BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

ULTOMIRIS®

ravulizumabe

AstraZeneca do Brasil Ltda

Solução para Diluição para Infusão

1100 mg/ 11 mL

300 mg/ 3 mL

ULTOMIRIS®

ravulizumabe

MODELO DE BULA COMERCIAL

ULTOMIRIS®

ravulizumabe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ULTOMIRIS®
ravulizumabe

APRESENTAÇÕES:

Solução para diluição para infusão de 300 mg/3 mL (100 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 3 mL da solução.

Solução para diluição para infusão de 1100 mg/11 mL (100 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 11 mL da solução.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:
Cada 1 mL de Ultomiris® (ravulizumabe) contém 100 mg de ravulizumabe.
Cada frasco-ampola de 3 mL contém 300 mg de ravulizumabe.
Cada frasco-ampola de 11 mL contém 1100 mg de ravulizumabe.

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 tratamento com Ultomiris® (ravulizumabe). Pacientes que iniciam o tratamento com Ultomiris® (ravulizumabe) menos de 2 semanas após terem recebido a vacina meningocócica devem receber tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a 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 de 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 do 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.

II) 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).

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 que contém ravulizumabe, um anticorpo Imunoglobulina (Ig) G2/4K 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).

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 potenciais efeitos benéficos de um maior intervalo entre as doses.

A segurança e eficácia de Ultomiris® foram avaliadas em duas populações distintas e complementares de pacientes com HPN: pacientes sem tratamento prévio com inibidor do complemento e com hemólise ativa, para estabelecer a magnitude da resposta de eficácia; e pacientes clinicamente estáveis em terapia com Soliris® (eculizumabe), o que permitiu a avaliação da manutenção da 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 em pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidores do complemento (ALXN1210-PNH-301).
- Estudo em pacientes adultos com HPN, que se encontravam clinicamente estáveis após terem sido tratados com Soliris® (eculizumabe) por pelo menos os últimos 6 meses (ALXN1210-PNH-302).

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® ou Soliris® (eculizumabe), eles 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) em nenhum dos 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 de Fase 3 conduzido em pacientes pediátricos com HPN tratados anteriormente com eculizumabe e não tratados anteriormente com inibidor do complemento.

Ultomiris: Estudo em pacientes adultos sem tratamento prévio com inibidor de complemento (ALXN1210-PNH-301)

O Estudo de fase 3 em pacientes sem tratamento prévio com inibidores do complemento foi um estudo com duração de 26 semanas, multicêntrico, aberto, randomizado, com controle ativo, conduzido em 246 pacientes sem tratamento prévio com inibidores do complemento e foi seguido por um período de extensão de longo prazo em que todos os pacientes receberam Ultomiris®.

A história clínica de HPN foi semelhante entre os grupos de tratamento com Ultomiris® ou Soliris® (eculizumabe). O histórico de transfusões nos últimos 12 meses foi semelhante entre os grupos de tratamento com Ultomiris® ou Soliris® (eculizumabe). Mais de 80% dos pacientes em ambos os grupos de tratamento tinham um histórico positivo de transfusão nos 12 meses anteriores à entrada no estudo. A maioria da população do estudo sem tratamento prévio com inibidores do complemento apresentava alta hemólise no início do estudo; 86,2% dos pacientes inscritos apresentavam níveis elevados de LDH ≥ 3 x LSN, que é uma avaliação direta da hemólise intravascular no contexto da HPN. A mediana do tamanho do clone nos glóbulos vermelhos (eritrócitos) 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 ALXN1210-301.

Tabela 1: Características basais no estudo sem tratamento prévio com inibidores do complemento (ALXN1210-301)

Parâmetros	**Estatísticas**	**Ultomiris® (N = 125)**	**Soliris® (N = 121)**
Idade (anos) ao diagnóstico de HPN	Média (DP) Mediana Min; max	37,9 (14,90) 34,0 15; 81	39,6 (16,65) 36,5 13; 82
Idade (anos) na primeira infusão do estudo	Média (DP) Mediana Min; max	44,8 (15,16) 43,0 18; 83	46,2 (16,24) 45,0 18; 86
Sexo (n, %)	Masculino Feminino	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Níveis de LDH pré-tratamento	Média (DP) Mediana	1633,5 (778,75) 1513,5	1578,3 (727,06) 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 Média (DP) Mediana	677 6,6 (6,04) 4,0	572 5,7 (5,53) 3,0
Unidades de concentrado de eritrócitos/sangue total transfundidas nos últimos 12 meses anteriores à primeira dose do estudo	Total Média (DP) Mediana	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 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)
Hematúria 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)

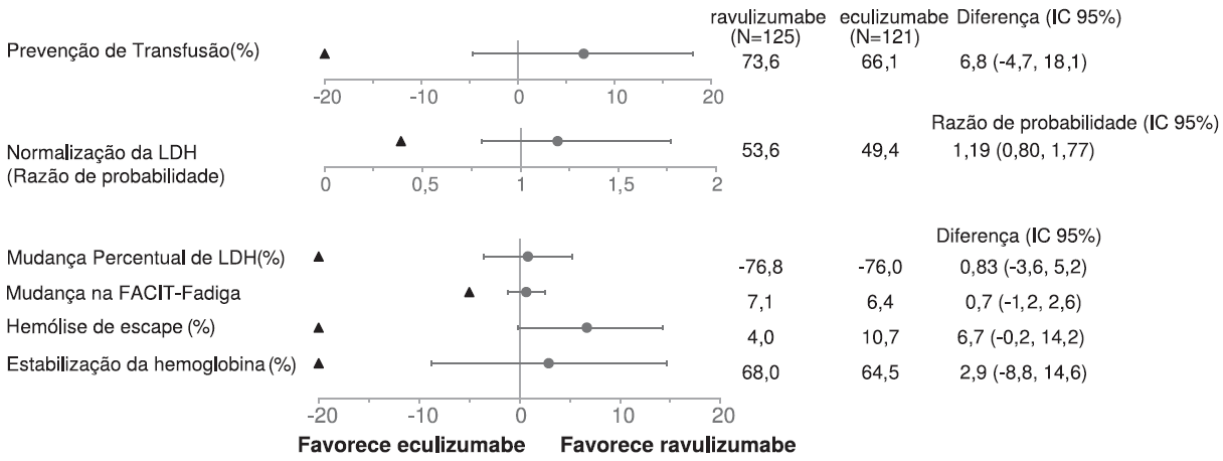
[a] "Outros" conforme especificado no formulário de relato de caso incluiu trombocitopenia, doença renal crônica e pancitopenia, assim como várias outras condições.

Abreviaturas: LDH = lactato desidrogenase; HPN = hemoglobinúria paroxística noturna; DP = desvio padrão; Max = máximo; Min = mínimo

Os desfechos co-primários foram a prevenção de transfusões e hemólise avaliada diretamente pela normalização dos níveis de LDH. 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 LDH, 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 LDH 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 co-primários e secundários – Conjunto de análise completo (estudo sem tratamento prévio com inibidores de complemento-ALXN1210-PNH-301)



Nota: O triângulo preto indica as margens de não inferioridade e os pontos cinzentos indicam estimativas pontuais
Nota: FACIT = Escala de fadiga da avaliação funcional da terapia de doença crônica (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale); IC = Intervalo de confiança; LDH = lactato desidrogenase.

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 LDH (níveis de LDH ≤ 1 x LSN (limite superior do normal) 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 LDH foi de 24 dias para o Ultomiris® e de 29 dias para o Soliris® (eculizumabe).

A variação percentual média de LDH 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 LDH ≥ 2 x LSN após redução prévia de LDH <1,5 x 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%).

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. A incidência de hemólise disruptiva foi mais de 2 vezes maior no grupo Soliris® (13 pacientes com 15 eventos) do que no grupo Ultomiris® (5 pacientes com 5 eventos). Dos 15 eventos de hemólise de escape observados no grupo Soliris® (eculizumabe), 7 foram associados com C5 livre elevado acima de 0,5 µg/mL. Nenhum paciente no grupo Ultomiris® teve elevações dos níveis de C5 livre acima de 0,5 µg/mL.

A análise final de eficácia do estudo incluiu todos os pacientes já tratados com Ultomiris® (n = 244) e teve uma duração média de tratamento de 1.423 dias. A análise final resultou em melhorias sustentadas nos sinais e sintomas clínicos da HPN.

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, conduzido em 195 pacientes com HPN que se encontravam clinicamente estáveis após terem sido tratados com Soliris® (eculizumabe) durante pelo menos os últimos 6 meses e foi seguido por um período de extensão de longo prazo em que todos os pacientes receberam Ultomiris®.

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 com 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 ensaio clínico Soliris®(ALXN1210-PNH-302)

Parâmetros	**Estatísticas**	**Ultomiris®** **(N = 97)**	**Soliris®** **(N = 98)**
Idade (anos) no 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
Sexo (n, %)	Masculino Feminino	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
Níveis de LDH pré-tratamento	Média (DP) Mediana	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Número de pacientes com tranfusões 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.

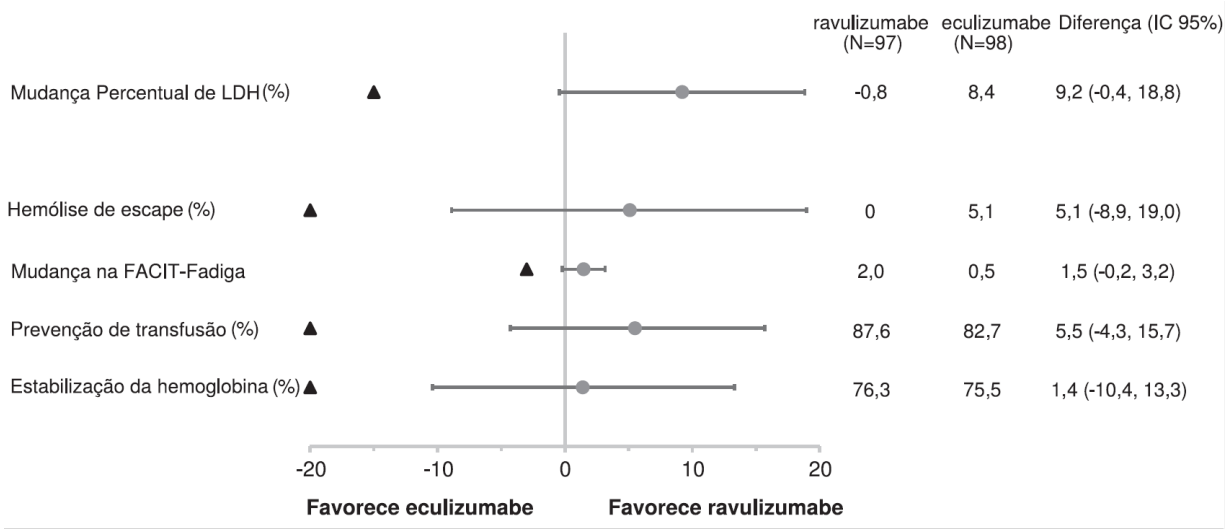
Abreviaturas: LDH = lactato desidrogenase; HPN = hemoglobinúria paroxística noturna; DP = desvio padrão; Max = máximo; Min = mínimo

O desfecho primário foi a hemólise, avaliada pela variação percentual de LDH em relação às 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, a porcentagem de alterações na LDH desde o 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 Ultomiris® (Figura 2).

Figura 2: Análise dos desfechos primários e secundários – Conjunto de Análises

Completo (Estudo com Soliris®–ALXN1210-PNH-302)



Nota: O triângulo preto indica as margens de não inferioridade e o ponto cinza indica as estimativas de ponto.
Abreviaturas: LDH = lactato desidrogenase, IC = intervalo de confiança.

A alteração percentual média de LDH, desde o início do estudo até o 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 quadrados mínimos (LS) 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% (IC 95%: -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 aplicar análise de superioridade da variação percentual de LDH em relação ao início do estudo, conforme ordem hierárquica pré-especificada pelo protocolo. A avaliação da diferença de tratamento para superioridade 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.

A análise final de eficácia do estudo incluiu todos os pacientes já tratados com Ultomiris® (n = 192) e teve uma duração média de tratamento de 968 dias. A análise final confirmou que as respostas ao tratamento com Ultomiris® observadas durante o período de avaliação primária (até o dia 183) foram mantidas durante todo o estudo, demonstrando um controle durável da doença.

Estudo 304

O estudo pediátrico (ALXN1210-PNH-304) foi um estudo multicêntrico, aberto, de fase 3, realizado em pacientes pediátricos com HPN tratados anteriormente com Soliris® (eculizumabe) e não tratados anteriormente com inibidor do complemento. Pacientes que concluíram o período de avaliação primária de 26 semanas foram acompanhados por até 4 anos no Período de Extensão Crônica.

Um total de 13 pacientes pediátricos com HPN concluíram o tratamento com Ultomiris® durante o Período de Avaliação Primária (26 semanas) do Estudo ALXN1210-PNH-304. Cinco desses 13 pacientes nunca haviam sido tratados com inibidores do complemento e 8 haviam sido tratados com Soliris® (eculizumabe). Onze dos 13 pacientes tinham entre 12 e 17 anos de idade na primeira infusão, enquanto 2 tinham menos 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) para pacientes com ≥ 20 kg, ou uma vez a cada 4 semanas (q4w) para pacientes com < 20 kg. Para pacientes admitidos ao estudo em terapia com Soliris® (eculizumabe), o dia 1 do tratamento em estudo foi planejado para ocorrer 2 semanas após a última dose de Soliris® (eculizumabe) do paciente.

O esquema de dose de Ultomiris® baseado no peso forneceu inibição imediata, completa e prolongada do complemento terminal durante todo o período de tratamento de 26 semanas, independentemente da experiência anterior com Soliris® (eculizumabe). 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 durante 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 µg/mL.

A alteração percentual média desde o valor basal de LDH foi de -47,91% no Dia 183 na coorte não tratada anteriormente com inibidor do complemento e permaneceu estável na coorte tratada anteriormente com Soliris® (eculizumabe) durante o Período de Avaliação Primária de 26 semanas. Três (60%) dos 5 pacientes sem tratamento prévio com inibidor do complemento e 6 (75%) dos 8 pacientes tratados anteriormente com Soliris® (eculizumabe) 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 sem tratamento anterior com inibidor do complemento. Também foi observada uma melhora discreta em pacientes tratados anteriormente com Soliris® (eculizumabe).

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

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

Desfecho	Não Tratados Anteriormente (N = 5)	Tratado anteriormente com Soliris® (N = 8)
LDH- 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; LDH = lactato desidrogenase; DP = desvio padrão

Os resultados de eficácia a longo prazo até o final do estudo, com uma duração média de tratamento de 915 dias, resultaram em uma resposta sustentada ao tratamento em pacientes pediátricos com HPN.

Com base nestes dados, pacientes pediátricos com HPN podem iniciar o tratamento com Ultomiris® ou ser transferidos de Soliris® (eculizumabe) 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 pivotais.

Síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa)

A segurança e a eficácia de Ultomiris® em pacientes com SHUa mediada pelo complemento foram avaliadas em 2 estudos fase 3, abertos, de braço único. O Estudo ALXN1210-aHUS-311 incluiu pacientes adultos com SHUa. O Estudo ALXN1210-aHUS-312 incluiu pacientes pediátricos com SHUa.

Estudo 311

O estudo de fase 3 em adultos foi um estudo multicêntrico, de braço único, realizado em pacientes não tratados anteriormente com tratamento com inibidor do complemento antes da admissão ao estudo. O estudo constituiu em um Período de Avaliação Inicial de 26 semanas e os pacientes puderam entrar em um período de extensão de 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-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, 72,2% (n = 39) 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 (ALXN1210-aHUS-311)

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)

Parâmetro	**Estatística**	**Ravulizumabe (N = 56)**
Raça [a] Asiática Branca Desconhecida/ Outro	n (%)	 15 (26,8) 29 (51,8) 12 (21,4)
Quaisquer sinais ou sintomas extrarrenais de SHUa pré-tratamento Cardiovascular Pulmonar Sistema nervoso central Gastrointestinal Cutânea Músculo esquelético	n (%)	52 (92,9) 39 (69,6) 25 (44,6) 29 (51,8) 35 (62,5) 17 (30,4) 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)
LDH (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)

Parâmetro	**Estatística**	**Ravulizumabe (N = 56)**
RFGe (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.

[a] Os pacientes podem ter diversas raças selecionadas.

Abreviações: SHUa = síndrome hemolítica urêmica atípica; RFGe = ritmo de filtração glomerular estimado; LDH = lactato desidrogenase; 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 pela normalização dos parâmetros hematológicos (número de plaquetas e LDH) e melhora de ≥ 25% na creatinina sérica em relação ao 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 intermediária. Todos os valores de creatinina sérica obtidos enquanto o paciente estava em diálise foram excluídos de todas as análises. Quando um paciente estava em diálise na visita basal, o primeiro valor válido de creatinina a ser utilizado como valor basal foi a primeira avaliação ≥ 6 dias após a diálise. Caso um paciente estivesse em diálise durante todo o Período de Avaliação Inicial de 26 semanas, a creatinina basal não foi calculada.

Os desfechos secundários incluíram tempo até Resposta Completa da MAT, status da resposta completa da MAT ao longo do tempo, necessidade de diálise, estágio de DRC conforme avaliado pelo ritmo de filtração glomerular estimada (RFGe), resposta de hemoglobina e mudança em relação ao valor basal na qualidade de vida (QV).

A Resposta Completa da MAT foi observada em 30 dos 56 pacientes (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 para 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 LDH	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; LDH = lactato desidrogenase; MAT = microangiopatia trombótica

Resposta completa da MAT foi observada em 6 pacientes adicionais durante o período de extensão. (nos dias 169, 302, 401, 407, 1247 e 1359), resultando na obtenção da resposta completa da MAT em 36 de 56 pacientes (64,3%; IC de 95%: 50,80%; 77,7%) até o final do estudo. A resposta dos componentes individuais aumentou para 48 pacientes (85,7%; IC de 95%: 75,7%; 95,8%) para normalização do número de plaquetas, 49 pacientes (87,5%; IC de 95%: 77,9%; 97,1%) para normalização de LDH e 37 pacientes (66,1%; IC de 95%: 52,8%; 79,4%) para melhora da função renal.

O tempo médio para a resposta completa da MAT foi de 86 dias (7 a 1359 dias). Um rápido aumento no número médio de plaquetas foi observado após início de ravulizumabe, aumentando de 118,52 × 10^9/L na visita basal para 243,54 × 10^9/L no Dia 8 e permanecendo acima de 227 × 10^9/L em todas as visitas subsequentes no Período Inicial de Avaliação (26 semanas). De modo semelhante, o valor médio de LDH 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 pela RFGe, melhorou até o dia 15 durante o Período de Avaliação Inicial e continuou estável até o final do estudo. Mais de dois terços da população de pacientes (26/36), que apresentavam principalmente DRC estágio 4 ou 5 na visita basal, melhoraram em 1 ou mais estágios de DRC no dia 743 do estudo. 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. Dezoito dos 25 pacientes que necessitaram de diálise na admissão ao estudo conseguiram descontinuar a diálise até o final do estudo com 2 pacientes adicionais interrompendo a diálise durante o Período de Extensão. Os pacientes relataram melhora da qualidade de vida (QV) relacionada à saúde em relação a linha de base, com uma melhoria média nas ferramentas FACIT Fadiga e EuroQol 5 Dimensões 3 Níveis (EQ-5D-3L) que foi mantida até o final do estudo.

Tabela 6: Resultado de Eficácia Secundária para o período de avaliação inicial de 26 semanas do Estudo ALXN1210-aHUS-311

Parâmetros	**Estudo ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)**	
Parâmetros hematológicos de MAT, Dia 183	Valor absoluto (n=48)	Alteração desde o valor basal (n=48)
Plaquetas (10^9/L) sanguíneas		
Média (DP)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Mediana	232,00	125,00
LDH (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/m	40/56	

Parâmetros	**Estudo ALXN1210-aHUS-311 (N = 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 Proporção (IC de 95%)* Piora*** n/m Proporção (IC de 95%)*	 32/47 0,681 (0,529; 0,809) 2/13 0,154 (0,019; 0,454)	
RFGe (mL/min/1,73 m^2), Dia 183 Média (DP) Mediana	Valor absoluto (n=48) 51,83 (39,162) 40,00	Alteração desde o valor basal (n=47) 34,80 (35,454) 29,00
Pontuação FACIT-Fadiga, melhora de >3 pontos desde o valor basal, Dia 183 n/m Proporção (IC de 95%) *	 37/44 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 RFGe 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: RFGe = ritmo de filtração glomerular estimado; FACIT = Avaliação Funcional da Terapia de Doença Crônica; LDH =lactato desidrogenase; MAT = microangiopatia trombótica

A análise de eficácia final do estudo em todos os pacientes tratados com Ultomiris®, com uma

duração média de tratamento de 130,36 semanas, confirmou a resposta ao tratamento a longo prazo (controle de MAT) e benefício clínico através da melhora na função renal e redução na necessidade de diálise.

Estudo 312

Este foi um estudo de 26 semanas, multicêntrico, de braço único, fase 3, realizado em pacientes pediátricos. Após o Período de Avaliação Inicial de 26 semanas, os pacientes foram autorizados a entrar em um Período de Extensão de até 4,5 anos.

Um total de 24 pacientes sem tratamento prévio com Soliris® com diagnóstico documentado de SHUa foram incluídos, dos quais 20 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. Quatro pacientes receberam 1 ou 2 doses, mas depois descontinuaram o tratamento e foram excluídos do Conjunto de Análise Completo porque a elegibilidade não foi confirmada. A idade média no momento da primeira infusão foi 5,9 anos. O peso médio geral na visita basal foi 21,2 kg; a maior parte dos pacientes estava na categoria de peso basal de ≥ 10 a < 20 kg. A maioria dos pacientes (70,0%) apresentava sinais extra renais pré-tratamento (cardiovasculares, pulmonares, sistema nervoso central, gastrointestinal, pele, músculo esquelético) ou sintomas de SHUa na visita basal. Na visita basal, 35,0% (n = 6) dos pacientes apresentaram DRC estágio 5.

Um total de 10 pacientes transferidos de Soliris® (eculizumabe) para Ultomiris® com diagnóstico documentado de SHUa foram incluídos. Os pacientes deveriam apresentar uma resposta clínica a SOLIRIS® (eculizumabe) 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 = 20)**	**Ravulizumabe (Transferência, N = 10)**
Categoria etária no momento da primeira infusão (anos) Nascimento a < 2 anos 2 a < 6 anos 6 a < 12 anos 12 a < 18 anos	n (%)	 4 (20,0) 9 (45,0) 5 (25,0) 2 (10,0)	 1 (10,0) 1 (10,0) 1 (10,0) 7 (70,0)
Sexo Masculino	n (%)	 8 (40,0)	 9 (90,0)
Raça[a] Indígena Americana ou Nativa do Alasca Asiática Negra ou afro-americana Branca Desconhecida	n (%)	 1 (5,0) 5 (25,0) 3 (15,0) 11 (55,0) 1 (5,0)	 0 (0,0) 4 (40,0) 1 (10,0) 5 (50,0) 0 (0,0)
Quaisquer sinais ou sintomas extra renais de SHUa pré-tratamento Cardiovascular Pulmonar Sistema Nervoso Central Gastrointestinal Cutânea Músculo esquelético	n (%)	14 (70,0) 9 (45,0) 1 (5,0) 7 (35,0) 12 (60,0) 10 (50,0) 1 (5,0)	1 (10,0) 1 (10,0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)

Parâmetro	**Estatística**	**Ravulizumabe (Não tratados anteriormente, N = 20)**	**Ravulizumabe (Transferência, N = 10)**
História de transplante	n (%)	1 (5,0)	1 (10,0)
Plaquetas (10^9/L) no sangue [intervalo normal de 229 a 533 × 10^9/L]	Média (DP) Mediana (mín; máx)	71,70 (49,317) 64,00 (14; 224)	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)	74,93 (17,177) 74,25 (32; 106)	131,50 (11,311) 132,0 (114,5; 148)
LDH (U/L) no soro [intervalo normal 165 a 395 U/L]	Média (DP) Mediana (mín; máx)	2141,21 (1275,264) 1799,00 (772; 4985)	219,40 (56,850) 206,5 (138,5; 356)
RFGe (mL/min/1,73 m^2) [intervalo normal ≥ 60 mL/min/1,73 m^2]	Média (DP) Mediana (mín; máx)	27,5 (22,10) 22,0 (10; 84)	104,90 (29,545) 99,75 (54; 136,5)
Diálise necessária na visita basal	n (%)	7 (35,0)	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; RFGe = ritmo de filtração glomerular estimado; LDH = lactato desidrogenase; máx = máximo; mín = mínimo.

O desfecho primário foi de resposta completa da MAT durante o Período de Avaliação Inicial de 26 semanas, evidenciada pela normalização dos parâmetros hematológicos (número de plaquetas e LDH) e melhoria de ≥ 25% na creatinina sérica em relação ao valor basal em pacientes sem tratamento prévio com Soliris®. Os pacientes deveriam atender a todos os critérios de Resposta Completa da MAT em 2 avaliações separadas, realizadas com intervalo mínimo de 4 semanas (28 dias), e qualquer medição intermediária. Os desfechos secundários incluíram

tempo até Resposta Completa da MAT, status de resposta da MAT com o tempo, necessidade de diálise, estágio de DRC conforme avaliado por RFGe, resposta de hemoglobina e alteração desde o valor basal na QV.

A Resposta Completa MAT foi observada em 15 dos 20 pacientes sem tratamento prévio (75.0%) 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 em pacientes sem tratamento prévio com SOLIRIS para o Período de Avaliação Inicial de 26 Semanas (ALXN1210-aHUS-312)

	Total	**Respondedor**	
		n	**Proporção (IC de 95%)[a]**
Resposta Completa de MAT	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
Componentes da Resposta de MAT Completa			
Normalização do número de plaquetas	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
Normalização de LDH	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
≥ 25% de melhora na creatinina sérica desde o valor basal	20	16	0,800 (0,56, 0,943)
Normalização hematológica	20	18	0,900 (0,683; 0,988)

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; LDH = lactato desidrogenase; MAT = microangiopatia trombótica.

A resposta Completa da MAT durante o Período de Avaliação Inicial foi atingida em um tempo mediano de 30 dias (15 a 99 dias). Todos os pacientes com Resposta completa da MAT mantiveram essa resposta até o Período Inicial de Avaliação, com melhoras contínuas na função renal. Um aumento no número médio de plaquetas foi observado rapidamente após o início de ravulizumabe, aumentando de 71,70 × 10^9/L na visita basal para 302,41 × 10^9/L no Dia 8 e

permanecendo acima de 304 × 10^9/L em todas as visitas subsequentes após o dia 22 no Período Inicial de Avaliação (26 semanas).

A resposta completa da MAT foi observada em três pacientes adicionais durante o Período de Extensão (2 pacientes no dia 295 e 1 paciente no dia 351), resultando na obtenção de resposta completa da MAT em 18 dos 20 pacientes pediátricos (90,0%; IC 95%: 68,3%; 98,8%) até o final do estudo. A resposta de componente individual aumentou para 19 de 20 pacientes (95,0%; IC de 95%: 75,1%; 99,9%) para cada normalização do número de plaquetas, normalização de LDH e em 18 de 20 pacientes (90,0%; IC 95%: 68,3%; 98,8%) para melhora da função renal. A melhoria observada na média da TFGe observada na semana 26 foi sustentada até o final do estudo.

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

Todos os 7 pacientes que necessitaram de diálise na admissão ao estudo puderam descontinuar a diálise; 6 dos quais já descontinuaram até o Dia 36. Nenhum paciente iniciou ou reiniciou diálise durante o estudo. Dos 16 pacientes com dados disponíveis no início do estudo e na Semana 52 (Dia 351), 16 apresentaram melhoria no estágio da DRC em comparação com o início do estudo. Os pacientes com dados disponíveis até o final do estudo continuaram a apresentar melhorias ou nenhuma alteração no estágio da DRC. Os pacientes também melhoraram a QV relacionada à saúde, conforme medido pelo Questionário Pediátrico FACIT-Fatiga.

Tabela 9: Resultado de Eficácia Secundária para o período de avaliação inicial de 26 semanas do Estudo ALXN1210-aHUS-312

Parâmetros	**Estudo ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)**	
Parâmetros hematológicos de MAT, Dia 183 Plaquetas (10^9/L) sanguíneas Média (DP)	Valor absoluto (n=17) 304,94 (75,711)	Alteração desde o valor basal (n=17) 245,59 (91,827)

Parâmetros	**Estudo ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)**	
Mediana LDH (U/L) sérica	318,00	247,00
Média (DP)	262,41 (59,995)	-204,13 (1328,059)
Mediana	247,00	-1851,50
Aumento em hemoglobina de ≥ 20 g/L desde o valor basal com um resultado confirmatório durante o Período de Avaliação Inicial		
n/N	17/20	
proporção (IC de 95%)*	0,850 (0,621; 0,968)	
Mudança do estágio de DRC desde o valor basal, Dia 183		
Melhora		
n/m	15/17	
Proporção (IC de 95%)*	0,882 (0,636; 0,985)	
Piora**		
n/m	0/11	
Proporção (IC de 95%)*	0,000 (0,000; 0,285)	
RFGe (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)

Parâmetros	Estudo ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
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 RFGe 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 basearam 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: RFGe = ritmo de filtração glomerular estimado; FACIT = Avaliação Funcional da Terapia de Doença Crônica; LDH = lactato desidrogenase; MAT = microangiopatia trombótica.

A eficácia de Ultomiris® para o tratamento de SHUa é semelhante em pacientes pediátricos e adultos. Os resultados de eficácia a longo prazo até o final do estudo, com uma duração média de tratamento de 130,60 semanas, resultaram em uma resposta sustentada ao tratamento (controle da MAT, melhoria da função renal e redução da necessidade de diálise) em pacientes pediátricos com SHUa.

Em pacientes previamente tratados 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® 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 uma proporção de 1:1 para receber Ultomiris® ou placebo durante o 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), classificação clínica MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) 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). Pacientes com terapias imunossupressoras (TISs) (corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetila ou tacrolimo) puderam continuar a 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 pacientes (92,6%) concluíram 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)	53,3 (16,05)	58,0 (13,82)
	(mín; máx)	(20; 82)	(19; 79)
Duração de MG desde o diagnóstico (anos)	Média (DP)	10,0 (8,90)	9,8 (9,68)
	(mín; máx)	(0,5; 36,1)	(0,5; 39,5)
	Mediana	7,6	5,7
Pontuação MG-ADL na visita basal	Média (DP)	8,9 (2,30)	9,1 (2,62)
	(mín; máx)	(6,0; 15,0)	(6,0; 24,0)
	Mediana	9,0	9,0
Pontuação MGQ na visita basal	Média (DP)	14,5 (5,26)	14,8 (5,21)
	(mín; máx)	(2,0; 27,0)	(6,0; 39,0)
	Mediana	14,0	15,0

Classificação MGFA basal Classe II (fraqueza leve) Classe III (fraqueza moderada) Classe IV (fraqueza severa)	n (%)	 39 (44) 45 (51) 5 (6)	 39 (45) 41 (48) 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** 0 1 2+	n (%)	 8 (9,0) 34 (38,2) 47 (52,8)	 10 (11,6) 40 (46,5) 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[c] **estáveis 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 de 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 (MGQ) (MGQ - 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 (Estudo ALXN1210-MG-306)

Desfechos de Eficácia na 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; MGQ = Miastenia Grave Quantitativa; EPM = erro padrão da média

A proporção de respondedores clínicos nos limiares de resposta mais elevados (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 membros 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 (Estudo ALXN1210-MG-306)

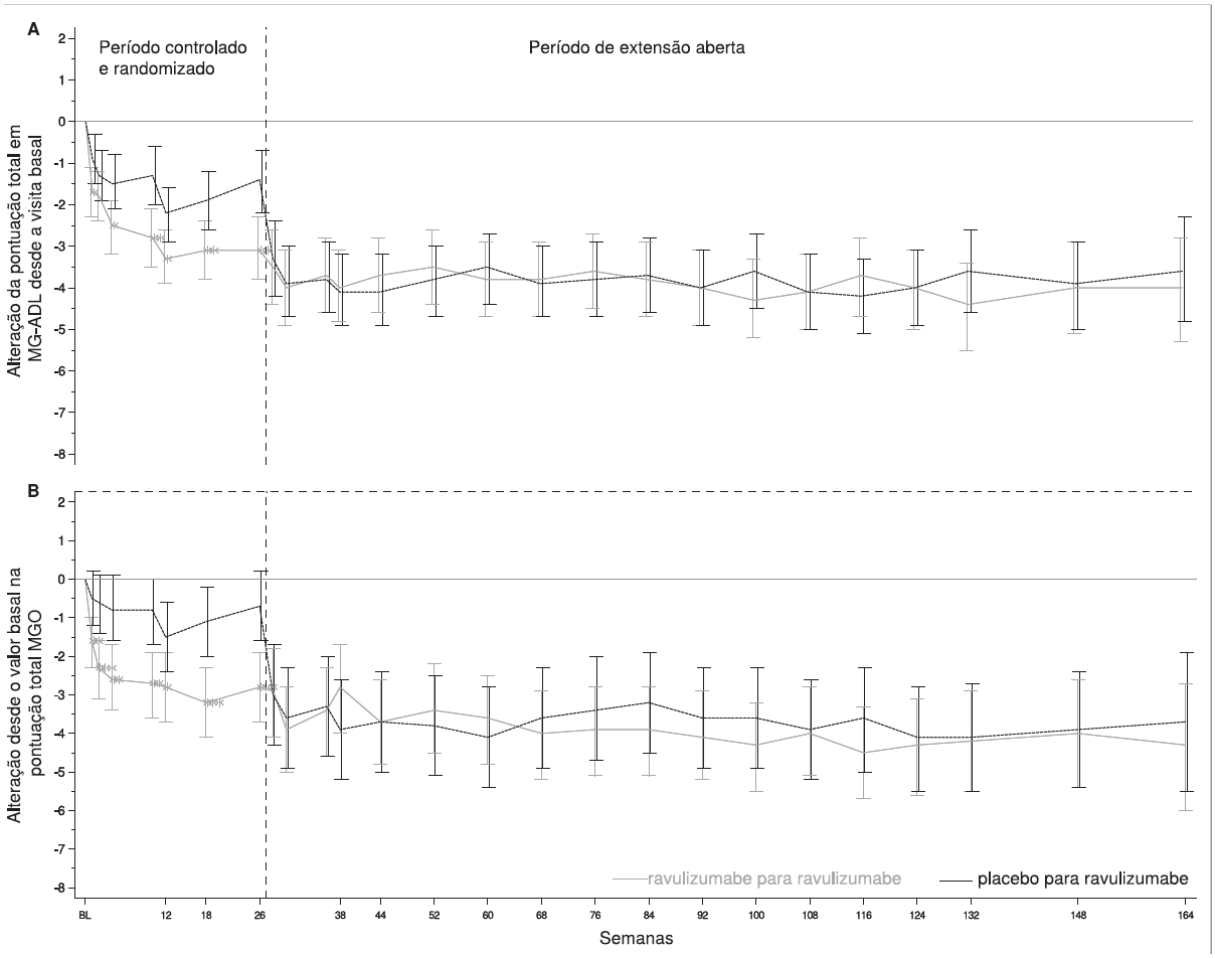
Variável	**Estatística**	**Placebo (N = 89)**	**ULTOMIRIS® (N = 86)**
Número total de pacientes com deterioração clínica	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Número total de pacientes que necessitam de terapia de resgate[a]	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

[a]Terapia de resgate incluiu corticosteroide em dose elevada, troca plasmática/plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa.

Eficácia de Longo Prazo

Em pacientes que receberam inicialmente Ultomiris® durante o PCR e continuaram a receber Ultomiris® até 164 semanas da PEA, o efeito do tratamento continuou a ser 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 164 (Média e IC de 95%) Estudo ALXN1210-MG-306



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 161 pacientes

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

Terapias imunossupressoras (TISs)

Na PEA do estudo, os médicos tiveram a opção de ajustar a TIS. No final da PEA (a duração média do tratamento com Ultomiris® durante o RCP e o PEA foi de 759 dias), 30,1% dos pacientes reduziram sua dose diária de terapia com corticosteroide e 12,4% 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+), foram avaliadas 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 antes do Período de Triagem e uma pontuação na Escala de Status de Incapacidade Expandida (EDSS) ≤ 7. O tratamento prévio com TISs não foi necessário para a inclusão. No entanto, pacientes TISs selecionadas (ou seja, corticosteróides, azatioprina, micofenolato de mofetila, 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 corticosteroides, troca plasmática/plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa) foi permitida se um paciente apresentasse uma recaída durante o estudo.

Um total de 56 pacientes (96,6%) completaram o Período de Tratamento Primário do Estudo ALXN1210-NMO-307. Os dados demográficos dos pacientes foram equilibrados entre os 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 apresentação clínica inicial do NMOSD [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 geral com NMOSD (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®

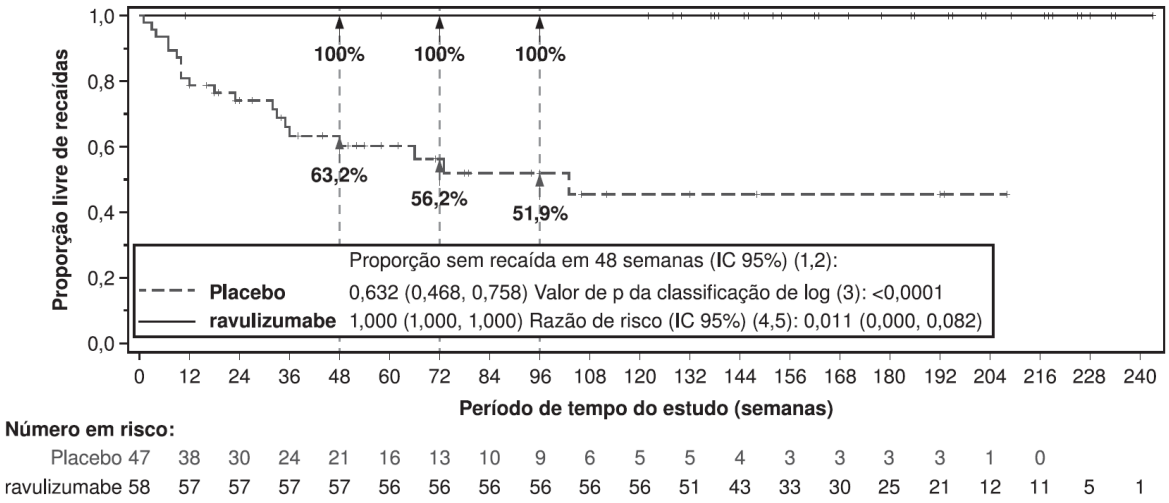
Variável	**Estatística**	**ECU-NMO-301 Placebo (N = 47)**	**ALXN1210-NMO-307 ULTOMIRIS® (N = 58)**
Tempo desde a apresentação clínica inicial do NMOSD até a primeira dose do medicamento em estudo (anos)	Média (DP) Mediana Min; max	6,60 (6,59) 3,76 0,51; 29,10	5,19 (6,38) 1,96 0,19; 24,49
TRA histórico dentro de 24 meses antes da triagem	Média (DP) Mediana Min; max	2,07 (1,04) 1,92 1,0; 6,4	1,87 (1,59) 1,44 0,5; 6,9
Pontuação HAI de linha de base	Média (DP) Mediana Min; max	2,1 (1,40) 2,0 0; 6	1,2 (1,42) 1,0 0; 7
Pontuação EDSS de linha de base	Média (DP) Mediana Min; max	4,26 (1,51) 4,00 1,0; 6,5	3,30 (1,58) 3,25 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)	11 (19,0)
Número de pacientes que não receberam nenhum TIS na entrada do estudo	n (%)	13 (27,7)	31 (53,4)

Abreviaturas: TRA = taxa de recaída anualizada; EDSS = Escala de Status de Incapacidade Expandida; HAI = Índice de Deambulação 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 até 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 ($p < 0,0001$) . 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 até a primeira recaída no 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 no tempo até a primeira recaída relatada no 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.

Na análise final de eficácia com acompanhamento mediano de 170,29 semanas, não foram observadas recaídas adjudicadas durante o estudo em pacientes tratados com Ultomiris até o final do estudo (Figura 4).

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 ECU-NMO-301. Pacientes que não apresentaram recaídas adjudicadas durante o estudo foram censurados no momento mais cedo entre o final do período do estudo e 35 dias após uma dose esquecida ou atrasada por mais de 35 dias devido à pandemia de COVID-19.

(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 anualizada de recaída (ARR) no estudo 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. No final do estudo, a ARR julgada no estudo (IC de 95%) foi de 0,00 (NA, 0,019) em pacientes tratados com ULTOMIRIS com tempo de acompanhamento adicional do período de extensão de longo prazo ($p < 0,0001$).

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

Variável	**Estatísticas**	**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
	95% CI	NA; 0,044
	Valor de p	< 0,0001
ARR[b] adjudicado ajustado	Rate	0
	95% CI	NA; NA
	p-value	NA

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 de deambulação de Hauser (HAI), em comparação com os pacientes do grupo placebo (razão de risco [IC 95%] valor p: 0,155 [0,031; 0,771] p = 0,0228]) (Tabela 15). No do período de tratamento primário, a piora clinicamente importante em relação à linha de base no escore HAI foi relatada para 2 (3,4%) pacientes no grupo Ultomiris e 11 (23,4%) pacientes no grupo placebo.

Do início ao fim do estudo, a maioria dos participantes (94,8%) não demonstrou piora clinicamente importante no estado funcional e na incapacidade física, conforme medido pela pontuação HAI.

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 tratamento primário 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 período de tratamento primário	**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	
	Min; 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	
	Min; 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 fosse estatisticamente significativo e favorável ao ravulizumabe, os desfechos secundários seriam 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: ARR = Taxa de recaída anualizada; 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;

Além disso, entre os 27 pacientes em tratamento com TIS no início do estudo, 17 (63%) tiveram uma redução ou interromperam pelo menos uma terapia com IST em qualquer momento durante

o tratamento com ULTOMIRIS.

Referências bibliográficas:

Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, Usuki K, Kulagin A, Ogawa M, Yu J, Mujeebuddin A, Nishimura JI, Lee JW, Peffault de Latour R; 301/302 Study Group. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. Eur J Haematol. 2022 Sep;109(3):205-214. doi: 10.1111/ejh.13783. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35502600; PMCID: PMC9546219.

Kulagin A, Chonat S, Maschan A, Bartels M, Buechner J, Punzalan R, Richards M, Ogawa M, Hicks E, Yu J, Baruchel A, Kulasekararaj AG. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of ravulizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: interim analysis of a phase 3, open-label study. Presented at the European Hematology Association 2021 Virtual Congress, June 9-17, 2021.

Tanaka K, Adams B, Aris AM, Fujita N, Ogawa M, Ortiz S, Vallee M, Greenbaum LA. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. Pediatr Nephrol. 2021 Apr;36(4):889-898. doi: 10.1007/s00467-020-04774-2. Epub 2020 Oct 13. Erratum in: Pediatr Nephrol. 2021 Apr;36(4):1033. doi: 10.1007/s00467-020-04874-z. PMID: 33048203; PMCID: PMC7910247.

Barbour T, Scully M, Ariceta G, Cataland S, Garlo K, Heyne N, Luque Y, Menne J, Miyakawa Y, Yoon SS, Kavanagh D; 311 Study Group Members. Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults. Kidney Int Rep. 2021 Mar 24;6(6):1603-1613. doi: 10.1016/j.ekir.2021.03.884. PMID: 34169200; PMCID: PMC8207473.

Sean J. Pittock, Michael Barnett, Jeffrey L. Bennett, Achim Berthele, Jérôme de Sèze, Michael Levy, Ichiro Nakashima, Celia Oreja-Guevara, Jacqueline Palace, Friedemann Paul, Carlo Pozzilli, Marcus Yountz, Kerstin Allen, Yasmin Mashhoon, Ho Jin Kim, Ravulizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, Annals of Neurology, 93, 6, (1053-1068), (2023).

Meisel A, Annane D, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, Aguzzi R, Frick G, Gault L, Howard JF Jr; CHAMPION MG Study Group. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. J Neurol. 2023 Aug;270(8):3862-3875. doi: 10.1007/s00415-023-11699-x. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37103755; PMCID: PMC10134722.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores do complemento, código ATC: L04AJ02

Ravulizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) composto por 2 cadeias pesadas idênticas de 448 aminoácidos e 2 cadeias leves idênticas de 214 aminoácidos, com peso molecular de aproximadamente 148 kDa. 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.

<u>Mecanismo de ação</u>

O ravulizumabe é um inibidor do complemento terminal que se liga especificamente e com alta afinidade à proteína C5 do complemento, inibindo assim 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, evitando assim a formação de CAM. 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® em 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 levaria 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 a formação de complexo de ataque a membrana e inflamação dependente de C5a, limitando a necrose de astrócitos e os danos às células da glia e neurônios circundantes.

Ravulizumabe foi especificamente projetado para se dissociar de C5 e se associar ao receptor Fc humano neonatal (FcRn) em pH 6,0 (com impacto mínimo na ligação ao 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. Consequentemente, 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®, também foi observada inibição imediata e completa de C5 sérico livre em pacientes adultos e pediátricos com SHUa e em pacientes adultos com MGg ou NMOSD até o final da primeira infusão e foi durante todo o período de tratamento primário.

A extensão e a duração da resposta farmacodinâmica dependeram da exposição em pacientes com HPN, SHUa, MGg ou NMOSD após tratamento com Ultomiris®. 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 intravenosa 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.

Biotransformação e Eliminação

Por ser um anticorpo monoclonal (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 SHUa e pacientes adultos com MGg ou NMOSD tratados com ravulizumabe são apresentados na tabela 16.

Parâmetros Farmacocinéticos

Foi desenvolvido um modelo farmacocinético linear de 2 compartimentos que descreveu adequadamente a farmacocinética de ravulizumabe observada após administração intravenosa e subcutânea. A depuração média estimada (DP), volume central, volume no estado estacionário e meia-vida de eliminação terminal após doses múltiplas de ravulizumabe em pacientes adultos e pediátricos com HPN ou SHUa tratados com ravulizumabe IV, pacientes adultos com MGg ou NMOSD tratados com ravulizumabe IV, são apresentados na Tabela 16.

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

	Pacientes adultos que apresentam HPN	**Pacientes Adultos e Pediátricos com HPN**	**Pacientes Adultos e Pediátricos com SHUa**	**Pacientes Adultos com MGg**	**Pacientes Adultos com NMOSD**
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)	49,7 (9,0)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)

Média (DP)					
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)

Abreviações: MGg = miastenia gravis generalizada; NMOSD = doença do espectro neuromielite óptica; HPN = hemoglobinúria paroxística noturna; MAT= microangiopatia trombótica; SHUa = síndrome hemolítica urêmica atípica; DP = Desvio padrão

As concentrações terapêuticas são atingidas imediatamente após a primeira dose de Ultomiris®. Em pacientes com HPN, SHUa, 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, SHUa, MGg e NMOSD.

Populações Especiais

Nenhum estudo formal foi realizado 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 do ravulizumabe foi identificado em pacientes com HPN, SHUa, MGg ou NMOSD, e como resultado, nenhum ajuste de dose é considerado necessário.

A farmacocinética do ravulizumabe foi estudada em pacientes com SHUa com uma variação de insuficiência renal e idades, incluindo pacientes que recebem diálise. Não foram observadas diferenças nos parâmetros farmacocinéticos nessas populações, incluindo pacientes com proteinúria.

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

Dados pré-clínicos de segurança

A reatividade tecidual cruzada do ravulizumabe foi avaliada por meio da análise de ligação a um painel de tecidos humanos. A expressão de C5 no painel tecidual humano examinado neste estudo é consistente com os relatórios publicados sobre a 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. Nenhum efeito claro relacionado ao tratamento ou efeitos adversos foram observados nos estudos de toxicologia reprodutiva em camundongos com o substituto murino. 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 do anticorpo (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.

Nenhum estudo em animais foi conduzido para avaliar o potencial genotóxico e carcinogênico de 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 seção 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, vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecção Meningocócica Grave

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® aumenta a susceptibilidade à infecção/sepse meningocócica (*Neisseria meningitidis*). A doença meningocócica decorrente de qualquer sorogrupo pode ocorrer.

Para reduzir este risco de infecção, todos os pacientes devem ser vacinados contra infecções meningocócicas pelo menos duas semanas antes de iniciar o tratamento com Ultomiris®, a não ser que o risco de atrasar o iníco do tratamento supere o risco de desenvolver infecção meningogócica. 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 diretrizes nacionais atuais 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 do 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 e sintomas e devem ser tomadas medidas 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, podem apresentar aumento nos sinais e sintomas de sua doença subjacente. Desta forma, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados regularmente quanto aos sintomas da doença após vacinação recomendada.

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 suscetibilidade 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 sistêmicas 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 (0,28%), 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.

Ajuste de doses e descontinuação do Tratamento

Descontinuação do Tratamento na HPN

Hemoglobinúria paroxística noturna (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, identificados por lactatodesidrogenase (LDH) 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 vascular adverso 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 LDH elevado, considere reiniciar o tratamento com Ultomiris®.

Descontinuação do Tratamento na SHUa

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

Não há dados específicos sobre a descontinuação de ravulizumabe. Em um estudo prospectivo de observação a longo prazo, 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 com pacientes que continuaram o tratamento.

Caso os pacientes necessitem descontinuar o tratamento com ravulizumabe, devem ser monitorados atentamente quanto aos sinais e sintomas de MAT de forma contínua. 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 seguintes resultados laboratoriais 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 com o nadir durante tratamento com ravulizumabe; ou um aumento na LDH sérica de 25% ou mais em comparação ao valor basal ou com o nadir durante tratamento com ravulizumabe (os resultados devem 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 reiniciar o tratamento com ravulizumabe, iniciando com a dose de ataque e a dose de manutenção descritas na seção 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 devem ser monitorados quanto os sintomas da doença subjacente. Caso ocorram sintomas de MGg após a descontinuação, considere reiniciar 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 descontinuarem o tratamento devem ser monitorados quanto os sintomas de recaída da NMOSD. Caso ocorram sintomas de recaída de NMOSD após a descontinuação, considere reiniciar o tratamento com Ultomiris®.

Mulheres em idade fértil

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

Gravidez

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não há dados clínicos disponíveis sobre exposição ao Ultomiris® 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 a imunoglobulina G humana (IgG) atravessa a barreira placentária humana e, portanto, o ravulizumabe pode possivelmente causar a inibição do complemento terminal na circulação fetal.

Amamentação

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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 interrompida durante o tratamento e por 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

Não foi realizado nenhum estudo não clínico específico sobre a fertilidade 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.

Este medicamento contém 4,6 mg de sódio/frasco de 3 mL ou 16,8 mg/frasco de 11 mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

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.

A utilização concomitante de Ultomiris® com bloqueadores do receptor Fc neonatal (FcRn) pode diminuir as concentrações sistêmicas e reduzir a eficácia de Ultomiris®. Monitore atentamente qualquer redução na eficácia de Ultomiris®.

Consulte a seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR para orientação em caso de tratamento concomitante com troca plasmática (TP), plasmaférese (PF) ou imunoglobulina intravenosa (IVIg).

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 25ºC.

Ultomiris® é uma solução translúcida, coloração límpida a amarelada, com 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® 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® (eculizumabe).

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® (eculizumabe).

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.

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
≥ 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

Variação de peso corporal (kg)	Dose de ataque (mg)*	Dose de manutenção. (mg)	Intervalo de administração
≥ 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® (eculizumabe)	No início do tratamento	2 semanas após a dose de ataque de Ultomiris®
Tratado atualmente com Soliris® (eculizumabe)	No momento da próxima dose agendada de Soliris® (eculizumabe)	2 semanas após a dose de ataque de Ultomiris®

Administração suplementar após tratamento com troca plasmática (TP), plasmaférese (PF) ou imunoglobulina intravenosa (IVIg)

Troca plasmática (TP), plasmaférese (PF) e imunoglobulina intravenosa (IVIg) demonstraram reduzir os níveis séricos de Ultomiris®. Uma dose suplementar de Ultomiris® é necessária no cenário de TP, PF 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

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
	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 TP ou PF	No período de 4 horas após a conclusão de um ciclo de IVIg

Abreviações: IVIg = imunoglobulina intravenosa; TP = troca plasmática; PF = 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® para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HPN parecem semelhantes. Consulte a seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Estudo 304.

O uso de Ultomiris® em pacientes pediátricos para tratamento de SHUa é embasado por evidências de um estudo clínico pediátrico (24 pacientes na coorte 1 e 10 pacientes na coorte 2 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® não foi estudado em pacientes com HPN menores de 9 anos de idade. A posologia a ser utilizada em pacientes pediátricos com HPN é 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 farmacocinética (PK)/farmacodinâmica (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 com peso a partir de 10 kg.

Ultomiris® 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 deve 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.

As tabelas de referência de dose de ataque, manutenção e administração de dose suplementar para Ultomiris® 100 mg/mL são fornecidas na Tabela 22, Tabela 23 e Tabela 24, respectivamente.

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

Variação 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.

[b] Ultomiris® deve 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

Variação 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.

[b] Ultomiris® deve 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

Variação 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® deve 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 deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

Resumo geral do perfil de segurança

As reações medicamentosas adversas mais comuns (≥ 10%) em todos os estudos clínicos foram cefaleia, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, diarreia, febre, náuseas, artralgia, dor nas costas, fadiga, dor abdominal, infecção do trato urinário e tontura. As reações adversas mais graves em pacientes em estudos clínicos foram infecções meningocócicas.

Reações adversas

A Tabela 25 apresenta as reações adversas observadas em estudos clínicos e experiência pós-comercialização. As reações adversas relatadas a uma frequência muito comum (≥1/10), comum (≥1/100 a <1/10), incomum (≥1/1.000 a <1/100), rara (≥1/10.000 e <1/1.000) ou muito rara (<1/10.000) 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 e <1/10)**	**Incomum (≥1/1.000 e <1/100)**	**Rara (≥1/10.000 e <1/1.000)**	**Muito Rara (<1/10.000)**
Infecções e infestações	Infecção do trato urinário[a] Infecção do trato respiratório superior, Nasofaringite		Infecção meningocócica[b], Infecção gonocócica disseminada[c]		
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade[d]	Reação anafilática[e]		
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura, Dor de cabeça				
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia, Náuseas, Dor abdominal	Vômitos, Dispepsia			
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo		Urticária, Erupção			

Grupo Sistêmico MedDRA	Muito Comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 e <1/10)	Incomum (≥1/1.000 e <1/100)	Rara (≥1/10.000 e <1/1.000)	Muito Rara (<1/10.000)
		cutânea, Prurido			
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia, Dor nas costas	Mialgia, Espasmos musculares			
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Febre, Fadiga	Sintomas semelhantes a gripe, Calafrios, Astenia			
Lesão, intoxicação e complicações de procedimento		Reação relacionada à infusão			

a Infecção do trato urinário é um termo coletivo que inclui os Termos Preferenciais: Infecção do trato urinário, Infecção bacteriana do trato urinário, Infecção enterocócica do trato urinário e Infecção do trato urinário por Escherichia.

b Infecção meningocócica é um termo coletivo que inclui os Termos Preferenciais: Infecção meningocócica, Sepse meningocócica, Meningite meningocócica e Encefalite meningocócica.

c Infecção gonocócica disseminada é um termo de coletivo que inclui Termos Preferenciais: Infecção gonocócica disseminada e Infecção gonocócica.

d Hipersensibilidade é um termo de coletivo para os Termos Preferenciais: Hipersensibilidade a medicamentos com causalidade relacionada e Hipersensibilidade.

e Experiência pós-comercialização

Fonte: Dados em arquivo com base nos dados finais do estudo de ALXN1210-PNH-103 (CSR datado de 21-outubro-2021), ALXN1210-PNH-201 (CSR datado de 12-agosto-2022), ALXN1210 PNH 301 (CSR datado de 17-agosto-2023), ALXN1210-PNH-302 (CSR datado de 08-novembro-2022), ALXN1210-PNH-304 (CSR datado de 02-fevereiro-2023), ALXN1210-aHUS-311 (CSR datado de 04-dezembro-2023), ALXN1210-aHUS-312 (CSR datado de 11-junho-2023), ALXN1210-MG-306 (CSR datado de 08-dezembro-2023); e ALXN1210-NMO-307 (CSR datado de 01-maio-2025).

Descrição de algumas reações adversas

Infecção/sepse meningocócica

Em todos os estudos clínicos, as reações adversas mais graves de Ultomiris® foram infecções meningocócicas, que foram incomuns em frequência (0,7%) (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). As infeções meningocócicas em pacientes tratados com Ultomiris® se apresentaram como sepse meningocócica. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de sepse meningocócia e devem ser aconselhados a buscar tratamento médico imediatamente.

Reações à infusão

Reações à infusão (reações relacionadas à infusão) foram comuns em estudos clínicos (1,9%). Essas reações foram de severidade leve a moderada e temporárias (por exemplo, dor na região lombar, dor abdominal, espasmos musculares, redução na pressão arterial, elevação na pressão arterial, calafrios, 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® foi consistente com o observado em pacientes adultos com HPN. As reações adversas mais comuns (≥ 20% dos pacientes) relatadas no final do estudo em pacientes pediátricos com HPN foram dor abdominal, nasofaringite, náusea e dor de cabeça.

Em pacientes pediátricos com SHUa (10 meses a 17 anos de idade) incluídos no Estudo ALXN1210-aHUS-312, o perfil de segurança de Ultomiris® foi consistente 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 4 pacientes. As reações adversas mais comuns (≥ 20% dos pacientes) relatadas em pacientes pediátricos foram febre, vômito, diarreia, dor de cabeça, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e dor abdominal.

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

Idosos

Não foram relatadas diferenças na segurança entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e pacientes 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 que possui nova concentração e nova indicação terapêutica no país 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.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1618.0301

Produzido por:

Alexion Pharma International Operations Limited – Athlone - Irlanda

ou

Catalent Indiana LLC - Bloomington - Estados Unidos da América

Registrado e importado por:

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001 00

ULT_005

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/09/2025

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	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/11/2024	1550565/24-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2024	0832343242	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	15/07/2024	Identificação do Medicamento Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Contraindicações Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Cuidados de Armazenamento do	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

							Medicamento Posologia e Modo de Usar Reações Adversas Dizeres Legais		
28/02/2025	0287623/25-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentações Resultados de Eficácia	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

11/06/2025	0784599/25-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2025	0784599/25-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2025	Resultados de eficácia 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
---	---	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário	---	---	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	Advertências e Precauções	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

		RDC 60/12							TRANS X 11 ML

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

ULTOMIRIS®

ravulizumabe

AstraZeneca do Brasil Ltda

Solução para Diluição para Infusão

1100 mg/ 11 mL

300 mg/ 3 mL

ULTOMIRIS®

ravulizumabe

MODELO DE BULA INSTITUCIONAL

ULTOMIRIS®

ravulizumabe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ULTOMIRIS®
ravulizumabe

APRESENTAÇÕES:

Solução para diluição para infusão de 300 mg/3 mL (100 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 3 mL da solução.

Solução para diluição para infusão de 1100 mg/11 mL (100 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 11 mL da solução.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:
Cada 1 mL de Ultomiris® (ravulizumabe) contém 100 mg de ravulizumabe.
Cada frasco-ampola de 3 mL contém 300 mg de ravulizumabe.
Cada frasco-ampola de 11 mL contém 1100 mg de ravulizumabe.

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 tratamento com Ultomiris® (ravulizumabe). Pacientes que iniciam o tratamento com Ultomiris® (ravulizumabe) menos de 2 semanas após terem recebido a vacina meningocócica devem receber tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a 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 de 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 do 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.

II) 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).

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 que contém ravulizumabe, um anticorpo Imunoglobulina (Ig) G2/4K 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).

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 potenciais efeitos benéficos de um maior intervalo entre as doses.

A segurança e eficácia de Ultomiris® foram avaliadas em duas populações distintas e complementares de pacientes com HPN: pacientes sem tratamento prévio com inibidor do complemento e com hemólise ativa, para estabelecer a magnitude da resposta de eficácia; e pacientes clinicamente estáveis em terapia com Soliris® (eculizumabe), o que permitiu a avaliação da manutenção da 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 em pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidores do complemento (ALXN1210-PNH-301).
- Estudo em pacientes adultos com HPN, que se encontravam clinicamente estáveis após terem sido tratados com Soliris® (eculizumabe) por pelo menos os últimos 6 meses (ALXN1210-PNH-302).

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® ou Soliris® (eculizumabe), eles 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) em nenhum dos 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 de Fase 3 conduzido em pacientes pediátricos com HPN tratados anteriormente com eculizumabe e não tratados anteriormente com inibidor do complemento.

Ultomiris: Estudo em pacientes adultos sem tratamento prévio com inibidor de complemento (ALXN1210-PNH-301)

O Estudo de fase 3 em pacientes sem tratamento prévio com inibidores do complemento foi um estudo com duração de 26 semanas, multicêntrico, aberto, randomizado, com controle ativo, conduzido em 246 pacientes sem tratamento prévio com inibidores do complemento e foi seguido por um período de extensão de longo prazo em que todos os pacientes receberam Ultomiris®.

A história clínica de HPN foi semelhante entre os grupos de tratamento com Ultomiris® ou Soliris® (eculizumabe). O histórico de transfusões nos últimos 12 meses foi semelhante entre os grupos de tratamento com Ultomiris® ou Soliris® (eculizumabe). Mais de 80% dos pacientes em ambos os grupos de tratamento tinham um histórico positivo de transfusão nos 12 meses anteriores à entrada no estudo. A maioria da população do estudo sem tratamento prévio com inibidores do complemento apresentava alta hemólise no início do estudo; 86,2% dos pacientes inscritos apresentavam níveis elevados de LDH ≥ 3 x LSN, que é uma avaliação direta da hemólise intravascular no contexto da HPN. A mediana do tamanho do clone nos glóbulos vermelhos (eritrócitos) 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 ALXN1210-301.

Tabela 1: Características basais no estudo sem tratamento prévio com inibidores do complemento (ALXN1210-301)

Parâmetros	**Estatísticas**	**Ultomiris® (N = 125)**	**Soliris® (N = 121)**
Idade (anos) ao diagnóstico de HPN	Média (DP) Mediana Min; max	37,9 (14,90) 34,0 15; 81	39,6 (16,65) 36,5 13; 82
Idade (anos) na primeira infusão do estudo	Média (DP) Mediana Min; max	44,8 (15,16) 43,0 18; 83	46,2 (16,24) 45,0 18; 86
Sexo (n, %)	Masculino Feminino	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Níveis de LDH pré-tratamento	Média (DP) Mediana	1633,5 (778,75) 1513,5	1578,3 (727,06) 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 Média (DP) Mediana	677 6,6 (6,04) 4,0	572 5,7 (5,53) 3,0
Unidades de concentrado de eritrócitos/sangue total transfundidas nos últimos 12 meses anteriores à primeira dose do estudo	Total Média (DP) Mediana	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 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)
Hematúria 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)

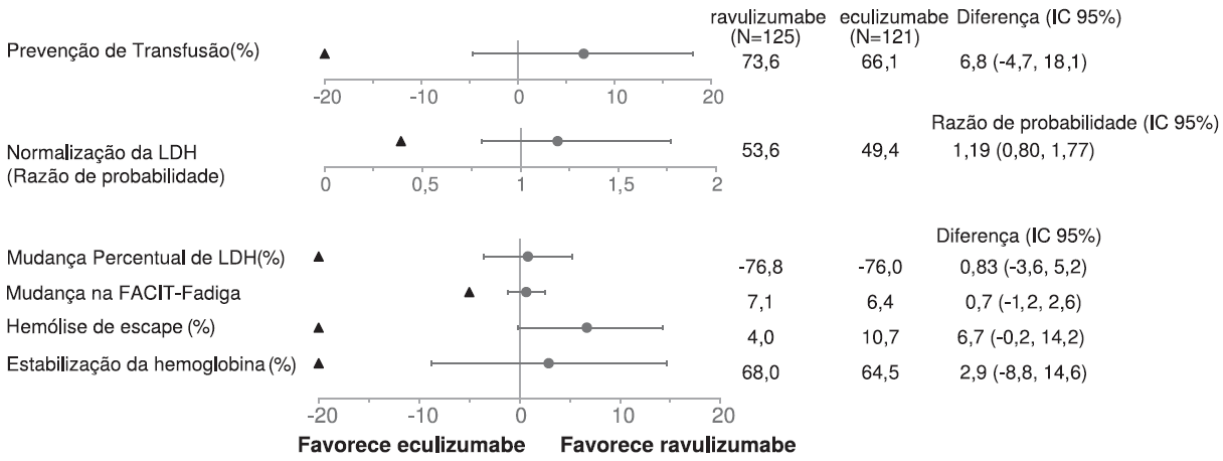
[a] "Outros" conforme especificado no formulário de relato de caso incluiu trombocitopenia, doença renal crônica e pancitopenia, assim como várias outras condições.

Abreviaturas: LDH = lactato desidrogenase; HPN = hemoglobinúria paroxística noturna; DP = desvio padrão; Max = máximo; Min = mínimo

Os desfechos co-primários foram a prevenção de transfusões e hemólise avaliada diretamente pela normalização dos níveis de LDH. 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 LDH, 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 LDH 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 co-primários e secundários – Conjunto de análise completo (estudo sem tratamento prévio com inibidores de complemento-ALXN1210-PNH-301)



Nota: O triângulo preto indica as margens de não inferioridade e os pontos cinzentos indicam estimativas pontuais
Nota: FACIT = Escala de fadiga da avaliação funcional da terapia de doença crônica (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale); IC = Intervalo de confiança; LDH = lactato desidrogenase.

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 LDH (níveis de LDH ≤ 1 x LSN (limite superior do normal) 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 LDH foi de 24 dias para o Ultomiris® e de 29 dias para o Soliris® (eculizumabe).

A variação percentual média de LDH 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 LDH ≥ 2 x LSN após redução prévia de LDH <1,5 x 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%).

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. A incidência de hemólise disruptiva foi mais de 2 vezes maior no grupo Soliris® (13 pacientes com 15 eventos) do que no grupo Ultomiris® (5 pacientes com 5 eventos). Dos 15 eventos de hemólise de escape observados no grupo Soliris® (eculizumabe), 7 foram associados com C5 livre elevado acima de 0,5 µg/mL. Nenhum paciente no grupo Ultomiris® teve elevações dos níveis de C5 livre acima de 0,5 µg/mL.

A análise final de eficácia do estudo incluiu todos os pacientes já tratados com Ultomiris® (n = 244) e teve uma duração média de tratamento de 1.423 dias. A análise final resultou em melhorias sustentadas nos sinais e sintomas clínicos da HPN.

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, conduzido em 195 pacientes com HPN que se encontravam clinicamente estáveis após terem sido tratados com Soliris® (eculizumabe) durante pelo menos os últimos 6 meses e foi seguido por um período de extensão de longo prazo em que todos os pacientes receberam Ultomiris®.

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 com 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 ensaio clínico Soliris®(ALXN1210-PNH-302)

Parâmetros	**Estatísticas**	**Ultomiris®** **(N = 97)**	**Soliris®** **(N = 98)**
Idade (anos) no 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
Sexo (n, %)	Masculino Feminino	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
Níveis de LDH pré-tratamento	Média (DP) Mediana	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Número de pacientes com tranfusões 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.

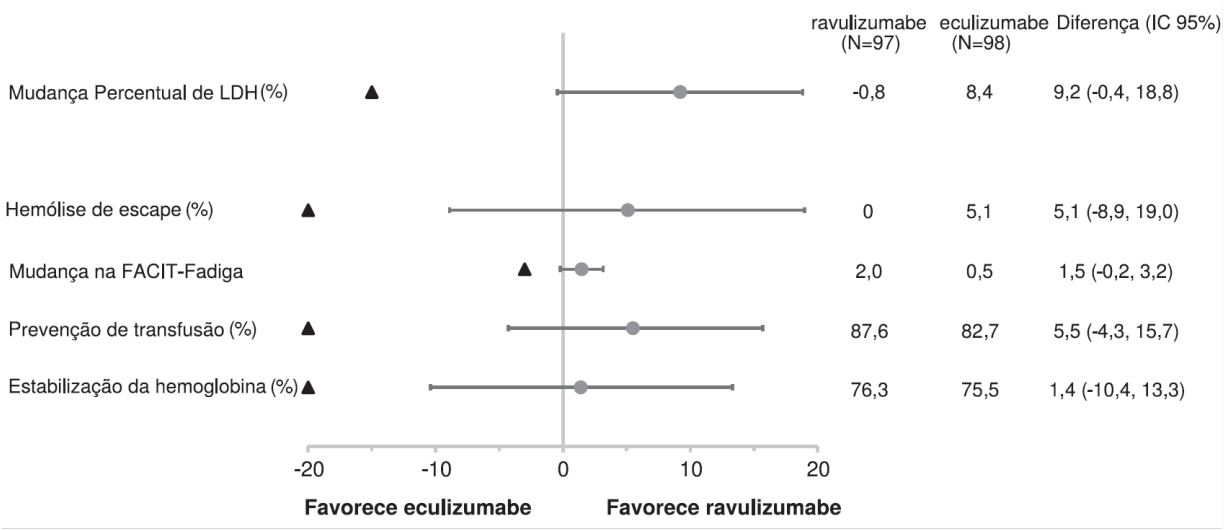
Abreviaturas: LDH = lactato desidrogenase; HPN = hemoglobinúria paroxística noturna; DP = desvio padrão; Max = máximo; Min = mínimo

O desfecho primário foi a hemólise, avaliada pela variação percentual de LDH em relação às 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, a porcentagem de alterações na LDH desde o 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 Ultomiris® (Figura 2).

Figura 2: Análise dos desfechos primários e secundários – Conjunto de Análises

Completo (Estudo com Soliris®–ALXN1210-PNH-302)



Nota: O triângulo preto indica as margens de não inferioridade e o ponto cinza indica as estimativas de ponto.
Abreviaturas: LDH = lactato desidrogenase, IC = intervalo de confiança.

A alteração percentual média de LDH, desde o início do estudo até o 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 quadrados mínimos (LS) 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% (IC 95%: -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 aplicar análise de superioridade da variação percentual de LDH em relação ao início do estudo, conforme ordem hierárquica pré-especificada pelo protocolo. A avaliação da diferença de tratamento para superioridade 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.

A análise final de eficácia do estudo incluiu todos os pacientes já tratados com Ultomiris® (n = 192) e teve uma duração média de tratamento de 968 dias. A análise final confirmou que as respostas ao tratamento com Ultomiris® observadas durante o período de avaliação primária (até o dia 183) foram mantidas durante todo o estudo, demonstrando um controle durável da doença.

Estudo 304

O estudo pediátrico (ALXN1210-PNH-304) foi um estudo multicêntrico, aberto, de fase 3, realizado em pacientes pediátricos com HPN tratados anteriormente com Soliris® (eculizumabe) e não tratados anteriormente com inibidor do complemento. Pacientes que concluíram o período de avaliação primária de 26 semanas foram acompanhados por até 4 anos no Período de Extensão Crônica.

Um total de 13 pacientes pediátricos com HPN concluíram o tratamento com Ultomiris® durante o Período de Avaliação Primária (26 semanas) do Estudo ALXN1210-PNH-304. Cinco desses 13 pacientes nunca haviam sido tratados com inibidores do complemento e 8 haviam sido tratados com Soliris® (eculizumabe). Onze dos 13 pacientes tinham entre 12 e 17 anos de idade na primeira infusão, enquanto 2 tinham menos 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) para pacientes com ≥ 20 kg, ou uma vez a cada 4 semanas (q4w) para pacientes com < 20 kg. Para pacientes admitidos ao estudo em terapia com Soliris® (eculizumabe), o dia 1 do tratamento em estudo foi planejado para ocorrer 2 semanas após a última dose de Soliris® (eculizumabe) do paciente.

O esquema de dose de Ultomiris® baseado no peso forneceu inibição imediata, completa e prolongada do complemento terminal durante todo o período de tratamento de 26 semanas, independentemente da experiência anterior com Soliris® (eculizumabe). 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 durante 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 µg/mL.

A alteração percentual média desde o valor basal de LDH foi de -47,91% no Dia 183 na coorte não tratada anteriormente com inibidor do complemento e permaneceu estável na coorte tratada anteriormente com Soliris® (eculizumabe) durante o Período de Avaliação Primária de 26 semanas. Três (60%) dos 5 pacientes sem tratamento prévio com inibidor do complemento e 6 (75%) dos 8 pacientes tratados anteriormente com Soliris® (eculizumabe) 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 sem tratamento anterior com inibidor do complemento. Também foi observada uma melhora discreta em pacientes tratados anteriormente com Soliris® (eculizumabe).

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

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

Desfecho	Não Tratados Anteriormente (N = 5)	Tratado anteriormente com Soliris® (N = 8)
LDH- 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; LDH = lactato desidrogenase; DP = desvio padrão

Os resultados de eficácia a longo prazo até o final do estudo, com uma duração média de tratamento de 915 dias, resultaram em uma resposta sustentada ao tratamento em pacientes pediátricos com HPN.

Com base nestes dados, pacientes pediátricos com HPN podem iniciar o tratamento com Ultomiris® ou ser transferidos de Soliris® (eculizumabe) 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 pivotais.

Síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa)

A segurança e a eficácia de Ultomiris® em pacientes com SHUa mediada pelo complemento foram avaliadas em 2 estudos fase 3, abertos, de braço único. O Estudo ALXN1210-aHUS-311 incluiu pacientes adultos com SHUa. O Estudo ALXN1210-aHUS-312 incluiu pacientes pediátricos com SHUa.

Estudo 311

O estudo de fase 3 em adultos foi um estudo multicêntrico, de braço único, realizado em pacientes não tratados anteriormente com tratamento com inibidor do complemento antes da admissão ao estudo. O estudo constituiu em um Período de Avaliação Inicial de 26 semanas e os pacientes puderam entrar em um período de extensão de 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-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, 72,2% (n = 39) 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 (ALXN1210-aHUS-311)

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)

Parâmetro	**Estatística**	**Ravulizumabe (N = 56)**
Raça [a] Asiática Branca Desconhecida/ Outro	n (%)	 15 (26,8) 29 (51,8) 12 (21,4)
Quaisquer sinais ou sintomas extrarrenais de SHUa pré-tratamento Cardiovascular Pulmonar Sistema nervoso central Gastrointestinal Cutânea Músculo esquelético	n (%)	52 (92,9) 39 (69,6) 25 (44,6) 29 (51,8) 35 (62,5) 17 (30,4) 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)
LDH (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)

Parâmetro	**Estatística**	**Ravulizumabe (N = 56)**
RFGe (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.

[a] Os pacientes podem ter diversas raças selecionadas.

Abreviações: SHUa = síndrome hemolítica urêmica atípica; RFGe = ritmo de filtração glomerular estimado; LDH = lactato desidrogenase; 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 pela normalização dos parâmetros hematológicos (número de plaquetas e LDH) e melhora de ≥ 25% na creatinina sérica em relação ao 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 intermediária. Todos os valores de creatinina sérica obtidos enquanto o paciente estava em diálise foram excluídos de todas as análises. Quando um paciente estava em diálise na visita basal, o primeiro valor válido de creatinina a ser utilizado como valor basal foi a primeira avaliação ≥ 6 dias após a diálise. Caso um paciente estivesse em diálise durante todo o Período de Avaliação Inicial de 26 semanas, a creatinina basal não foi calculada.

Os desfechos secundários incluíram tempo até Resposta Completa da MAT, status da resposta completa da MAT ao longo do tempo, necessidade de diálise, estágio de DRC conforme avaliado pelo ritmo de filtração glomerular estimada (RFGe), resposta de hemoglobina e mudança em relação ao valor basal na qualidade de vida (QV).

A Resposta Completa da MAT foi observada em 30 dos 56 pacientes (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 para 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 LDH	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; LDH = lactato desidrogenase; MAT = microangiopatia trombótica

Resposta completa da MAT foi observada em 6 pacientes adicionais durante o período de extensão. (nos dias 169, 302, 401, 407, 1247 e 1359), resultando na obtenção da resposta completa da MAT em 36 de 56 pacientes (64,3%; IC de 95%: 50,80%; 77,7%) até o final do estudo. A resposta dos componentes individuais aumentou para 48 pacientes (85,7%; IC de 95%: 75,7%; 95,8%) para normalização do número de plaquetas, 49 pacientes (87,5%; IC de 95%: 77,9%; 97,1%) para normalização de LDH e 37 pacientes (66,1%; IC de 95%: 52,8%; 79,4%) para melhora da função renal.

O tempo médio para a resposta completa da MAT foi de 86 dias (7 a 1359 dias). Um rápido aumento no número médio de plaquetas foi observado após início de ravulizumabe, aumentando de 118,52 × 10^9/L na visita basal para 243,54 × 10^9/L no Dia 8 e permanecendo acima de 227 × 10^9/L em todas as visitas subsequentes no Período Inicial de Avaliação (26 semanas). De modo semelhante, o valor médio de LDH 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 pela RFGe, melhorou até o dia 15 durante o Período de Avaliação Inicial e continuou estável até o final do estudo. Mais de dois terços da população de pacientes (26/36), que apresentavam principalmente DRC estágio 4 ou 5 na visita basal, melhoraram em 1 ou mais estágios de DRC no dia 743 do estudo. 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. Dezoito dos 25 pacientes que necessitaram de diálise na admissão ao estudo conseguiram descontinuar a diálise até o final do estudo com 2 pacientes adicionais interrompendo a diálise durante o Período de Extensão. Os pacientes relataram melhora da qualidade de vida (QV) relacionada à saúde em relação a linha de base, com uma melhoria média nas ferramentas FACIT Fadiga e EuroQol 5 Dimensões 3 Níveis (EQ-5D-3L) que foi mantida até o final do estudo.

Tabela 6: Resultado de Eficácia Secundária para o período de avaliação inicial de 26 semanas do Estudo ALXN1210-aHUS-311

Parâmetros	**Estudo ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)**	
Parâmetros hematológicos de MAT, Dia 183	Valor absoluto (n=48)	Alteração desde o valor basal (n=48)
Plaquetas (10^9/L) sanguíneas		
Média (DP)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Mediana	232,00	125,00
LDH (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/m	40/56	

Parâmetros	**Estudo ALXN1210-aHUS-311 (N = 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 Proporção (IC de 95%)* Piora*** n/m Proporção (IC de 95%)*	 32/47 0,681 (0,529; 0,809) 2/13 0,154 (0,019; 0,454)	
RFGe (mL/min/1,73 m^2), Dia 183 Média (DP) Mediana	Valor absoluto (n=48) 51,83 (39,162) 40,00	Alteração desde o valor basal (n=47) 34,80 (35,454) 29,00
Pontuação FACIT-Fadiga, melhora de >3 pontos desde o valor basal, Dia 183 n/m Proporção (IC de 95%) *	 37/44 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 RFGe 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: RFGe = ritmo de filtração glomerular estimado; FACIT = Avaliação Funcional da Terapia de Doença Crônica; LDH =lactato desidrogenase; MAT = microangiopatia trombótica

A análise de eficácia final do estudo em todos os pacientes tratados com Ultomiris®, com uma

duração média de tratamento de 130,36 semanas, confirmou a resposta ao tratamento a longo prazo (controle de MAT) e benefício clínico através da melhora na função renal e redução na necessidade de diálise.

Estudo 312

Este foi um estudo de 26 semanas, multicêntrico, de braço único, fase 3, realizado em pacientes pediátricos. Após o Período de Avaliação Inicial de 26 semanas, os pacientes foram autorizados a entrar em um Período de Extensão de até 4,5 anos.

Um total de 24 pacientes sem tratamento prévio com Soliris® com diagnóstico documentado de SHUa foram incluídos, dos quais 20 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. Quatro pacientes receberam 1 ou 2 doses, mas depois descontinuaram o tratamento e foram excluídos do Conjunto de Análise Completo porque a elegibilidade não foi confirmada. A idade média no momento da primeira infusão foi 5,9 anos. O peso médio geral na visita basal foi 21,2 kg; a maior parte dos pacientes estava na categoria de peso basal de ≥ 10 a < 20 kg. A maioria dos pacientes (70,0%) apresentava sinais extra renais pré-tratamento (cardiovasculares, pulmonares, sistema nervoso central, gastrointestinal, pele, músculo esquelético) ou sintomas de SHUa na visita basal. Na visita basal, 35,0% (n = 6) dos pacientes apresentaram DRC estágio 5.

Um total de 10 pacientes transferidos de Soliris® (eculizumabe) para Ultomiris® com diagnóstico documentado de SHUa foram incluídos. Os pacientes deveriam apresentar uma resposta clínica a SOLIRIS® (eculizumabe) 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 = 20)**	**Ravulizumabe (Transferência, N = 10)**
Categoria etária no momento da primeira infusão (anos) Nascimento a < 2 anos 2 a < 6 anos 6 a < 12 anos 12 a < 18 anos	n (%)	 4 (20,0) 9 (45,0) 5 (25,0) 2 (10,0)	 1 (10,0) 1 (10,0) 1 (10,0) 7 (70,0)
Sexo Masculino	n (%)	 8 (40,0)	 9 (90,0)
Raça[a] Indígena Americana ou Nativa do Alasca Asiática Negra ou afro-americana Branca Desconhecida	n (%)	 1 (5,0) 5 (25,0) 3 (15,0) 11 (55,0) 1 (5,0)	 0 (0,0) 4 (40,0) 1 (10,0) 5 (50,0) 0 (0,0)
Quaisquer sinais ou sintomas extra renais de SHUa pré-tratamento Cardiovascular Pulmonar Sistema Nervoso Central Gastrointestinal Cutânea Músculo esquelético	n (%)	14 (70,0) 9 (45,0) 1 (5,0) 7 (35,0) 12 (60,0) 10 (50,0) 1 (5,0)	1 (10,0) 1 (10,0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)

Parâmetro	**Estatística**	**Ravulizumabe (Não tratados anteriormente, N = 20)**	**Ravulizumabe (Transferência, N = 10)**
História de transplante	n (%)	1 (5,0)	1 (10,0)
Plaquetas (10^9/L) no sangue [intervalo normal de 229 a 533 × 10^9/L]	Média (DP) Mediana (mín; máx)	71,70 (49,317) 64,00 (14; 224)	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)	74,93 (17,177) 74,25 (32; 106)	131,50 (11,311) 132,0 (114,5; 148)
LDH (U/L) no soro [intervalo normal 165 a 395 U/L]	Média (DP) Mediana (mín; máx)	2141,21 (1275,264) 1799,00 (772; 4985)	219,40 (56,850) 206,5 (138,5; 356)
RFGe (mL/min/1,73 m^2) [intervalo normal ≥ 60 mL/min/1,73 m^2]	Média (DP) Mediana (mín; máx)	27,5 (22,10) 22,0 (10; 84)	104,90 (29,545) 99,75 (54; 136,5)
Diálise necessária na visita basal	n (%)	7 (35,0)	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; RFGe = ritmo de filtração glomerular estimado; LDH = lactato desidrogenase; máx = máximo; mín = mínimo.

O desfecho primário foi de resposta completa da MAT durante o Período de Avaliação Inicial de 26 semanas, evidenciada pela normalização dos parâmetros hematológicos (número de plaquetas e LDH) e melhoria de ≥ 25% na creatinina sérica em relação ao valor basal em pacientes sem tratamento prévio com Soliris®. Os pacientes deveriam atender a todos os critérios de Resposta Completa da MAT em 2 avaliações separadas, realizadas com intervalo mínimo de 4 semanas (28 dias), e qualquer medição intermediária. Os desfechos secundários incluíram

tempo até Resposta Completa da MAT, status de resposta da MAT com o tempo, necessidade de diálise, estágio de DRC conforme avaliado por RFGe, resposta de hemoglobina e alteração desde o valor basal na QV.

A Resposta Completa MAT foi observada em 15 dos 20 pacientes sem tratamento prévio (75.0%) 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 em pacientes sem tratamento prévio com SOLIRIS para o Período de Avaliação Inicial de 26 Semanas (ALXN1210-aHUS-312)

	Total	**Respondedor**	
		n	**Proporção (IC de 95%)[a]**
Resposta Completa de MAT	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
Componentes da Resposta de MAT Completa			
Normalização do número de plaquetas	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
Normalização de LDH	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
≥ 25% de melhora na creatinina sérica desde o valor basal	20	16	0,800 (0,56, 0,943)
Normalização hematológica	20	18	0,900 (0,683; 0,988)

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; LDH = lactato desidrogenase; MAT = microangiopatia trombótica.

A resposta Completa da MAT durante o Período de Avaliação Inicial foi atingida em um tempo mediano de 30 dias (15 a 99 dias). Todos os pacientes com Resposta completa da MAT mantiveram essa resposta até o Período Inicial de Avaliação, com melhoras contínuas na função renal. Um aumento no número médio de plaquetas foi observado rapidamente após o início de ravulizumabe, aumentando de 71,70 × 10^9/L na visita basal para 302,41 × 10^9/L no Dia 8 e

permanecendo acima de 304 × 10^9/L em todas as visitas subsequentes após o dia 22 no Período Inicial de Avaliação (26 semanas).

A resposta completa da MAT foi observada em três pacientes adicionais durante o Período de Extensão (2 pacientes no dia 295 e 1 paciente no dia 351), resultando na obtenção de resposta completa da MAT em 18 dos 20 pacientes pediátricos (90,0%; IC 95%: 68,3%; 98,8%) até o final do estudo. A resposta de componente individual aumentou para 19 de 20 pacientes (95,0%; IC de 95%: 75,1%; 99,9%) para cada normalização do número de plaquetas, normalização de LDH e em 18 de 20 pacientes (90,0%; IC 95%: 68,3%; 98,8%) para melhora da função renal. A melhoria observada na média da TFGe observada na semana 26 foi sustentada até o final do estudo.

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

Todos os 7 pacientes que necessitaram de diálise na admissão ao estudo puderam descontinuar a diálise; 6 dos quais já descontinuaram até o Dia 36. Nenhum paciente iniciou ou reiniciou diálise durante o estudo. Dos 16 pacientes com dados disponíveis no início do estudo e na Semana 52 (Dia 351), 16 apresentaram melhoria no estágio da DRC em comparação com o início do estudo. Os pacientes com dados disponíveis até o final do estudo continuaram a apresentar melhorias ou nenhuma alteração no estágio da DRC. Os pacientes também melhoraram a QV relacionada à saúde, conforme medido pelo Questionário Pediátrico FACIT-Fatiga.

Tabela 9: Resultado de Eficácia Secundária para o período de avaliação inicial de 26 semanas do Estudo ALXN1210-aHUS-312

Parâmetros	**Estudo ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)**	
Parâmetros hematológicos de MAT, Dia 183 Plaquetas (10^9/L) sanguíneas Média (DP)	Valor absoluto (n=17) 304,94 (75,711)	Alteração desde o valor basal (n=17) 245,59 (91,827)

Parâmetros	**Estudo ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)**	
Mediana LDH (U/L) sérica	318,00	247,00
Média (DP)	262,41 (59,995)	-204,13 (1328,059)
Mediana	247,00	-1851,50
Aumento em hemoglobina de ≥ 20 g/L desde o valor basal com um resultado confirmatório durante o Período de Avaliação Inicial		
n/N	17/20	
proporção (IC de 95%)*	0,850 (0,621; 0,968)	
Mudança do estágio de DRC desde o valor basal, Dia 183		
Melhora		
n/m	15/17	
Proporção (IC de 95%)*	0,882 (0,636; 0,985)	
Piora**		
n/m	0/11	
Proporção (IC de 95%)*	0,000 (0,000; 0,285)	
RFGe (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)

Parâmetros	Estudo ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
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 RFGe 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 basearam 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: RFGe = ritmo de filtração glomerular estimado; FACIT = Avaliação Funcional da Terapia de Doença Crônica; LDH = lactato desidrogenase; MAT = microangiopatia trombótica.

A eficácia de Ultomiris® para o tratamento de SHUa é semelhante em pacientes pediátricos e adultos. Os resultados de eficácia a longo prazo até o final do estudo, com uma duração média de tratamento de 130,60 semanas, resultaram em uma resposta sustentada ao tratamento (controle da MAT, melhoria da função renal e redução da necessidade de diálise) em pacientes pediátricos com SHUa.

Em pacientes previamente tratados 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® 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 uma proporção de 1:1 para receber Ultomiris® ou placebo durante o 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), classificação clínica MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) 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). Pacientes com terapias imunossupressoras (TISs) (corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetila ou tacrolimo) puderam continuar a 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 pacientes (92,6%) concluíram 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)	53,3 (16,05)	58,0 (13,82)
	(mín; máx)	(20; 82)	(19; 79)
Duração de MG desde o diagnóstico (anos)	Média (DP)	10,0 (8,90)	9,8 (9,68)
	(mín; máx)	(0,5; 36,1)	(0,5; 39,5)
	Mediana	7,6	5,7
Pontuação MG-ADL na visita basal	Média (DP)	8,9 (2,30)	9,1 (2,62)
	(mín; máx)	(6,0; 15,0)	(6,0; 24,0)
	Mediana	9,0	9,0
Pontuação MGQ na visita basal	Média (DP)	14,5 (5,26)	14,8 (5,21)
	(mín; máx)	(2,0; 27,0)	(6,0; 39,0)
	Mediana	14,0	15,0

Classificação MGFA basal Classe II (fraqueza leve) Classe III (fraqueza moderada) Classe IV (fraqueza severa)	n (%)	 39 (44) 45 (51) 5 (6)	 39 (45) 41 (48) 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** 0 1 2+	n (%)	 8 (9,0) 34 (38,2) 47 (52,8)	 10 (11,6) 40 (46,5) 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[c] **estáveis 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 de 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 (MGQ) (MGQ - 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 (Estudo ALXN1210-MG-306)

Desfechos de Eficácia na 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; MGQ = Miastenia Grave Quantitativa; EPM = erro padrão da média

A proporção de respondedores clínicos nos limiares de resposta mais elevados (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 membros 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 (Estudo ALXN1210-MG-306)

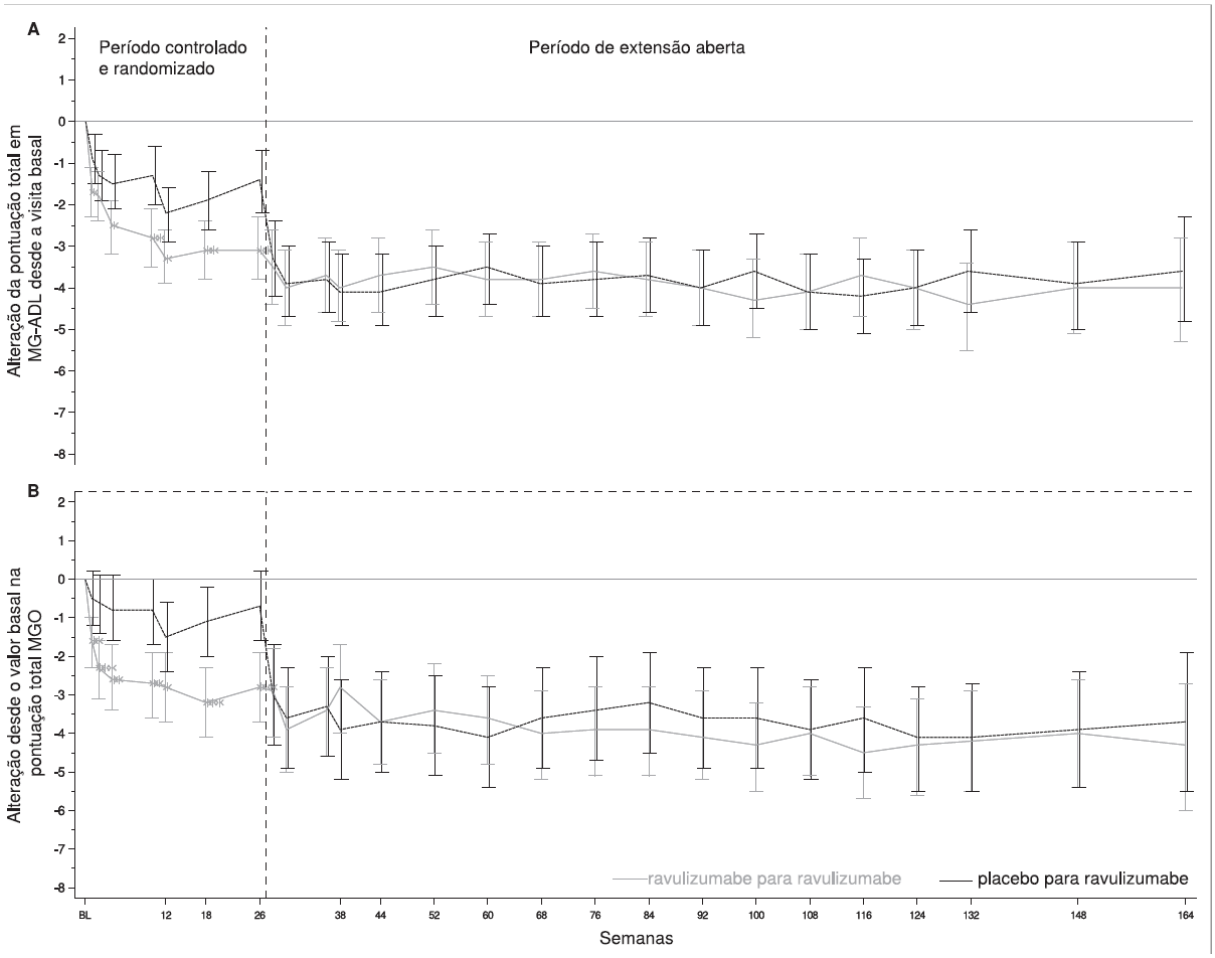
Variável	**Estatística**	**Placebo (N = 89)**	**ULTOMIRIS® (N = 86)**
Número total de pacientes com deterioração clínica	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Número total de pacientes que necessitam de terapia de resgate[a]	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

[a]Terapia de resgate incluiu corticosteroide em dose elevada, troca plasmática/plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa.

Eficácia de Longo Prazo

Em pacientes que receberam inicialmente Ultomiris® durante o PCR e continuaram a receber Ultomiris® até 164 semanas da PEA, o efeito do tratamento continuou a ser 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 164 (Média e IC de 95%) Estudo ALXN1210-MG-306



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 161 pacientes

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

Terapias imunossupressoras (TISs)

Na PEA do estudo, os médicos tiveram a opção de ajustar a TIS. No final da PEA (a duração média do tratamento com Ultomiris® durante o RCP e o PEA foi de 759 dias), 30,1% dos pacientes reduziram sua dose diária de terapia com corticosteroide e 12,4% 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+), foram avaliadas 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 antes do Período de Triagem e uma pontuação na Escala de Status de Incapacidade Expandida (EDSS) ≤ 7. O tratamento prévio com TISs não foi necessário para a inclusão. No entanto, pacientes TISs selecionadas (ou seja, corticosteróides, azatioprina, micofenolato de mofetila, 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 corticosteroides, troca plasmática/plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa) foi permitida se um paciente apresentasse uma recaída durante o estudo.

Um total de 56 pacientes (96,6%) completaram o Período de Tratamento Primário do Estudo ALXN1210-NMO-307. Os dados demográficos dos pacientes foram equilibrados entre os 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 apresentação clínica inicial do NMOSD [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 geral com NMOSD (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®

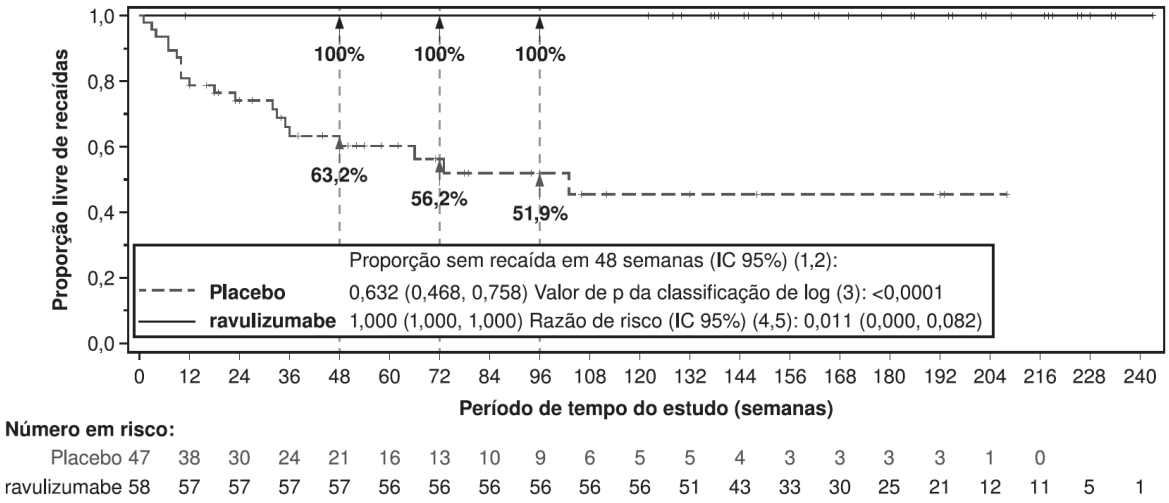
Variável	**Estatística**	**ECU-NMO-301 Placebo (N = 47)**	**ALXN1210-NMO-307 ULTOMIRIS® (N = 58)**
Tempo desde a apresentação clínica inicial do NMOSD até a primeira dose do medicamento em estudo (anos)	Média (DP) Mediana Min; max	6,60 (6,59) 3,76 0,51; 29,10	5,19 (6,38) 1,96 0,19; 24,49
TRA histórico dentro de 24 meses antes da triagem	Média (DP) Mediana Min; max	2,07 (1,04) 1,92 1,0; 6,4	1,87 (1,59) 1,44 0,5; 6,9
Pontuação HAI de linha de base	Média (DP) Mediana Min; max	2,1 (1,40) 2,0 0; 6	1,2 (1,42) 1,0 0; 7
Pontuação EDSS de linha de base	Média (DP) Mediana Min; max	4,26 (1,51) 4,00 1,0; 6,5	3,30 (1,58) 3,25 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)	11 (19,0)
Número de pacientes que não receberam nenhum TIS na entrada do estudo	n (%)	13 (27,7)	31 (53,4)

Abreviaturas: TRA = taxa de recaída anualizada; EDSS = Escala de Status de Incapacidade Expandida; HAI = Índice de Deambulação 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 até 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 ($p < 0,0001$) . 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 até a primeira recaída no 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 no tempo até a primeira recaída relatada no 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.

Na análise final de eficácia com acompanhamento mediano de 170,29 semanas, não foram observadas recaídas adjudicadas durante o estudo em pacientes tratados com Ultomiris até o final do estudo (Figura 4).

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 ECU-NMO-301. Pacientes que não apresentaram recaídas adjudicadas durante o estudo foram censurados no momento mais cedo entre o final do período do estudo e 35 dias após uma dose esquecida ou atrasada por mais de 35 dias devido à pandemia de COVID-19.

(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 anualizada de recaída (ARR) no estudo 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. No final do estudo, a ARR julgada no estudo (IC de 95%) foi de 0,00 (NA, 0,019) em pacientes tratados com ULTOMIRIS com tempo de acompanhamento adicional do período de extensão de longo prazo ($p < 0,0001$).

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

Variável	**Estatísticas**	**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
	95% CI	NA; 0,044
	Valor de p	< 0,0001
ARR[b] adjudicado ajustado	Rate	0
	95% CI	NA; NA
	p-value	NA

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 de deambulação de Hauser (HAI), em comparação com os pacientes do grupo placebo (razão de risco [IC 95%] valor p: 0,155 [0,031; 0,771] p = 0,0228]) (Tabela 15). No do período de tratamento primário, a piora clinicamente importante em relação à linha de base no escore HAI foi relatada para 2 (3,4%) pacientes no grupo Ultomiris e 11 (23,4%) pacientes no grupo placebo.

Do início ao fim do estudo, a maioria dos participantes (94,8%) não demonstrou piora clinicamente importante no estado funcional e na incapacidade física, conforme medido pela pontuação HAI.

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 tratamento primário 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 período de tratamento primário	**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	
	Min; 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	
	Min; 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 fosse estatisticamente significativo e favorável ao ravulizumabe, os desfechos secundários seriam 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: ARR = Taxa de recaída anualizada; 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;

Além disso, entre os 27 pacientes em tratamento com TIS no início do estudo, 17 (63%) tiveram uma redução ou interromperam pelo menos uma terapia com IST em qualquer momento durante

o tratamento com ULTOMIRIS.

Referências bibliográficas:

Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, Usuki K, Kulagin A, Ogawa M, Yu J, Mujeebuddin A, Nishimura JI, Lee JW, Peffault de Latour R; 301/302 Study Group. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. Eur J Haematol. 2022 Sep;109(3):205-214. doi: 10.1111/ejh.13783. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35502600; PMCID: PMC9546219.

Kulagin A, Chonat S, Maschan A, Bartels M, Buechner J, Punzalan R, Richards M, Ogawa M, Hicks E, Yu J, Baruchel A, Kulasekararaj AG. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of ravulizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: interim analysis of a phase 3, open-label study. Presented at the European Hematology Association 2021 Virtual Congress, June 9-17, 2021.

Tanaka K, Adams B, Aris AM, Fujita N, Ogawa M, Ortiz S, Vallee M, Greenbaum LA. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. Pediatr Nephrol. 2021 Apr;36(4):889-898. doi: 10.1007/s00467-020-04774-2. Epub 2020 Oct 13. Erratum in: Pediatr Nephrol. 2021 Apr;36(4):1033. doi: 10.1007/s00467-020-04874-z. PMID: 33048203; PMCID: PMC7910247.

Barbour T, Scully M, Ariceta G, Cataland S, Garlo K, Heyne N, Luque Y, Menne J, Miyakawa Y, Yoon SS, Kavanagh D; 311 Study Group Members. Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults. Kidney Int Rep. 2021 Mar 24;6(6):1603-1613. doi: 10.1016/j.ekir.2021.03.884. PMID: 34169200; PMCID: PMC8207473.

Sean J. Pittock, Michael Barnett, Jeffrey L. Bennett, Achim Berthele, Jérôme de Sèze, Michael Levy, Ichiro Nakashima, Celia Oreja-Guevara, Jacqueline Palace, Friedemann Paul, Carlo Pozzilli, Marcus Yountz, Kerstin Allen, Yasmin Mashhoon, Ho Jin Kim, Ravulizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, Annals of Neurology, 93, 6, (1053-1068), (2023).

Meisel A, Annane D, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, Aguzzi R, Frick G, Gault L, Howard JF Jr; CHAMPION MG Study Group. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. J Neurol. 2023 Aug;270(8):3862-3875. doi: 10.1007/s00415-023-11699-x. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37103755; PMCID: PMC10134722.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores do complemento, código ATC: L04AJ02

Ravulizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) composto por 2 cadeias pesadas idênticas de 448 aminoácidos e 2 cadeias leves idênticas de 214 aminoácidos, com peso molecular de aproximadamente 148 kDa. 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.

<u>Mecanismo de ação</u>

O ravulizumabe é um inibidor do complemento terminal que se liga especificamente e com alta afinidade à proteína C5 do complemento, inibindo assim 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, evitando assim a formação de CAM. 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® em 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 levaria 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 a formação de complexo de ataque a membrana e inflamação dependente de C5a, limitando a necrose de astrócitos e os danos às células da glia e neurônios circundantes.

Ravulizumabe foi especificamente projetado para se dissociar de C5 e se associar ao receptor Fc humano neonatal (FcRn) em pH 6,0 (com impacto mínimo na ligação ao 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. Consequentemente, 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®, também foi observada inibição imediata e completa de C5 sérico livre em pacientes adultos e pediátricos com SHUa e em pacientes adultos com MGg ou NMOSD até o final da primeira infusão e foi durante todo o período de tratamento primário.

A extensão e a duração da resposta farmacodinâmica dependeram da exposição em pacientes com HPN, SHUa, MGg ou NMOSD após tratamento com Ultomiris®. 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 intravenosa 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.

Biotransformação e Eliminação

Por ser um anticorpo monoclonal (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 SHUa e pacientes adultos com MGg ou NMOSD tratados com ravulizumabe são apresentados na tabela 16.

Parâmetros Farmacocinéticos

Foi desenvolvido um modelo farmacocinético linear de 2 compartimentos que descreveu adequadamente a farmacocinética de ravulizumabe observada após administração intravenosa e subcutânea. A depuração média estimada (DP), volume central, volume no estado estacionário e meia-vida de eliminação terminal após doses múltiplas de ravulizumabe em pacientes adultos e pediátricos com HPN ou SHUa tratados com ravulizumabe IV, pacientes adultos com MGg ou NMOSD tratados com ravulizumabe IV, são apresentados na Tabela 16.

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

	Pacientes adultos que apresentam HPN	**Pacientes Adultos e Pediátricos com HPN**	**Pacientes Adultos e Pediátricos com SHUa**	**Pacientes Adultos com MGg**	**Pacientes Adultos com NMOSD**
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)	49,7 (9,0)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)

Média (DP)					
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)

Abreviações: MGg = miastenia gravis generalizada; NMOSD = doença do espectro neuromielite óptica; HPN = hemoglobinúria paroxística noturna; MAT= microangiopatia trombótica; SHUa = síndrome hemolítica urêmica atípica; DP = Desvio padrão

As concentrações terapêuticas são atingidas imediatamente após a primeira dose de Ultomiris®. Em pacientes com HPN, SHUa, 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, SHUa, MGg e NMOSD.

Populações Especiais

Nenhum estudo formal foi realizado 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 do ravulizumabe foi identificado em pacientes com HPN, SHUa, MGg ou NMOSD, e como resultado, nenhum ajuste de dose é considerado necessário.

A farmacocinética do ravulizumabe foi estudada em pacientes com SHUa com uma variação de insuficiência renal e idades, incluindo pacientes que recebem diálise. Não foram observadas diferenças nos parâmetros farmacocinéticos nessas populações, incluindo pacientes com proteinúria.

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

Dados pré-clínicos de segurança

A reatividade tecidual cruzada do ravulizumabe foi avaliada por meio da análise de ligação a um painel de tecidos humanos. A expressão de C5 no painel tecidual humano examinado neste estudo é consistente com os relatórios publicados sobre a 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. Nenhum efeito claro relacionado ao tratamento ou efeitos adversos foram observados nos estudos de toxicologia reprodutiva em camundongos com o substituto murino. 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 do anticorpo (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.

Nenhum estudo em animais foi conduzido para avaliar o potencial genotóxico e carcinogênico de 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 seção 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, vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecção Meningocócica Grave

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® aumenta a susceptibilidade à infecção/sepse meningocócica (*Neisseria meningitidis*). A doença meningocócica decorrente de qualquer sorogrupo pode ocorrer.

Para reduzir este risco de infecção, todos os pacientes devem ser vacinados contra infecções meningocócicas pelo menos duas semanas antes de iniciar o tratamento com Ultomiris®, a não ser que o risco de atrasar o iníco do tratamento supere o risco de desenvolver infecção meningogócica. 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 diretrizes nacionais atuais 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 do 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 e sintomas e devem ser tomadas medidas 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, podem apresentar aumento nos sinais e sintomas de sua doença subjacente. Desta forma, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados regularmente quanto aos sintomas da doença após vacinação recomendada.

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 suscetibilidade 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 sistêmicas 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 (0,28%), 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.

Ajuste de doses e descontinuação do Tratamento

Descontinuação do Tratamento na HPN

Hemoglobinúria paroxística noturna (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, identificados por lactatodesidrogenase (LDH) 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 vascular adverso 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 LDH elevado, considere reiniciar o tratamento com Ultomiris®.

Descontinuação do Tratamento na SHUa

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

Não há dados específicos sobre a descontinuação de ravulizumabe. Em um estudo prospectivo de observação a longo prazo, 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 com pacientes que continuaram o tratamento.

Caso os pacientes necessitem descontinuar o tratamento com ravulizumabe, devem ser monitorados atentamente quanto aos sinais e sintomas de MAT de forma contínua. 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 seguintes resultados laboratoriais 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 com o nadir durante tratamento com ravulizumabe; ou um aumento na LDH sérica de 25% ou mais em comparação ao valor basal ou com o nadir durante tratamento com ravulizumabe (os resultados devem 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 reiniciar o tratamento com ravulizumabe, iniciando com a dose de ataque e a dose de manutenção descritas na seção 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 devem ser monitorados quanto os sintomas da doença subjacente. Caso ocorram sintomas de MGg após a descontinuação, considere reiniciar 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 descontinuarem o tratamento devem ser monitorados quanto os sintomas de recaída da NMOSD. Caso ocorram sintomas de recaída de NMOSD após a descontinuação, considere reiniciar o tratamento com Ultomiris®.

Mulheres em idade fértil

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

Gravidez

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não há dados clínicos disponíveis sobre exposição ao Ultomiris® 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 a imunoglobulina G humana (IgG) atravessa a barreira placentária humana e, portanto, o ravulizumabe pode possivelmente causar a inibição do complemento terminal na circulação fetal.

Amamentação

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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 interrompida durante o tratamento e por 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

Não foi realizado nenhum estudo não clínico específico sobre a fertilidade 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.

Este medicamento contém 4,6 mg de sódio/frasco de 3 mL ou 16,8 mg/frasco de 11 mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

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.

A utilização concomitante de Ultomiris® com bloqueadores do receptor Fc neonatal (FcRn) pode diminuir as concentrações sistêmicas e reduzir a eficácia de Ultomiris®. Monitore atentamente qualquer redução na eficácia de Ultomiris®.

Consulte a seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR para orientação em caso de tratamento concomitante com troca plasmática (TP), plasmaférese (PF) ou imunoglobulina intravenosa (IVIg).

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 25ºC.

Ultomiris® é uma solução translúcida, coloração límpida a amarelada, com 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® 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® (eculizumabe).

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® (eculizumabe).

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.

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
≥ 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

Variação de peso corporal (kg)	Dose de ataque (mg)*	Dose de manutenção. (mg)	Intervalo de administração
≥ 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® (eculizumabe)	No início do tratamento	2 semanas após a dose de ataque de Ultomiris®
Tratado atualmente com Soliris® (eculizumabe)	No momento da próxima dose agendada de Soliris® (eculizumabe)	2 semanas após a dose de ataque de Ultomiris®

Administração suplementar após tratamento com troca plasmática (TP), plasmaférese (PF) ou imunoglobulina intravenosa (IVIg)

Troca plasmática (TP), plasmaférese (PF) e imunoglobulina intravenosa (IVIg) demonstraram reduzir os níveis séricos de Ultomiris®. Uma dose suplementar de Ultomiris® é necessária no cenário de TP, PF 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

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
	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 TP ou PF	No período de 4 horas após a conclusão de um ciclo de IVIg

Abreviações: IVIg = imunoglobulina intravenosa; TP = troca plasmática; PF = 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® para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HPN parecem semelhantes. Consulte a seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Estudo 304.

O uso de Ultomiris® em pacientes pediátricos para tratamento de SHUa é embasado por evidências de um estudo clínico pediátrico (24 pacientes na coorte 1 e 10 pacientes na coorte 2 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® não foi estudado em pacientes com HPN menores de 9 anos de idade. A posologia a ser utilizada em pacientes pediátricos com HPN é 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 farmacocinética (PK)/farmacodinâmica (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 com peso a partir de 10 kg.

Ultomiris® 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 deve 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.

As tabelas de referência de dose de ataque, manutenção e administração de dose suplementar para Ultomiris® 100 mg/mL são fornecidas na Tabela 22, Tabela 23 e Tabela 24, respectivamente.

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

Variação 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.

[b] Ultomiris® deve 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

Variação 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.

[b] Ultomiris® deve 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

Variação 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® deve 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 deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

Resumo geral do perfil de segurança

As reações medicamentosas adversas mais comuns (≥ 10%) em todos os estudos clínicos foram cefaleia, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, diarreia, febre, náuseas, artralgia, dor nas costas, fadiga, dor abdominal, infecção do trato urinário e tontura. As reações adversas mais graves em pacientes em estudos clínicos foram infecções meningocócicas.

Reações adversas

A Tabela 25 apresenta as reações adversas observadas em estudos clínicos e experiência pós-comercialização. As reações adversas relatadas a uma frequência muito comum (≥1/10), comum (≥1/100 a <1/10), incomum (≥1/1.000 a <1/100), rara (≥1/10.000 e <1/1.000) ou muito rara (<1/10.000) 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 e <1/10)**	**Incomum (≥1/1.000 e <1/100)**	**Rara (≥1/10.000 e <1/1.000)**	**Muito Rara (<1/10.000)**
Infecções e infestações	Infecção do trato urinário[a] Infecção do trato respiratório superior, Nasofaringite		Infecção meningocócica[b], Infecção gonocócica disseminada[c]		
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade[d]	Reação anafilática[e]		
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura, Dor de cabeça				
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia, Náuseas, Dor abdominal	Vômitos, Dispepsia			
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo		Urticária, Erupção			

Grupo Sistêmico MedDRA	Muito Comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 e <1/10)	Incomum (≥1/1.000 e <1/100)	Rara (≥1/10.000 e <1/1.000)	Muito Rara (<1/10.000)
		cutânea, Prurido			
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia, Dor nas costas	Mialgia, Espasmos musculares			
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Febre, Fadiga	Sintomas semelhantes a gripe, Calafrios, Astenia			
Lesão, intoxicação e complicações de procedimento		Reação relacionada à infusão			

a Infecção do trato urinário é um termo coletivo que inclui os Termos Preferenciais: Infecção do trato urinário, Infecção bacteriana do trato urinário, Infecção enterocócica do trato urinário e Infecção do trato urinário por Escherichia.

b Infecção meningocócica é um termo coletivo que inclui os Termos Preferenciais: Infecção meningocócica, Sepse meningocócica, Meningite meningocócica e Encefalite meningocócica.

c Infecção gonocócica disseminada é um termo de coletivo que inclui Termos Preferenciais: Infecção gonocócica disseminada e Infecção gonocócica.

d Hipersensibilidade é um termo de coletivo para os Termos Preferenciais: Hipersensibilidade a medicamentos com causalidade relacionada e Hipersensibilidade.

e Experiência pós-comercialização

Fonte: Dados em arquivo com base nos dados finais do estudo de ALXN1210-PNH-103 (CSR datado de 21-outubro-2021), ALXN1210-PNH-201 (CSR datado de 12-agosto-2022), ALXN1210 PNH 301 (CSR datado de 17-agosto-2023), ALXN1210-PNH-302 (CSR datado de 08-novembro-2022), ALXN1210-PNH-304 (CSR datado de 02-fevereiro-2023), ALXN1210-aHUS-311 (CSR datado de 04-dezembro-2023), ALXN1210-aHUS-312 (CSR datado de 11-junho-2023), ALXN1210-MG-306 (CSR datado de 08-dezembro-2023); e ALXN1210-NMO-307 (CSR datado de 01-maio-2025).

Descrição de algumas reações adversas

Infecção/sepse meningocócica

Em todos os estudos clínicos, as reações adversas mais graves de Ultomiris® foram infecções meningocócicas, que foram incomuns em frequência (0,7%) (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). As infeções meningocócicas em pacientes tratados com Ultomiris® se apresentaram como sepse meningocócica. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de sepse meningocócia e devem ser aconselhados a buscar tratamento médico imediatamente.

Reações à infusão

Reações à infusão (reações relacionadas à infusão) foram comuns em estudos clínicos (1,9%). Essas reações foram de severidade leve a moderada e temporárias (por exemplo, dor na região lombar, dor abdominal, espasmos musculares, redução na pressão arterial, elevação na pressão arterial, calafrios, 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® foi consistente com o observado em pacientes adultos com HPN. As reações adversas mais comuns (≥ 20% dos pacientes) relatadas no final do estudo em pacientes pediátricos com HPN foram dor abdominal, nasofaringite, náusea e dor de cabeça.

Em pacientes pediátricos com SHUa (10 meses a 17 anos de idade) incluídos no Estudo ALXN1210-aHUS-312, o perfil de segurança de Ultomiris® foi consistente 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 4 pacientes. As reações adversas mais comuns (≥ 20% dos pacientes) relatadas em pacientes pediátricos foram febre, vômito, diarreia, dor de cabeça, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e dor abdominal.

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

Idosos

Não foram relatadas diferenças na segurança entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e pacientes 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 que possui nova concentração e nova indicação terapêutica no país 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.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1618.0301

Produzido por:

Alexion Pharma International Operations Limited – Athlone - Irlanda

ou

Catalent Indiana LLC - Bloomington - Estados Unidos da América

Registrado e importado por:

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001 00

ULT_005

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

USO SOB PRESCRIÇÃO

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/09/2025

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	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/11/2024	1550565/24-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2024	0832343242	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	15/07/2024	Identificação do Medicamento Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Contraindicações Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Cuidados de Armazenamento do	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

							Medicamento Posologia e Modo de Usar Reações Adversas Dizeres Legais		
28/02/2025	0287623/25-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentações Resultados de Eficácia	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

11/06/2025	0784599/25-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2025	0784599/25-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2025	Resultados de eficácia 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
---	---	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário	---	---	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	Advertências e Precauções	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

		RDC 60/12							TRANS X 11 ML