve ser usada técnica asséptica por profissional de saúde capacitado em ambiente hospitalar.

Prepare Ultomiris® como descrito a seguir:

1. O número de frascos a ser diluído é determinado com base no peso e dose prescrita de cada paciente, conforme a posologia.
2. Antes da diluição, a solução nos frascos deve ser visualmente inspecionada; a solução não deve apresentar qualquer material particulado ou precipitação. Não use se houver evidência de material particulado ou precipitação.
3. O volume calculado do medicamento é retirado do número apropriado de frascos e diluído em uma bolsa de infusão de solução salina a 9 mg/mL (0,9%) para injeção como diluente. Consulte as tabelas de referência para administração abaixo. O produto deve ser misturado suavemente. Não deve ser agitado.
4. Após a diluição, a concentração final da solução a ser infundida é de 50 mg/mL.
5. A solução preparada deve ser administrada imediatamente após o preparo. Não

administrar por injeção intravenosa rápida ou em bolus. Consulte as tabelas de referência para administração abaixo para a duração mínima da infusão. A infusão deve ser administrada por meio de um filtro de 0,2 µm.

6. Caso o medicamento não seja utilizado imediatamente após a reconstituição, o período de armazenamento de 2°C – 8°C não deverá exceder 24 horas, considerando o período de infusão esperado.

Tabela 22: Tabela de Referência de Dose de Ataque para Ultomiris® 100 mg/mL

Varição de peso corporal (kg) ^a	Dose de ataque (mg)	Volume de Ultomiris® (mL)	Volume de diluente NaCl ^b (mL)	Volume total (mL)
≥ 10 a < 20*	600	6	6	12
≥ 20 a < 30*	900	9	9	18
≥ 30 a < 40*	1200	12	12	24
≥ 40 a < 60	2400	24	24	48
≥ 60 a < 100	2700	27	27	54
≥ 100	3000	30	30	60

*Apenas para indicações de HPN e SHUa.

^a Peso corporal no momento do tratamento.

^bUltomiris® deverá ser diluído apenas com uso de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9 %) solução para injeção como diluente.

Tabela 23: Tabela de Referência de Dose de Manutenção para Ultomiris® 100 mg/mL

Varição de peso corporal (kg) ^a	Dose de manutenção (mg)	Volume de Ultomiris® (mL)	Volume de diluente NaCl ^b (mL)	Volume total (mL)
≥ 10 a < 20*	600	6	6	12
≥ 20 a < 30*	2100	21	21	42
≥ 30 a < 40*	2700	27	27	54
≥ 40 a < 60	3000	30	30	60
≥ 60 a < 100	3300	33	33	66
≥ 100	3600	36	36	72

*Apenas para indicações de HPN e SHUa.

^a Peso corporal no momento do tratamento.

^bUltomiris® deverá ser diluído apenas com uso de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9 %) solução para injeção como diluente.

Tabela 24: Tabela de Referência de Dose Suplementar para Ultomiris® 100 mg/mL

Varição de peso corporal (kg) ^a	Dose suplementar (mg)	ULTOMIRIS® volume (mL)	Volume de diluente NaCl ^b (mL)	Volume total (mL)
≥ 40 a < 60	600*	6	6	12
	1.200	12	12	24
	1.500	15	15	30
≥ 60 a < 100	600*	6	6	12

	1.500	15	15	30
	1.800	18	18	36
≥ 100	600*	6	6	12
	1.500	15	15	30
	1.800	18	18	36

* Apenas para indicação de MGg

^a Peso corporal no momento do tratamento.

^b Ultomiris[®] deverá ser diluído apenas com uso de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9 %) para injeção como diluente.

Todo medicamento não utilizado ou material residual deverá ser descartado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

Resumo do perfil de segurança

As reações medicamentosas adversas mais comuns (≥ 10%) foram cefaléia, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite e diarreia. As reações adversas mais graves em pacientes em estudos clínicos foram infecção meningocócica e sepse meningocócica.

Lista tabulada de reações adversas

A Tabela 25 apresenta as reações adversas observadas em estudos clínicos. As reações adversas relatadas a uma frequência muito comum (≥1/10), comum (≥1/100 a <1/10) ou incomum (≥1/1.000 a <1/100) com Ultomiris[®] estão listadas por classe de sistema de órgãos e termo preferido usando a convenção de frequência MedDRA. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 25: Reações Adversas de Estudos Clínicos e Experiência de Pós-Comercialização

Grupo Sistêmico MedDRA	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Dor abdominal, vômitos, náuseas, dispepsia	
Distúrbios gerais e condições no local da administração		Fadiga, febre, doença gripal, astenia, calafrios	
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade ^b , Reação anafilática ^a
Infecções e infestações	Infecção de vias aéreas superiores, nasofaringite		Infecção meningocócica ^c , Infecção gonocócica ^d
Lesão, intoxicação e complicações de procedimento		Reação relacionada à infusão	

Grupo Sistêmico MedDRA	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Artralgia, dorsalgia, mialgia, espasmos musculares	
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Tontura	
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo		Urticária ^a , Erupção, Prurido	

a Experiência pós-comercialização estimada com base na data de corte de 31 de dezembro de 2020 do PSUR (relatório de atualização periódica de segurança) (variação do tipo II enviada para hipersensibilidade).

b Hipersensibilidade é um termo de grupo para hipersensibilidade a medicamentos de Termo Preferencial com causalidade relacionada e hipersensibilidade de Termo Preferencial.

c A infecção meningocócica inclui os Termos Preferenciais infecção meningocócica, sepse meningocócica e encefalite meningocócica

d A infecção gonocócica inclui infecção gonocócica disseminada (dados baseados na data de corte de 31 de dezembro de 2021 do Relatório de atualização de Segurança (DSUR)).

Fonte: Dados em arquivo com base em dados de corte de 52 semanas dos Estudos HPN de Fase 3 ALXN1210 PNH 301 (2018 set 04) e ALXN1210 PNH 302 (2018-set-07); Corte de dados de 52 semanas dos Estudos de MAT mediados por complemento de Fase 3 ALXN1210-aHUS-311 (2019-Out-10) e ALXN1210 aHUS 312 (2020 Jan-28); Atualização de segurança de 90 dias para o Estudo ALXN1210 PNH 103 (2018-abril-23), Estudo ALXN1210 PNH-201 (2018-maio-15) e Estudo ALXN1210 PNH 304 (2020-dez-01); e corte de dados de 60 semanas do estudo MGg ALXN1210 MG 306 (2022-Abril-04), e Período de Tratamento Primário do Estudo NMOSD ALXN1210-NMO-307 (2021-Abr-26).

Descrição de algumas reações adversas

Em todos os estudos clínicos, a reação adversa mais grave de Ultomiris[®] foi infecção/sepse meningocócica (vide item 5 – *Advertências e Precauções*). As infecções meningocócicas em pacientes tratados com Ultomiris[®] se apresentaram como sepse meningocócica. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de sepse meningocócica e devem ser aconselhados a buscar tratamento médico imediatamente.

Reações à infusão

Reações à infusão (reações relacionadas à infusão) foram comuns em estudos clínicos (1%). Foram de severidade leve a moderada e temporárias (por exemplo, dorsalgia, dor abdominal, espasmos musculares, redução na pressão arterial, elevação na pressão arterial, rigidez, desconforto nos membros, hipersensibilidade à droga [reação alérgica], disgeusia [sabor ruim] e sonolência). Estas reações não exigiram descontinuação de Ultomiris[®].

População Pediátrica

Em pacientes crianças e adolescentes com HPN (9 a 17 anos de idade) incluídos no Estudo de HPN pediátrico (ALXN1210-PNH-304), o perfil de segurança de Ultomiris[®] IV foi condizente com o observado em pacientes adultos com HPN. A reação adversa mais comum relatada em pacientes pediátricos com HPN foi dor abdominal e nasofaringite.

Em pacientes pediátricos com SHUa (10 meses a 17 anos de idade) incluídos no Estudo ALXN1210-aHUS-312, o perfil de segurança de Ultomiris[®] IV foi condizente com o observado em pacientes adultos com evidência de SHUa. O perfil de segurança também foi consistente para pacientes pediátricos em subgrupos de faixa etária diferente. Os dados de segurança para pacientes menores de 2 anos de idade são limitados a quatro pacientes. A reação adversa mais comum relatada em pacientes pediátricos foi febre.

Ultomiris[®] IV não foi avaliado em pacientes pediátricos com MGg ou NMOSD.

Idosos



Não foram relatadas diferenças gerais na segurança entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e mais jovens (< 65 anos) com Ultomiris[®].

Dados de pós-comercialização

A administração de Ultomiris[®] pode resultar em reações relacionadas à infusão que causam reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia). Em caso de reação a administração de Ultomiris[®] deve ser interrompida e devem ser instituídas medidas de suporte adequadas se ocorrerem sinais de instabilidade cardiovascular ou comprometimento respiratório.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram descritos casos de superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.9811.0004

Farm. Resp.: Luciana Maciel Zuicker Maziero, CRF-SP nº 24212

Fabricado por:

Alexion Pharma International Operations Limited, Athlone, Irlanda

Embalado por (embalagem secundária):

Almac Pharma Services Ltd, Craigavon, Reino Unido

Alexion Pharma International Operations Limited, Dublin, Irlanda

Registrado por:

Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda.

Av Dr Chucru Zaidan 1240 Conj 1501 e 1503 andar 15 - Torre A Edif Morumbi Golden Tower
- VI São Francisco (Zona Sul), São Paulo/SP

CEP: 04.711-130

CNPJ 10.284.284/0001-49

Serviço de Atendimento ao Cliente: 0800 7725007

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
15/02/2023	0158951239	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2022	4241620/22-5 4241475/22-0 4241448/22-2	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica 11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso.	30/01/2023	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Não disponível	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Bula – RDC 60/12	22/09/2022	4731114/22-2	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica.	05/04/2023	Indicações Para que este medicamento é indicado? Resultados de eficácia Características farmacológicas Advertências e precauções O que devo fazer quando eu me esquecer de utilizar este medicamento? Posologia e modo de usar Reações adversas	VP/VPS	100 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 3 ML 100 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 11 ML