

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ULTOMIRIS (RAVULIZUMAB)

Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa): Ultomiris é indicado no tratamento de doentes com um peso corporal igual ou superior a 10 kg com SHUa, que não receberam tratamento prévio com um inibidor do complemento ou que receberam eculizumab durante, pelo menos, 3 meses e que apresentam evidência de resposta ao eculizumab.

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

06/01/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 27/12/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Ravulizumab

Nome do medicamento: Ultomiris

Apresentações:

- 1 unidade de 3 ml, concentrado para solução para perfusão, 300 mg/3 ml, registo n.º 5819842;
- 1 unidade de 30 ml, concentrado para solução para perfusão, 300 mg/30 ml, registo n.º 5786223;
- 1 unidade de 11 ml, concentrado para solução para perfusão, 1100 mg/11 ml, registo n.º 5819859.

Titular da AIM: Alexion Europe SAS

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de doentes com um peso corporal igual ou superior a 10 kg com SHUa, que não receberam tratamento prévio com um inibidor do complemento ou que receberam eculizumab durante, pelo menos, 3 meses e que apresentam evidência de resposta ao eculizumab.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Ultomiris (Ravulizumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica “doentes com um peso corporal igual ou superior a 10 kg com SHUa, que não receberam tratamento prévio com um inibidor do complemento ou que receberam eculizumab durante, pelo menos, 3 meses e que apresentam evidência de resposta ao eculizumab”.

Face ao comparador eculizumab o medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Ultomiris (Ravulizumab) demonstrou vantagem económica face ao comparador Soliris (Eculizumab), tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O SHU atípico (SHUa) é uma microangiopatia trombótica que resulta da desregulação da via alterna do complemento. É menos frequente que o SHU secundário a infeção por bactérias produtoras de toxina Shiga (SHU-STEC), sendo responsável por apenas 5-10% de todos os casos de SHU.

A fisiopatologia do SHUa assenta na desregulação da via alterna do complemento a nível da superfície celular, sendo a lesão do endotélio provocada pela formação do complexo de ataque à membrana resultante da ativação da via terminal do complemento. Esta desregulação resulta de mutações nos genes dos fatores reguladores do complemento ou de anticorpos contra estes fatores.

O SHUa é uma doença ultrarrara, sendo que a incidência e prevalência em Portugal não é conhecida. Na Europa o SHUa tem uma prevalência estimada de 2/1 000 000 adultos e 3/1 000 000 de crianças. Esta doença pode manifestar-se em qualquer idade, mas afeta predominantemente crianças e adultos jovens e tem uma distribuição semelhante pelo género.

Clinicamente apresenta-se com anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e isquemia de órgão. Os órgãos e sistemas mais frequentemente envolvidos são o rim (aumento da creatinina, HTA e alterações da análise sumária da urina); sistema neurológico (confusão, encefalopatia e convulsões); trato gastrointestinal (diarreia com ou sem sangue, náuseas e vômitos, dor abdominal, pancreatite ou hepatite); sistema cardiovascular (enfarte agudo do miocárdio, estenose arterial ou gangrena periférica); pulmonar (edema ou hemorragia pulmonar) e alterações visuais (hemorragia ocular ou trombose da veia da retina).

Previamente à disponibilidade de tratamento dirigido (Eculizumab), a mortalidade do SHUa era cerca de 10% no primeiro episódio e mais de 50% dos doentes ficavam dependentes de diálise no primeiro ano de doença.

Número de doentes estimados:

Na Europa o SHUa tem uma prevalência estimada de 2/1 000 000 adultos e 3/1 000 000 de crianças. Assim, a prevalência anual estimada em Portugal é de 20 adultos e 30 crianças.

De referir que o número de doentes estimado é apenas indicativo para efeitos do estudo de avaliação económica. Este valor não é vinculativo para etapas posteriores do processo.

Horizonte temporal da doença:

O horizonte temporal mínimo para avaliar os efeitos do fármaco é de 5 anos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O Ravulizumab é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG2/4K) que se liga especificamente a fração C5 do Complemento, impedindo assim a sua clivagem e consequente ativação da via terminal do Complemento, com formação do complexo de ataque à membrana (C5b-9) e lesão celular. Com este mecanismo de ação o Ravulizumab impede a inflamação mediada pelo complemento, pelo menos de forma parcial, ao impedir a formação de C5a (uma anafilatoxina pro-inflamatória), a ativação celular e lise das células. Ao atuar na via terminal do complemento, não interfere com a ativação dos componentes mais precoces do complemento que são essenciais à opsonização de anticorpos e clearance de imunocomplexos.

O Ravulizumab foi desenvolvido através da introdução de alterações na estrutura do eculizumab, permitindo prolongar a sua sobrevivência e assim ser administrado em intervalos maiores.

Um doente com diagnóstico inequívoco de SHUa é tratado atualmente, com eculizumab.

O eculizumab é um anticorpo recombinante monoclonal completamente humanizado, híbrido IgG2/IgG4, dirigido contra a fração C5 humana do complemento. Após a sua administração endovenosa, o eculizumab distribui-se no compartimento vascular e tem uma semivida de 11 ± 3 dias.

O eculizumab liga-se à molécula de C5, bloqueando a sua interface de ligação à convertase de C5. Desta forma, bloqueia-se a clivagem do C5 nas suas frações ativas, C5a e C5b (que irá resultar no complexo lítico C5b-9), resultando numa deficiência funcional de C5 e no bloqueio das funções pró-inflamatória, pró-trombótica e lítica do complemento. A atividade dos componentes do sistema do complemento a montante está preservada, mantendo-se íntegras as funções deste sistema na opsonização de micro-organismos e na remoção de imunocomplexos.

No tratamento de manutenção do SHUa, o eculizumab é administrado quinzenalmente, enquanto o eculizumab é administrado a cada 4 a 8 semanas dependendo do peso corporal.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Tabela 1- Intervenção, comparador selecionado e população

	Indicação	Comparador
1	Doentes com um peso corporal igual ou superior a 10 kg com SHUa, que não receberam tratamento prévio com um inibidor do complemento ou que receberam eculizumab durante, pelo menos, 3 meses e que apresentam evidência de resposta ao eculizumab	Eculizumab

Termos de comparação

Tabela 2- Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Dose de carga seguida de tratamento de manutenção, administrado por perfusão intravenosa. As doses a serem administradas baseiam-se no peso corporal do doente, como indicado na tabela seguinte. Para doentes adultos (≥ 18 anos de idade), as doses de manutenção devem ser administradas uma vez, em intervalos de 8 semanas, com início 2 semanas após a administração da dose de carga. Doentes com peso superior a 40kg <table><tr><th>Intervalo de peso corporal (kg)</th><th>Dose de carga (mg)</th><th>Dose de manutenção (mg)*</th></tr><tr><td>≥ 40 a < 60</td><td>2 400</td><td>3 000</td></tr><tr><td>≥ 60 a < 100</td><td>2 700</td><td>3 300</td></tr><tr><td>≥ 100</td><td>3 000</td><td>3 600</td></tr></table> *A primeira dose de manutenção é administrada 2 semanas depois da dose de carga Doentes pediátricos: <table><tr><th>Intervalo de peso corporal (kg)</th><th>Dose de carga (mg)</th><th>Dose de manutenção (mg)</th></tr><tr><td>≥ 10 a < 20</td><td>600</td><td>600</td></tr><tr><td>≥ 20 a < 30</td><td>900</td><td>2100</td></tr><tr><td>≥ 30 a < 40</td><td>1200</td><td>2700</td></tr></table> *A primeira dose de manutenção é administrada 2 semanas depois da dose de carga	Intervalo de peso corporal (kg)	Dose de carga (mg)	Dose de manutenção (mg)*	≥ 40 a < 60	2 400	3 000	≥ 60 a < 100	2 700	3 300	≥ 100	3 000	3 600	Intervalo de peso corporal (kg)	Dose de carga (mg)	Dose de manutenção (mg)	≥ 10 a < 20	600	600	≥ 20 a < 30	900	2100	≥ 30 a < 40	1200	2700
		Intervalo de peso corporal (kg)	Dose de carga (mg)	Dose de manutenção (mg)*																						
		≥ 40 a < 60	2 400	3 000																						
		≥ 60 a < 100	2 700	3 300																						
		≥ 100	3 000	3 600																						
Intervalo de peso corporal (kg)	Dose de carga (mg)	Dose de manutenção (mg)																								
≥ 10 a < 20	600	600																								
≥ 20 a < 30	900	2100																								
≥ 30 a < 40	1200	2700																								

	Medicamento comparador	Fase inicial: 900 mg de Eculizumab administrado por perfusão intravenosa com duração de 25 – 45 minutos (35 minutos ± 10 minutos), uma vez por semana nas primeiras 4 semanas. • Fase de manutenção: 1200 mg de Eculizumab administrado por perfusão intravenosa com duração de 25 – 45 minutos (35 minutos ± 10 minutos) na quinta semana, seguida de 1200 mg de Eculizumab administrado por perfusão intravenosa com duração de 25 – 45 minutos (35 minutos ± 10 minutos), a cada 14 ± 2 dias. Doentes Pediátricos: <table><tr><th>Peso Corporal do Doente</th><th>Fase Inicial</th><th>Fase de Manutenção</th></tr><tr><td>30 a < 40 kg</td><td>600 mg por semana, durante as primeiras 2 semanas</td><td>900 mg na semana 3; seguida a cada 2 semanas</td></tr><tr><td>20 a < 30 kg</td><td>600 mg por semana, durante as primeiras 2 semanas</td><td>600 mg na semana 3; seguida a cada 2 semanas</td></tr><tr><td>10 a < 20 kg</td><td>600 mg em dose única na semana 1</td><td>300 mg na semana 2; seguida a cada 2 semanas</td></tr><tr><td>5 a < 10 kg</td><td>300 mg em dose única na semana 1</td><td>300 mg na semana 2; seguida a cada 3 semanas</td></tr></table>	Peso Corporal do Doente	Fase Inicial	Fase de Manutenção	30 a < 40 kg	600 mg por semana, durante as primeiras 2 semanas	900 mg na semana 3; seguida a cada 2 semanas	20 a < 30 kg	600 mg por semana, durante as primeiras 2 semanas	600 mg na semana 3; seguida a cada 2 semanas	10 a < 20 kg	600 mg em dose única na semana 1	300 mg na semana 2; seguida a cada 2 semanas	5 a < 10 kg	300 mg em dose única na semana 1	300 mg na semana 2; seguida a cada 3 semanas
Peso Corporal do Doente	Fase Inicial	Fase de Manutenção															
30 a < 40 kg	600 mg por semana, durante as primeiras 2 semanas	900 mg na semana 3; seguida a cada 2 semanas															
20 a < 30 kg	600 mg por semana, durante as primeiras 2 semanas	600 mg na semana 3; seguida a cada 2 semanas															
10 a < 20 kg	600 mg em dose única na semana 1	300 mg na semana 2; seguida a cada 2 semanas															
5 a < 10 kg	300 mg em dose única na semana 1	300 mg na semana 2; seguida a cada 3 semanas															
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA															
	Medicamento comparador	NA															

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

Tabela 3 – Medidas de avaliação e classificação da sua importância

Medida	Classificação da Importância
Mortalidade	9
Qualidade de Vida relacionada com a saúde	8
Falência renal	7
Recidiva da doença	6
Evolução da função renal	6
Remissão hematológica (normalização de hemoglobina e plaquetas)	6
Mortalidade relacionada com tratamento	9
Eventos adversos Grau 3 e 4	8
Eventos adversos de especial interesse (infecção meningocócica)	7
Descontinuação por toxicidade	7
Eventos adversos	6

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu os seguintes estudos:

- ALXN1210-aHUS-311, single arm study of alxn1210 in complement Inhibitor treatment-naive adult and adolescent patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (AHUS)
- ALXN1210-aHUS-312, A phase 3, open-label, multicenter study of alxn1210 in children and adolescents with atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS)
- Indirect comparison of eculizumab and ravulizumab using propensity scoring; Hatswell 2020

Considerou-se que apenas a comparação indireta de eculizumab e ravulizumab era relevante para a presente avaliação. Os estudos de fase 3 submetidos, tratam-se de estudos de braço único e como tal não permitem a avaliação de benefício adicional de ravulizumab em relação ao comparador definido na matriz de avaliação (eculizumab).

Comparação indireta (*Indirect comparison of eculizumab and ravulizumab using propensity scoring; Hatzwell 20203*)

O objetivo da comparação indireta submetida foi avaliar a eficácia e segurança comparativas de ravulizumab e eculizumab no tratamento de SHUa utilizando os doentes incluídos nos estudos de registo de ambos os fármacos.

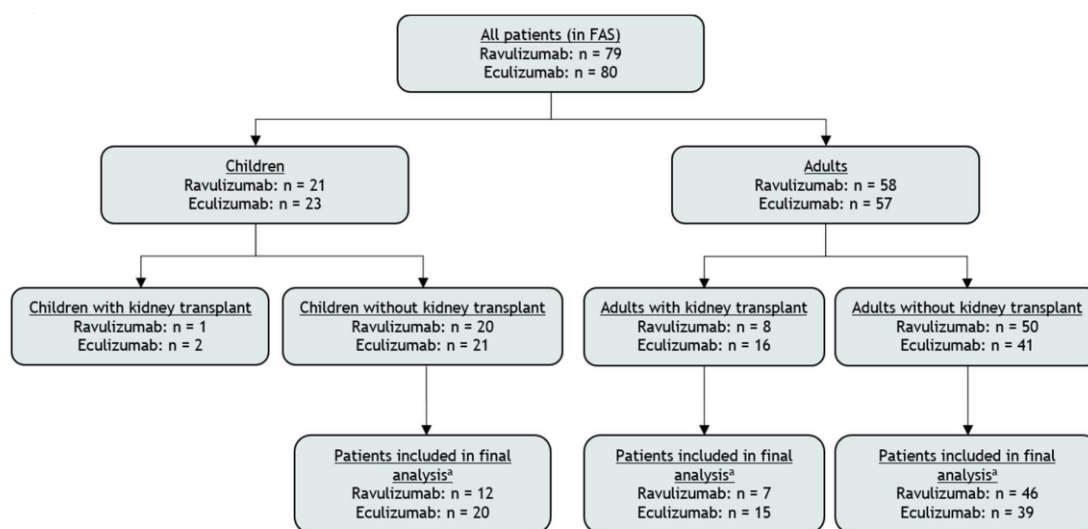
Métodos:

- Foram incluídos os estudos de registo de ambos os fármacos, não tendo sido realizada uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos adicionais potencialmente elegíveis para a comparação indireta.
- Foram incluídos os estudos aHUS-C08-002, aHUS-C10-003 e aHUS-C10-004 de eculizumab e ALXN-aHUS-311 e ALXN-aHUS-312 de ravulizumab.
- Foram excluídos os estudos aHUS-C08-003 devido à população ser diferente por ter uma doença prolongada e estar a ser tratada com plasmaferese na *baseline* do estudo e, portanto, apresentar uma contagem de plaquetas normal.
- O estudo aHUS-C11-003 foi excluído uma vez que se trata do ensaio de extensão dos doentes tratados previamente noutros ensaios.
- Não foi apresentada uma descrição sumária dos estudos nem da avaliação da sua qualidade.

Critérios de inclusão de doentes:

- Apenas os doentes com os dados completos nas variáveis usadas no *propensity score* foram elegíveis para inclusão na análise. São estas variáveis: estado de diálise basal, eGFR basal, contagem plaquetas basal, LDH basal.
- Apenas foi permitida a ausência de um valor laboratorial das variáveis em questão ou na *baseline* ou durante o seguimento.
- Os doentes adultos não transplantados constituíram a população usada na análise de caso-base.

A figura seguinte descreve o número de doentes disponível para cada análise antes da aplicação das restrições por valores em falta.



Note: ^aPatient numbers for final analysis represent patients with complete cases for propensity score variables, maximum 1 missing laboratory measure and outcome data within 56 days of the 6-month endpoint. Children with kidney transplant were not included in the analysis due to low patient numbers.

Figura 1 - Disposição de doentes para análise. Comparação Indireta

O número de doentes disponível para cada análise de sensibilidade encontra-se na tabela 4.

Tabela 4 – Número de doentes disponível para cada uma das análises

Table 1. Number of patients available for analysis from each clinical study

Non transplant groups	Ravulizumab	Eculizumab	
	ALXN-311	C08-002	C10-004
Adults, excluding trials C08-003 and C11-003, no transplant	50	9	32
<i>Main analysis (excluding trials C08-003 and C11-003)</i>			
Adults, no transplant, complete cases for propensity score variables and maximum 1 missing laboratory measure	46	8	31
<i>Sensitivity analysis (excluding trials C08-003 and C11-003)</i>			
Adults, no transplant, complete cases for propensity score variables and maximum 1 missing laboratory measure, outcome data within 28 days of the 6-month endpoint	45	7	31
Adults, no transplant, complete cases for propensity score variables and all laboratory variables	39	8	31
Adults, no transplant, complete cases for propensity score variables and maximum 1 missing laboratory measure, excluding Asian countries	37	8	31
Adults, no transplant, complete cases for propensity score variables and maximum 1 missing laboratory measure, excluding deaths	43	8	31
Adults, no transplant, complete cases for propensity score variables and maximum 1 missing laboratory measure, excluding patients aged 65+ years	41	7	30
Adults, no transplant, complete cases for propensity score variables and maximum 1 missing laboratory measure, undergoing dialysis at baseline	26	3	16
Adults, no transplant, complete cases for propensity score variables and maximum 1 missing laboratory measure, not undergoing dialysis at baseline	20	5	15
Other groups (adults with prior kidney transplant)	Ravulizumab	Eculizumab	
	ALXN-311	C08-002	C10-004
Adults, with prior transplant, complete cases for propensity score variables and maximum 1 missing laboratory measure	7	6	9

Other groups (children without prior kidney transplant)	Ravulizumab	Eculizumab	
	ALXN-312	C08-002	C10-003
Children, no transplant, complete cases for propensity score variables and maximum 1 missing laboratory measure	12	1	19

Foram usados os dados recolhidos às 26 semanas para a análise de *outcomes*, uma vez que se tratava do *outcome* primário dos estudos. Quando não estava disponível essa observação, foram aceites valores com +/- 56 dias.

Estado de dialise: nos estudos originais um doente era considerado como dialisado na *baseline* se tivesse sido submetido a este tratamento até 5 dias antes da primeira dose de ravulizumab, mas até 56 dias após o início do tratamento com eculizumab.

Para efeitos da análise foram adotadas as seguintes definições para harmonizar as definições deste *outcome* (Tabela 5):

Tabela 5 - Definições de estado de diálise. Comparação Indireta

Table 2. Dialysis status at baseline definitions

Trial	Definition
Ravulizumab (ALXN-311, ALXN-312) and eculizumab (C10-003, C10-004)	Dialysis at baseline was recorded as “yes” for patients who received dialysis within 5 days prior to study drug initiation
Eculizumab (C08-002)	Dialysis at baseline was recorded as “yes” for patients who received dialysis within 7 days prior to study drug initiation

Table 3. Dialysis status at endpoint definitions

Trial	Definition
Ravulizumab (ALXN-311, ALXN-312)	Dialysis at endpoint was recorded as “yes” for patients who received dialysis within 5 days prior to their endpoint measure
Eculizumab (C08-002, C10-003, C10-004)	Dialysis at endpoint was recorded as “yes” for patients who received dialysis within 7 days prior to their endpoint measure

A tabela seguinte define a operacionalização dos *outcomes* utilizados. Apenas foram utilizados valores de creatinina em doentes não dialisados.

Tabela 6 - Operacionalização de *outcomes*. Comparação indireta

Measurement	Definition	
	Improvement/Normalization	Normal range
Creatinine for non-dialysis patients	An improvement (decrease) in serum creatinine of at least 25% from baseline sustained in at least 2 consecutive measures, at least 4 weeks apart. Response to have been achieved at any time during the 26-week period.	74 mmol/L ≤ Observation ≤ 107 mmol/L
LDH levels	LDH levels < 246 U/L sustained in at least 2 consecutive measures, at least 4 weeks apart. Response to have been achieved at any time during the 26-week period.	Observation < 246 U/L
Platelet count	Platelet count ≥ 150 [x10 ⁹ /L] sustained in at least 2 consecutive measures, at least 4 weeks apart. Response to have been achieved at any time during the 26-week period.	Observation ≥ 150 [x10 ⁹ /L]
eGFR	An improvement of ≥ 15 ml/min/1.73m ² in eGFR, from baseline to 26 weeks.	Observation ≥ 90 ml/min/1.73m ²
cTMA response	Criteria met simultaneously for creatinine improvement, LDH normalization and platelet count normalization	

Os doentes adultos com melhoria de 3 pontos na subescala FACIT-F eram considerados como respondedores. Nos doentes pediátricos foi necessária uma melhoria de 4.7 pontos.

Métodos da análise:

Foi utilizada a metodologia de *Stabilized Weights e Propensity Score Weighting* (PSW) para ajustar as diferenças entre grupos. Os doentes tratados com ravulizumab foram considerados como o grupo de tratamento e os tratados com eculizumab como controlo. Foram obtidos por opinião de clínicos os seguintes fatores de prognóstico a ser controlados:

1. Estado de diálise basal
2. TFGe basal
3. Contagem de plaquetas basal
4. LDH basal
5. Pressão arterial sistólica basal

A Pressão Arterial acabou por não ser incluída após a observação que não existiam diferenças significativas entre grupos.

Foi utilizada uma análise de PSW com método de *Inverse Probability of treatment Weighting* como análise de sensibilidade. Foi também realizada uma análise de *Propensity Score Matching* como análise de sensibilidade.

Foram excluídos doentes com dados necessários para a análise em falta.

A morte foi considerada como um *outcome* e doentes que morreram foram incluídos na análise, mesmo que existissem dados em falta.

Foram realizadas várias análises de sensibilidade com restrições aos dados recolhidos ou às subpopulações em análise.

Resultados:

Adultos

As tabelas seguintes resumem as características dos doentes antes e depois da pesagem.

Tabela 7 - Adultos não transplantados - características basais antes da pesagem

		Ecuzumab	Ravulizumab	p-value (95% CI) ^a
Number of patients		39	46	
Trial name	ALXN-311	0 (0%)	46 (100%)	
	ALXN-312	0 (0%)	0 (0%)	
	C08-002	8 (21%)	0 (0%)	
	C10-003	0 (0%)	0 (0%)	
	C10-004	31 (79%)	0 (0%)	
Sex	Female	24 (62%)	31 (67%)	0.574
	Male	15 (38%)	15 (33%)	(-15% to 26%)
Region	Asia	0 (0%)	9 (20%)	0.003
	ex-Asia	39 (100%)	37 (80%)	(8% to 31%)
Baseline CKD stage	1	0 (0%)	0 (0%)	
	2	0 (0%)	3 (7%)	
	3.1	3 (8%)	1 (2%)	
	3.2	4 (10%)	2 (4%)	
	4	6 (15%)	5 (11%)	
	5	26 (67%)	35 (76%)	
Dialysis at baseline	Yes	19 (49%)	26 (57%)	0.473
	No	20 (51%)	20 (43%)	(-13% to 29%)
Age	Mean	35	40	0.070
	Standard Deviation	13	15	(0 to 12)
	Median	31	37	
	Range	50	58	
	N	39	46	
Age 65+	Yes	2 (5%)	5 (11%)	0.337
	No	37 (95%)	41 (89%)	(-6% to 17%)
Height	Mean	170	167	0.194
	Standard Deviation	11	9	(-7 to 2)
	Median	168	166	
	Range	50	38	
	N	39	45	
Weight	Mean	73	74	0.763
	Standard Deviation	18	18	(-7 to 9)
	Median	72	68	
	Range	81	66	
	N	38	45	
BMI	Mean	25.2	26.4	0.371
	Standard Deviation	6.6	5.8	(-2 to 4)
	Median	23.4	25.1	
	Range	28.7	22.7	
	N	38	44	
Creatinine in non-dialysis patients	Mean	348	405	0.503
	Standard Deviation	234	298	(-114 to 229)
	Median	243	295	
	Range	875	956	
	N	20	20	

		Ecuzumab	Ravulizumab	p-value (95% CI) ^a
Platelet count at baseline	Mean	117	121	0.787
	Standard Deviation	62	89	(-28 to 37)
	Median	124	95	
	Range	314	455	
	N	39	46	
LDH levels at baseline	Mean	484	714	0.057
	Standard Deviation	518	586	(-7 to 469)
	Median	323	466	
	Range	3184	3020	
	N	39	46	
eGFR at baseline	Mean	17.4	16.2	0.719
	Standard Deviation	13.2	16	(-7 to 5)
	Median	10	10	
	Range	53.2	76	
	N	39	46	
eGFR at baseline for non-dialysis patients	Mean	24.3	24.3	0.993
	Standard Deviation	15.5	22.1	(-12 to 12)
	Median	23.8	17	
	Range	53.2	76	
	N	20	20	
Systolic blood pressure at baseline	Mean	141	145	0.403
	Standard Deviation	18	17	(-4 to 11)
	Median	142	141	
	Range	85	80	
	N	39	43	
FACIT subscale score at baseline	Mean	23	24	0.901
	Standard Deviation	14	14	(-7 to 7)
	Median	23	24	
	Range	44	47	
	N	28	38	
EQ-5D VAS at baseline	Mean	49	47	0.721
	Standard Deviation	18	29	(-13 to 9)
	Median	50	50	
	Range	71	90	
	N	35	39	
EQ-5D TTO at baseline	Mean	0.67	0.56	0.145
	Standard Deviation	0.3	0.34	(-0.26 to 0.04)
	Median	0.81	0.63	
	Range	0.96	1.02	
	N	35	40	

Key: BMI, Body Mass Index; CKD, Chronic Kidney Disease; LDH, Lactate Dehydrogenase; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate; EQ-5D VAS, EQ-5D Visual Analogue Scale; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

Note: ^aRepresents the 95% CI of the mean difference between treatments for continuous variables, and the 95% CI of the mean difference in proportions for categorical variables. For categorical variables, 95% CI are only presented for binary outcomes and refer to the 95% CI around the difference between treatments for the first listed category (i.e. 'Yes' for dialysis at baseline).

Percentages may not sum to 100% due to rounding.

Tabela 8 - Adultos não transplantados - características basais após pesagem

	Eculizumab	Ravulizumab	p-value (95% CI)*
Number of patients	39	46	
Effective sample size	39.0	46.0	
Trial name	ALXN-311	46 (100%)	
	ALXN-312	0 (0%)	
	C08-002	7.3 (19%)	
	C10-003	0 (0%)	
	C10-004	31.7 (81%)	
Sex	Female	23.6 (61%)	0.678
	Male	15.4 (39%)	(-16% to 25%)
Region	Asia	0 (0%)	0.002
	ex-Asia	39 (100%)	(10% to 35%)
Baseline CKD stage	1	0 (0%)	
	2	0 (0%)	
	3.1	2.4 (6%)	
	3.2	4.1 (11%)	
	4	5.2 (13%)	
	5	27.2 (70%)	
Dialysis at baseline	Yes	20.5 (53%)	0.998
	No	18.5 (47%)	(-21% to 21%)
Age	Mean	34	0.050
	Standard Deviation	13	(0 to 12)
	Median	31	
	Range	50	
	N	39	
Age 65+	Yes	1.5 (4%)	0.255
	No	37.4 (96%)	(-4% to 17%)
Height	Mean	170	0.137
	Standard Deviation	11	(-8 to 1)
	Median	168	
	Range	50	
	N	39	
Weight	Mean	72	0.782
	Standard Deviation	16	(-6 to 8)
	Median	72	
	Range	81	
	N	38	
BMI	Mean	25	0.330
	Standard Deviation	6.2	(-1 to 4)
	Median	23.4	
	Range	28.7	
	N	38	
Creatinine in non-dialysis patients	Mean	348	0.401
	Standard Deviation	231	(-95 to 238)
	Median	278	
	Range	875	
	N	18	

	Eculizumab	Ravulizumab	p-value (95% CI)*
Platelet count at baseline	Mean	118	0.979
	Standard Deviation	65	(-32 to 33)
	Median	125	
	Range	314	
	N	39	
LDH levels at baseline	Mean	534	0.285
	Standard Deviation	549	(-111 to 372)
	Median	435	
	Range	3184	
	N	39	
eGFR at baseline	Mean	16.6	0.996
	Standard Deviation	12.4	(-6 to 6)
	Median	10	
	Range	53.2	
	N	39	
eGFR at baseline for non-dialysis patients	Mean	24	0.996
	Standard Deviation	15	(-12 to 12)
	Median	24.4	
	Range	53.2	
	N	18	
Systolic blood pressure at baseline	Mean	143	0.457
	Standard Deviation	17	(-5 to 10)
	Median	143	
	Range	85	
	N	39	
FACIT subscale score at baseline	Mean	23	0.517
	Standard Deviation	14	(-5 to 9)
	Median	23	
	Range	44	
	N	28	
EQ-5D VAS at baseline	Mean	48	0.779
	Standard Deviation	18	(-10 to 13)
	Median	50	
	Range	71	
	N	35	
EQ-5D TTO at baseline	Mean	0.65	0.359
	Standard Deviation	0.31	(-0.22 to 0.08)
	Median	0.79	
	Range	0.96	
	N	35	

Key: BMI, Body Mass Index; CKD, Chronic Kidney Disease; LDH, Lactate Dehydrogenase; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate; EQ-5D VAS, EQ-5D Visual Analogue Scale; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

Note: *Represents the 95% CI of the mean difference between treatments for continuous variables, and the 95% CI of the mean difference in proportions for categorical variables. For categorical variables, 95% CI are only presented for binary outcomes and refer to the 95% CI around the difference between treatments for the first listed category (i.e. 'Yes' for dialysis at baseline). Percentages may not sum to 100% due to rounding.

Foram incluídos 39 doentes tratados com eculizumab e 46 com ravulizumab. Da análise das características basais salienta-se uma média de idades superior no grupo de eculizumab, mas sem diferenças significativas na proporção >65 anos, e um nível de LDH superior no grupo de ravulizumab. Esta diferença é atenuada após pesagem.

As tabelas seguintes resumem os resultados antes e depois da pesagem.

Tabela 9 - Adultos não transplantados - resultados às 26 semanas antes da pesagem

	Eculizumab	Ravulizumab	p-value (95% CI)*
Number of patients	39	46	
Dialysis at end point	Yes 95% CI No 95% CI	3 (8%) 3%-20% 36 (92%) 80%-97%	10 (23%) 13%-38% 33 (77%) 62%-87%
Died in trial	Yes 95% CI No 95% CI	0 (0%) 0%-9% 39 (100%) 91%-100%	3 (7%) 2%-18% 43 (93%) 82%-98%
CKD stage	0 95% CI 1 95% CI 2 95% CI 3.1 95% CI 3.2 95% CI 4 95% CI 5 95% CI	2 (5%) 1%-17% 3 (8%) 3%-20% 9 (23%) 13%-38% 7 (18%) 9%-33% 9 (23%) 13%-38% 5 (13%) 6%-27% 4 (10%) 4%-24%	0 (0%) 0%-8% 12 (28%) 17%-43% 9 (21%) 11%-35% 2 (5%) 1%-15% 4 (9%) 4%-22% 4 (9%) 4%-22% 12 (28%) 17%-43%
Change in CKD stage	Improved 95% CI Unchanged 95% CI Worsened 95% CI	31 (79%) 64%-89% 8 (21%) 11%-36% 0 (0%) 0%-9%	30 (70%) 55%-81% 11 (26%) 15%-40% 2 (5%) 1%-15%
Creatinine in non-dialysis patients	Mean Standard Deviation Median Range N	152 75 133 265 36	161 244 83 1360 33
Change in creatinine from baseline in non-dialysis patients	Mean Standard Deviation Median Range N	-189 229 -141 875 18	-155 322 -108 1520 17
Improvement in creatinine in non-dialysis patients	Yes 95% CI No 95% CI	15 (83%) 61%-94% 3 (17%) 6%-39%	13 (76%) 53%-90% 4 (24%) 10%-47%
Platelet count	Mean Standard Deviation Median Range N	240 65 218 274 39	245 78 241 336 43
Change in platelet count from baseline	Mean Standard Deviation Median Range N	123 94 108 480 39	120 111 133 464 43
Platelet count normalization	Yes 95% CI No 95% CI	38 (97%) 87%-100% 1 (3%) 0%-13%	40 (93%) 81%-98% 3 (7%) 2%-19%
LDH	Mean Standard Deviation Median Range N	180 37 172 177 39	196 59 180 224 43
Change in LDH from baseline	Mean Standard Deviation Median Range N	-303 522 -133 3167 39	-529 608 -286 3080 43
LDH normalization	Yes 95% CI No 95% CI	37 (95%) 83%-99% 2 (5%) 1%-17%	39 (91%) 78%-96% 4 (9%) 4%-22%
eGFR	Mean Standard Deviation Median Range N	51.7 30.9 47.3 119.7 39	55.1 40 51 117 43
Change in eGFR from baseline	Mean Standard Deviation Median Range N	34.3 27.1 35.6 99.3 39	38.3 36 39 121 43

	Eculizumab	Ravulizumab	p-value (95% CI)*
Improvement in eGFR	Yes 95% CI No 95% CI	25 (64%) 48%-77% 14 (36%) 23%-52%	26 (60%) 46%-74% 17 (40%) 26%-54%
eGFR for non-dialysis patients	Mean Standard Deviation Median Range N	55.1 29.6 50.6 116.6 36	68.7 35.6 74 117 33
Change in eGFR from baseline for non-dialysis patients	Mean Standard Deviation Median Range N	34.1 27.6 32 99.3 18	42.9 32.6 50 99 17
Improvement in eGFR for non-dialysis patients	Yes 95% CI No 95% CI	11 (61%) 39%-80% 7 (39%) 20%-61%	12 (71%) 47%-87% 5 (29%) 13%-53%
Systolic blood pressure	Mean Standard Deviation Median Range N	132 16 130 80 39	128 19 125 93 43
Change in systolic blood pressure from baseline	Mean Standard Deviation Median Range N	-9 24 -8 97 39	-16 24 -12 116 43
FACIT subscale score	Mean Standard Deviation Median Range N	40 12 43 43 29	42 9 44 40 41
Change from baseline in FACIT SS	Mean Standard Deviation Median Range N	17 13 16 47 28	19 16 20 64 37
FACIT SS 3-point improvement from baseline	Yes 95% CI No 95% CI	24 (86%) 69%-94% 4 (14%) 6%-31%	32 (86%) 72%-94% 5 (14%) 6%-28%
EQ-5D VAS	Mean Standard Deviation Median Range N	74 20 80 96 37	79 18 80 65 41
Change from baseline in EQ-5D VAS	Mean Standard Deviation Median Range N	26 21 30 106 35	31 30 28 124 38
10-point improvement in EQ-5D VAS from baseline	Yes 95% CI No 95% CI	30 (86%) 71%-94% 5 (14%) 6%-29%	32 (84%) 70%-93% 6 (16%) 7%-30%
EQ-5D TTO	Mean Standard Deviation Median Range N	0.89 0.14 1 0.53 37	0.88 0.16 0.86 0.73 41
Change from baseline in EQ-5D TTO	Mean Standard Deviation Median Range N	0.22 0.32 0.14 1.21 35	0.33 0.33 0.24 1.2 39
Hematologic normalization	Yes 95% CI No 95% CI	36 (92%) 80%-97% 3 (8%) 3%-20%	37 (86%) 73%-93% 6 (14%) 7%-27%
cTMA response	Yes 95% CI No 95% CI	27 (69%) 54%-81% 12 (31%) 19%-46%	27 (63%) 48%-76% 16 (37%) 24%-52%
Time to cTMA response	Mean Standard Deviation Median Range N	174 168 86 523 39	154 173 59 512 43

Key: BMI, Body Mass Index; CKD, Chronic Kidney Disease; LDH, Lactate Dehydrogenase; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate; EQ-5D VAS, EQ-5D Visual Analogue Scale; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

Note: *Represents the 95% CI of the mean difference between treatments for continuous variables, and the 95% CI of the mean difference in proportions for categorical variables. For categorical variables, 95% CI are only presented for binary outcomes and refer to the 95% CI around the difference between treatments for the first listed category (i.e. 'Yes' for dialysis at end point).

Percentages may not sum to 100% due to rounding.

Tabela 10 - Adultos não transplantados - resultados às 26 semanas após pesagem

	Eculizumab	Ravulizumab	p-value (95% CI)*
Number of patients	39	46	
Effective sample size	39	46	
Dialysis at end point	Yes 95% CI No 95% CI	3.1 (8%) 3%-21% 35.9 (92%) 79%-97%	9.7 (22%) 13%-37% 33.3 (78%) 63%-87%
Died in trial	Yes 95% CI No 95% CI	0 (0%) 0%-9% 39 (100%) 91%-100%	3 (7%) 2%-18% 43 (93%) 82%-98%
CKD stage	0 95% CI 1 95% CI 2 95% CI 3.1 95% CI 3.2 95% CI 4 95% CI 5 95% CI	2.5 (6%) 2%-19% 2.7 (7%) 2%-19% 8 (20%) 11%-35% 8.1 (21%) 11%-36% 8.2 (21%) 11%-36% 5.6 (14%) 7%-29% 3.9 (10%) 4%-23%	0 (0%) 0%-8% 12.3 (29%) 17%-44% 8.7 (20%) 11%-35% 1.9 (4%) 1%-15% 4 (9%) 4%-22% 3.6 (8%) 3%-20% 12.4 (29%) 17%-44%
Change in CKD stage	Improved 95% CI Unchanged 95% CI Worsened 95% CI	31.4 (81%) 66%-90% 7.6 (19%) 10%-34% 0 (0%) 0%-9%	29.7 (69%) 54%-81% 11.1 (26%) 15%-41% 2.2 (5%) 1%-16%
Creatinine in non-dialysis patients	Mean Standard Deviation Median Range N	152 75 133 265 36	179 281 86 1360 33
Change in creatinine from baseline in non-dialysis patients	Mean Standard Deviation Median Range N	-191 224 -141 875 17	-128 333 -104 1520 18
Improvement in creatinine in non-dialysis patients	Yes 95% CI No 95% CI	13.8 (83%) 59%-94% 2.9 (17%) 6%-41%	13.5 (73%) 51%-88% 4.9 (27%) 12%-49%
Platelet count	Mean Standard Deviation Median Range N	244 65 242 274 39	243 81 241 336 43
Change in platelet count from baseline	Mean Standard Deviation Median Range N	126 98 109 480 39	122 110 133 464 43
Platelet count normalization	Yes 95% CI No 95% CI	37.6 (96%) 85%-99% 1.4 (4%) 1%-15%	39.5 (92%) 80%-97% 3.5 (8%) 3%-20%
LDH	Mean Standard Deviation Median Range N	179 35 172 177 39	200 60 186 224 43
Change in LDH from baseline	Mean Standard Deviation Median Range N	-355 553 -228 3167 39	-475 592 -216 3080 43
LDH normalization	Yes 95% CI No 95% CI	36.9 (95%) 83%-98% 2.1 (5%) 2%-17%	38.3 (89%) 76%-95% 4.7 (11%) 5%-24%
eGFR	Mean Standard Deviation Median Range N	51.4 30.8 48.7 119.7 39	55.4 40.8 64 117 43
Change in eGFR from baseline	Mean Standard Deviation Median Range N	34.8 27.4 36.9 99.3 39	38.1 36.3 41 121 43

	Eculizumab	Ravulizumab	p-value (95% CI)*
Improvement in eGFR	Yes 95% CI No 95% CI	24.9 (64%) 48%-77% 14.1 (36%) 23%-52%	25.5 (59%) 44%-73% 17.5 (41%) 27%-56%
eGFR for non-dialysis patients	Mean Standard Deviation Median Range N	55 29.4 52.5 116.6 36	68.5 37.1 74 117 33
Change in eGFR from baseline for non-dialysis patients	Mean Standard Deviation Median Range N	34.4 28.4 35.6 99.3 17	39.7 32.3 50 99 18
Improvement in eGFR for non-dialysis patients	Yes 95% CI No 95% CI	10 (60%) 37%-79% 6.7 (40%) 21%-63%	12.1 (66%) 44%-83% 6.2 (34%) 17%-56%
Systolic blood pressure	Mean Standard Deviation Median Range N	131 16 129 80 39	128 19 125 93 43
Change in systolic blood pressure from baseline	Mean Standard Deviation Median Range N	-11 23 -13 97 39	-17 24 -16 116 43
FACIT subscale score	Mean Standard Deviation Median Range N	40 12 44 43 30	43 9 45 40 40
Change from baseline in FACIT SS	Mean Standard Deviation Median Range N	17 14 16 47 28	18 16 20 64 37
FACIT SS 3-point improvement from baseline	Yes 95% CI No 95% CI	25 (88%) 72%-96% 3.3 (12%) 4%-28%	30.8 (84%) 69%-93% 5.9 (16%) 7%-31%
EQ-5D VAS	Mean Standard Deviation Median Range N	74 20 80 96 37	79 18 80 65 41
Change from baseline in EQ-5D VAS	Mean Standard Deviation Median Range N	26 20 30 106 35	29 31 26 124 38
10-point improvement in EQ-5D VAS from baseline	Yes 95% CI No 95% CI	30.4 (86%) 71%-94% 4.8 (14%) 6%-29%	31.4 (83%) 68%-92% 6.4 (17%) 8%-32%
EQ-5D TTO	Mean Standard Deviation Median Range N	0.89 0.14 1 0.53 37	0.89 0.15 1 0.73 41
Change from baseline in EQ-5D TTO	Mean Standard Deviation Median Range N	0.24 0.33 0.14 1.21 35	0.32 0.34 0.24 1.2 39
Hematologic normalization	Yes 95% CI No 95% CI	35.5 (91%) 78%-97% 3.5 (9%) 3%-22%	35.8 (83%) 68%-92% 7.2 (17%) 8%-31%
cTMA response	Yes 95% CI No 95% CI	27.2 (70%) 54%-82% 11.8 (30%) 18%-46%	26.2 (61%) 46%-74% 16.8 (39%) 26%-54%
Time to cTMA response	Mean Standard Deviation Median Range N	169 167 86 523 39	156 174 70 512 43

Key: BMI, Body Mass Index; CKD, Chronic Kidney Disease; LDH, Lactate Dehydrogenase; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate; EQ-5D VAS, EQ-5D Visual Analogue Scale;

FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

Note: *Represents the 95% CI of the mean difference between treatments for continuous variables, and the 95% CI of the mean difference in proportions for categorical variables. For categorical variables, 95% CI are only presented for binary outcomes and refer to the 95% CI around the difference between treatments for the first listed category (i.e. 'Yes' for dialysis at end point).

Percentages may not sum to 100% due to rounding.

Da análise dos resultados antes da pesagem verifica-se que existem mais doentes em diálise no final do período de estudo (8% - 23%, p=0.054), que ocorreram 3 mortes no grupo de ravulizumab e zero no

grupo de eculizumab. As mortes foram avaliadas pelos investigadores como não associadas ao tratamento.

Ocorreu um agravamento da função renal em 5% no grupo ravulizumab vs. 0% no grupo eculizumab. A normalização hematológica e melhoria da qualidade de vida são semelhantes entre os dois grupos.

Quando analisados os resultados após pesagem verifica-se uma atenuação da diferença entre percentagem de doentes dialisados (8% - 22% p=0.070). Os restantes resultados não se alteram de forma significativa.

Crianças

As tabelas seguintes resumem as características dos doentes antes e depois da pesagem.

Tabela 11 - Crianças não transplantadas - características basais antes da pesagem

	Eculizumab	Ravulizumab	p-value (95% CI) ^a
Number of patients	20	12	
Trial name			
ALXN-311	0 (0%)	0 (0%)	
ALXN-312	0 (0%)	12 (100%)	
C08-002	1 (5%)	0 (0%)	
C10-003	19 (95%)	0 (0%)	
C10-004	0 (0%)	0 (0%)	
Sex			0.465
Female	9 (45%)	7 (58%)	
Male	11 (55%)	5 (42%)	(-22% to 49%)
Region			0.019
Asia	0 (0%)	3 (25%)	
ex-Asia	20 (100%)	9 (75%)	(1% to 49%)
Baseline CKD stage			
1	2 (10%)	0 (0%)	
2	2 (10%)	1 (8%)	
3.1	2 (10%)	1 (8%)	
3.2	3 (15%)	0 (0%)	
4	2 (10%)	5 (42%)	
5	9 (45%)	5 (42%)	
Dialysis at baseline			0.854
Yes	9 (45%)	5 (42%)	
No	11 (55%)	7 (58%)	(-39% to 32%)
Age			0.295
Mean	7	5	
Standard Deviation	6	3	(-5 to 2)
Median	7	4	
Range	17	10	
N	20	12	
Age 65+			1.000
Yes	0 (0%)	0 (0%)	
No	20 (100%)	12 (100%)	(0% to 0%)
Height			0.450
Mean	117	108	
Standard Deviation	37	24	(-30 to 14)
Median	117	108	
Range	120	74	
N	20	12	
Weight			0.166
Mean	28	19	
Standard Deviation	24	9	(-21 to 4)
Median	20	16	
Range	88	27	
N	20	12	
BMI			0.238
Mean	17.4	15.9	
Standard Deviation	4.4	2.6	(-4 to 1)
Median	16.2	15.3	
Range	16.6	8.9	
N	20	12	
Creatinine in non-dialysis patients			0.306
Mean	97	122	
Standard Deviation	40	53	(-27 to 78)
Median	88	133	
Range	118	134	
N	11	7	

	Eculizumab	Ravulizumab	p-value (95% CI) ^a
Platelet count at baseline			0.003
Mean	93	54	
Standard Deviation	40	29	(-64 to -14)
Median	108	51	
Range	126	92	
N	20	12	
LDH levels at baseline			0.101
Mean	1669	2568	
Standard Deviation	1641	1318	(-185 to 1983)
Median	1054	2206	
Range	6882	4213	
N	20	12	
eGFR at baseline			0.223
Mean	35.1	24.2	
Standard Deviation	31.3	18.2	(-29 to 7)
Median	23.1	22	
Range	95.5	59	
N	20	12	
eGFR at baseline for non-dialysis patients			0.072
Mean	55.6	34.3	
Standard Deviation	28.8	18	(-45 to 2)
Median	53.2	27	
Range	82.7	47	
N	11	7	
Systolic blood pressure at baseline			0.048
Mean	120	108	
Standard Deviation	14	17	(-24 to 0)
Median	120	109	
Range	56	54	
N	20	12	
FACIT subscale score at baseline			0.784
Mean	25	27	
Standard Deviation	13	14	(-12 to 16)
Median	20	23	
Range	43	40	
N	12	7	
EQ-5D VAS at baseline			NA
Mean	NA	NA	
Standard Deviation	NA	NA	
Median	NA	NA	
Range	NA	NA	
N	NA	NA	
EQ-5D TTO at baseline			NA
Mean	NA	NA	
Standard Deviation	NA	NA	
Median	NA	NA	
Range	NA	NA	
N	NA	NA	

Key: BMI, Body Mass Index; CKD, Chronic Kidney Disease; LDH, Lactate Dehydrogenase; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate; EQ-5D VAS, EQ-5D Visual Analogue Scale; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

Note: ^aRepresents the 95% CI of the mean difference between treatments for continuous variables, and the 95% CI of the mean difference in proportions for categorical variables. For categorical variables, 95% CI are only presented for binary outcomes and refer to the 95% CI around the difference between treatments for the first listed category (i.e. 'Yes' for dialysis at baseline).

Percentages may not sum to 100% due to rounding. NA indicates insufficient data available.

Tabela 12 - Crianças não transplantadas - características basais após pesagem

		Eculizumab	Ravulizumab	p-value (95% CI)*
Number of patients		20	12	
Effective sample size		21.3	10.7	
Trial name				
	ALXN-311	0 (0%)	0 (0%)	
	ALXN-312	0 (0%)	10.7 (100%)	
	C08-002	0.9 (4%)	0 (0%)	
	C10-003	20.4 (96%)	0 (0%)	
	C10-004	0 (0%)	0 (0%)	
Sex				
	Female	9.9 (47%)	7.1 (66%)	0.291
	Male	11.4 (53%)	3.6 (34%)	(-16% to 55%)
Region				
	Asia	0 (0%)	1.8 (17%)	0.051
	ex-Asia	21.3 (100%)	8.9 (83%)	(-6% to 39%)
Baseline CKD stage				
	1	1.4 (6%)	0 (0%)	
	2	1.5 (7%)	2.7 (25%)	
	3.1	1.6 (8%)	0.6 (5%)	
	3.2	5.8 (27%)	0 (0%)	
	4	3.3 (16%)	3.5 (33%)	
	5	7.7 (36%)	3.9 (36%)	
Dialysis at baseline				
	Yes	7.7 (36%)	3.9 (36%)	0.995
	No	13.6 (64%)	6.8 (64%)	(-35% to 35%)
Age				
	Mean	6	5	0.439
	Standard Deviation	5	3	(-4 to 2)
	Median	7	4	
	Range	17	10	
	N	21	11	
Age 65+				
	Yes	0 (0%)	0 (0%)	1.000
	No	21.3 (100%)	10.7 (100%)	(0% to 0%)
Height				
	Mean	113	106	0.506
	Standard Deviation	34	23	(-28 to 14)
	Median	117	100	
	Range	120	74	
	N	21	11	
Weight				
	Mean	25	19	0.271
	Standard Deviation	21	9	(-17 to 5)
	Median	22	15	
	Range	88	27	
	N	21	11	
BMI				
	Mean	16.8	16.1	0.533
	Standard Deviation	3.8	2.4	(-3 to 2)
	Median	16	15.3	
	Range	16.6	8.9	
	N	21	11	
Creatinine in non-dialysis patients				
	Mean	113	98	0.508
	Standard Deviation	38	53	(-59 to 29)
	Median	131	85	
	Range	118	134	
	N	12	6	

		Eculizumab	Ravulizumab	p-value (95% CI)*
Platelet count at baseline				
	Mean	75	64	0.373
	Standard Deviation	43	26	(-36 to 14)
	Median	70	71	
	Range	126	92	
	N	21	11	
LDH levels at baseline				
	Mean	2663	2007	0.317
	Standard Deviation	2423	1207	(-1972 to 660)
	Median	1806	1819	
	Range	6882	4213	
	N	21	11	
eGFR at baseline				
	Mean	32	31.8	0.984
	Standard Deviation	26.4	24.7	(-19 to 19)
	Median	26.8	25	
	Range	95.5	59	
	N	21	11	
eGFR at baseline for non-dialysis patients				
	Mean	44.5	44.1	0.975
	Standard Deviation	25.9	22.9	(-23 to 22)
	Median	38.5	49	
	Range	82.7	47	
	N	12	6	
Systolic blood pressure at baseline				
	Mean	118	110	0.160
	Standard Deviation	12	16	(-19 to 3)
	Median	116	109	
	Range	56	54	
	N	21	11	
FACIT subscale score at baseline				
	Mean	26	27	0.754
	Standard Deviation	11	12	(-10 to 14)
	Median	29	23	
	Range	43	40	
	N	13	6	
EQ-5D VAS at baseline				
	Mean	NA	NA	NA
	Standard Deviation	NA	NA	
	Median	NA	NA	
	Range	NA	NA	
	N	NA	NA	
EQ-5D TTO at baseline				
	Mean	NA	NA	NA
	Standard Deviation	NA	NA	
	Median	NA	NA	
	Range	NA	NA	
	N	NA	NA	

Key: BMI, Body Mass Index; CKD, Chronic Kidney Disease; LDH, Lactate Dehydrogenase; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate; EQ-5D VAS, EQ-5D Visual Analogue Scale; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

Note: *Represents the 95% CI of the mean difference between treatments for continuous variables, and the 95% CI of the mean difference in proportions for categorical variables. For categorical variables, 95% CI are only presented for binary outcomes and refer to the 95% CI around the difference between treatments for the first listed category (i.e. 'Yes' for dialysis at baseline).

Percentages may not sum to 100% due to rounding. NA indicates insufficient data available.

Foram incluídos 20 doentes tratados com eculizumab e 12 com ravulizumab. Da análise das características basais antes da pesagem verifica-se um pior prognóstico no grupo de ravulizumab com pior função renal, apesar de proporções similares de diálise, plaquetas mais baixas e LDH mais elevado.

Conforme expectável, estas diferenças são atenuadas após pesagem.

As tabelas seguintes resumem os resultados antes e depois da pesagem.

Tabela 13 - Crianças não transplantadas - resultados antes da pesagem

		Eculizumab	Ravulizumab	p-value (95% CI)*
Number of patients		20	12	
Dialysis at end point	Yes	2 (10%)	1 (8%)	0.876
	95% CI	3%-30%	1%-35%	(-22% to 19%)
	No	18 (90%)	11 (92%)	
	95% CI	70%-97%	65%-99%	
Died in trial	Yes	0 (0%)	0 (0%)	1.000
	95% CI	0%-16%	0%-24%	(0% to 0%)
	No	20 (100%)	12 (100%)	
	95% CI	84%-100%	76%-100%	
CKD stage	0	0 (0%)	0 (0%)	
	95% CI	0%-16%	0%-24%	
	1	13 (65%)	8 (67%)	
	95% CI	43%-82%	39%-86%	
	2	4 (20%)	2 (17%)	
	95% CI	8%-42%	5%-45%	
	3.1	0 (0%)	1 (8%)	
	95% CI	0%-16%	1%-35%	
	3.2	1 (5%)	0 (0%)	
	95% CI	1%-24%	0%-24%	
	4	0 (0%)	0 (0%)	
	95% CI	0%-16%	0%-24%	
	5	2 (10%)	1 (8%)	
	95% CI	3%-30%	1%-35%	
Change in CKD stage	Improved	16 (80%)	11 (92%)	0.610
	95% CI	58%-92%	65%-99%	
	Unchanged	3 (15%)	1 (8%)	
	95% CI	5%-36%	1%-35%	
	Worsened	1 (5%)	0 (0%)	
	95% CI	1%-24%	0%-24%	
Creatinine in non-dialysis patients	Mean	42	37	0.515
	Standard Deviation	22	17	(-19 to 10)
	Median	36	30	
	Range	69	53	
	N	18	11	
Change in creatinine from baseline in non-dialysis patients	Mean	-53	-88	0.169
	Standard Deviation	40	53	(-87 to 17)
	Median	-44	-62	
	Range	123	141	
	N	11	7	
Improvement in creatinine in non-dialysis patients	Yes	10 (91%)	7 (100%)	0.412
	95% CI	62%-98%	65%-100%	(-8% to 26%)
	No	1 (9%)	0 (0%)	
	95% CI	2%-38%	0%-35%	
Platelet count	Mean	287	310	0.483
	Standard Deviation	101	76	(-42 to 87)
	Median	268	318	
	Range	416	252	
	N	20	12	
Change in platelet count from baseline	Mean	194	256	0.087
	Standard Deviation	105	89	(-10 to 133)
	Median	192	247	
	Range	401	280	
	N	20	12	
Platelet count normalization	Yes	20 (100%)	12 (100%)	1.000
	95% CI	84%-100%	76%-100%	(0% to 0%)
	No	0 (0%)	0 (0%)	
	95% CI	0%-16%	0%-24%	
LDH	Mean	467	256	0.001
	Standard Deviation	235	63	(-326 to -96)
	Median	426	244	
	Range	985	230	
	N	20	12	
Change in LDH from baseline	Mean	-1202	-2311	0.043
	Standard Deviation	1598	1317	(-2180 to -38)
	Median	-668	-1998	
	Range	6809	4140	
	N	20	12	
LDH normalization	Yes	17 (85%)	11 (92%)	0.581
	95% CI	64%-95%	65%-99%	(-15% to 29%)
	No	3 (15%)	1 (8%)	
	95% CI	5%-36%	1%-35%	
eGFR	Mean	100.4	114.6	0.488
	Standard Deviation	42.5	61.2	(-28 to 56)
	Median	108.4	114	
	Range	154.1	234	
	N	20	12	
Change in eGFR from baseline	Mean	65.3	90.4	0.221
	Standard Deviation	47.1	58.4	(-16 to 67)
	Median	63.6	79.5	
	Range	178.7	222	
	N	20	12	

Key: BMI, Body Mass Index; CKD, Chronic Kidney Disease; LDH, Lactate Dehydrogenase; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate; EQ-5D VAS, EQ-5D Visual Analogue Scale; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

Note: *Represents the 95% CI of the mean difference between treatments for continuous variables, and the 95% CI of the mean difference in proportions for categorical variables. For categorical variables, 95% CI are only presented for binary outcomes and refer to the 95% CI around the difference between treatments for the first listed category (i.e. 'Yes' for dialysis at end point). Percentages may not sum to 100% due to rounding. NA indicates insufficient data available.

Tabela 14 - Crianças não transplantadas - resultados após pesagem

	Eculizumab	Ravulizumab	p-value (95% CI) ^a
Number of patients	20	12	
Effective sample size	21.3	10.7	
Dialysis at end point			0.618 (-17% to 28%)
Yes	1.5 (7%)	1.3 (12%)	
95% CI	2%–26%	3%–42%	
No	19.8 (93%)	9.4 (88%)	
95% CI	74%–98%	58%–97%	
Died in trial			1.000 (0% to 0%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	
95% CI	0%–15%	0%–26%	
No	21.3 (100%)	10.7 (100%)	
95% CI	85%–100%	74%–100%	
CKD stage			
0	0 (0%)	0 (0%)	
95% CI	0%–15%	0%–26%	
1	15.8 (74%)	7.2 (68%)	
95% CI	53%–88%	38%–87%	
2	3.3 (15%)	1 (9%)	
95% CI	6%–36%	2%–39%	
3.1	0 (0%)	1.2 (11%)	
95% CI	0%–15%	2%–40%	
3.2	0.7 (3%)	0 (0%)	
95% CI	0%–21%	0%–26%	
4	0 (0%)	0 (0%)	
95% CI	0%–15%	0%–26%	
5	1.5 (7%)	1.3 (12%)	
95% CI	2%–26%	3%–42%	
Change in CKD stage			0.831
Improved	18.4 (87%)	9.4 (88%)	
95% CI	67%–95%	58%–97%	
Unchanged	2.2 (10%)	1.3 (12%)	
95% CI	3%–30%	3%–42%	
Worsened	0.7 (3%)	0 (0%)	
95% CI	0%–20%	0%–26%	
Creatinine in non-dialysis patients			0.734 (-17 to 12)
Mean	40	38	
Standard Deviation	20	18	
Median	41	30	
Range	69	53	
N	20	9	
Change in creatinine from baseline in non-dialysis patients			0.704 (-34 to 50)
Mean	-72	-64	
Standard Deviation	39	48	
Median	-88	-41	
Range	123	141	
N	12	6	
Improvement in creatinine in non-dialysis patients			0.552 (-7% to 17%)
Yes	11.4 (95%)	6 (100%)	
95% CI	69%–99%	61%–100%	
No	0.6 (5%)	0 (0%)	
95% CI	1%–31%	0%–39%	
Platelet count			0.808 (-53 to 67)
Mean	291	298	
Standard Deviation	93	72	
Median	272	318	
Range	416	252	
N	21	11	
Change in platelet count from baseline			0.578 (-48 to 85)
Mean	215	233	
Standard Deviation	98	83	
Median	220	247	
Range	401	280	
N	21	11	
Platelet count normalization			1.000 (0% to 0%)
Yes	21.3 (100%)	10.7 (100%)	
95% CI	85%–100%	74%–100%	
No	0 (0%)	0 (0%)	
95% CI	0%–15%	0%–26%	
LDH			0.001 (-309 to -91)
Mean	456	256	
Standard Deviation	221	69	
Median	456	240	
Range	985	230	
N	21	11	
Change in LDH from baseline			0.478 (-841 to 1753)
Mean	-2207	-1751	
Standard Deviation	2378	1204	
Median	-1008	-1311	
Range	6809	4140	
N	21	11	
LDH normalization			0.533 (-16% to 34%)
Yes	17.2 (81%)	9.5 (89%)	
95% CI	60%–92%	60%–98%	
No	4.1 (19%)	1.2 (11%)	
95% CI	8%–40%	2%–40%	
eGFR			0.926 (-38 to 41)
Mean	105.5	107.4	
Standard Deviation	39.6	59.3	
Median	108.4	115.5	
Range	154.1	234	
N	21	11	
Change in eGFR from baseline			0.912 (-35 to 38)
Mean	73.5	75.5	
Standard Deviation	44.8	51.3	
Median	69	80	
Range	178.7	222	
N	21	11	

	Eculizumab	Ravulizumab	p-value (95% CI) ^a
Improvement in eGFR			0.858 (-26% to 21%)
Yes	19.1 (90%)	9.4 (88%)	
95% CI	70%–97%	58%–97%	
No	2.2 (10%)	1.3 (12%)	
95% CI	3%–30%	3%–42%	
eGFR for non-dialysis patients			0.628 (-26 to 42)
Mean	112.8	121	
Standard Deviation	30.2	48.8	
Median	113	125	
Range	119.7	199	
N	20	9	
Change in eGFR from baseline for non-dialysis patients			0.555 (-32 to 58)
Mean	70	83.3	
Standard Deviation	41.6	52.1	
Median	66.4	80	
Range	154.6	200	
N	12	6	
Improvement in eGFR for non-dialysis patients			0.552 (-7% to 17%)
Yes	11.4 (95%)	6 (100%)	
95% CI	69%–99%	61%–100%	
No	0.6 (5%)	0 (0%)	
95% CI	1%–31%	0%–39%	
Systolic blood pressure			0.053 (-16 to 0)
Mean	109	102	
Standard Deviation	11	10	
Median	112	102	
Range	41	30	
N	21	11	
Change in systolic blood pressure from baseline			0.997 (-9 to 9)
Mean	-9	-9	
Standard Deviation	12	12	
Median	-8	-10	
Range	43	38	
N	21	11	
FACIT subscale score			0.675 (-5 to 3)
Mean	48	48	
Standard Deviation	6	5	
Median	51	51	
Range	20	11	
N	15	8	
Change from baseline in FACIT SS			0.487 (-17 to 8)
Mean	23	18	
Standard Deviation	11	12	
Median	23	18	
Range	45	40	
N	13	6	
FACIT SS 4.7-point improvement from baseline			0.420 (-6% to 28%)
Yes	11.7 (89%)	5.8 (100%)	
95% CI	63%–97%	60%–100%	
No	1.4 (11%)	0 (0%)	
95% CI	3%–37%	0%–40%	
EQ-5D VAS			NA
Mean	NA	NA	
Standard Deviation	NA	NA	
Median	NA	NA	
Range	NA	NA	
N	NA	NA	
Change from baseline in EQ-5D VAS			NA
Mean	NA	NA	
Standard Deviation	NA	NA	
Median	NA	NA	
Range	NA	NA	
N	NA	NA	
10-point improvement in EQ-5D VAS from baseline			NA
Yes	NA	NA	
95% CI	NA	NA	
No	NA	NA	
95% CI	NA	NA	
EQ-5D TTO			NA
Mean	NA	NA	
Standard Deviation	NA	NA	
Median	NA	NA	
Range	NA	NA	
N	NA	NA	
Change from baseline in EQ-5D TTO			NA
Mean	NA	NA	
Standard Deviation	NA	NA	
Median	NA	NA	
Range	NA	NA	
N	NA	NA	
Hematologic normalization			0.533 (-16% to 34%)
Yes	17.2 (81%)	9.5 (89%)	
95% CI	60%–92%	60%–98%	
No	4.1 (19%)	1.2 (11%)	
95% CI	8%–40%	2%–40%	
cTMA response			0.565 (-22% to 42%)
Yes	14.3 (67%)	8.2 (77%)	
95% CI	46%–83%	47%–93%	
No	7 (33%)	2.5 (23%)	
95% CI	17%–54%	7%–53%	
Time to cTMA response			0.211 (-151 to 34)
Mean	150	91	
Standard Deviation	135	117	
Median	87	42	
Range	393	282	
N	21	11	

Key: BMI, Body Mass Index; CKD, Chronic Kidney Disease; LDH, Lactate Dehydrogenase; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate; EQ-5D VAS, EQ-5D Visual Analogue Scale; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
Note: ^aRepresents the 95% CI of the mean difference between treatments for continuous variables, and the 95% CI of the mean difference in proportions for categorical variables. For categorical variables, 95% CI are only presented for binary outcomes and refer to the 95% CI around the difference between treatments for the first listed category (i.e. 'Yes' for dialysis at end point).
Percentages may not sum to 100% due to rounding. NA indicates insufficient data available.

Os resultados na população pediátrica antes da pesagem não demonstram diferenças significativas. Salienta-se apenas que 1 doente (5%) experienciou agravamento da função renal no grupo de eculizumab vs. 0 no grupo de ravulizumab.

Após pesagem verifica-se que os resultados se mantêm semelhantes nos dois grupos.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de ravulizumab foi depois analisado para cada medida de resultado, não se tendo verificado benefício adicional em relação a eculizumab, relativamente a nenhuma medida de eficácia ou segurança.

Mortalidade 9

Na população adulta ocorreram 3 mortes no grupo de ravulizumab, no entanto a diferença entre os grupos de tratamento não foi estatisticamente significativa. Não ocorreram mortes na população pediátrica.

Qualidade de Vida relacionada com a saúde 8

Em ambos os grupos de adultos tratados ocorreu uma melhoria significativa da qualidade de vida (Melhoria 10pts EQ-5D VAS – eculizumab 30.4 (86%) vs. ravulizumab 31.4 (83%) $P=0.687$). Também na população pediátrica houve melhorias significativas em ambos os grupos (FACIT SS > 4,7 -eculizumab 11.7 (89%) vs. ravulizumab 5.8 (100%) $p=0.420$)

Falência renal 7

Na população adulta tratada com ravulizumab foram registados mais doentes em diálise (eculizumab 3.1 (8%) vs. ravulizumab 9.7 (22%) $p=0.070$), no entanto a diferença não foi estatisticamente significativa. Na população pediátrica não se registaram diferenças significativas (eculizumab 1.5 (7%) vs. ravulizumab 1.3 (12%) $p=0.618$).

Recidiva da doença 6

Não foram submetidos dados sobre este *outcome*.

Evolução da função renal 6

No grupo de adultos tratados com ravulizumab a evolução da função renal foi menos favorável com mais agravamentos (Eculizumab 0 (0%) vs. Ravulizumab 2.2 (5%) $p=0.255$) e menos melhorias (Eculizumab 31.4 (81%) vs. Ravulizumab 29.7 (69%) $P=0.255$). Na população pediátrica houve um doente que agravou no grupo de eculizumab e nenhum no grupo de ravulizumab (Eculizumab 0.7 (3%) vs. Ravulizumab 0 (0%) $p=0.831$). Estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

"Remissão hematológica (normalização de hemoglobina e plaquetas)" 6

A normalização hematológica foi atingida em proporções semelhantes quer no grupo de adultos (Eculizumab 35.5 (91%) vs. Ravulizumab 35.8 (83%) $p=0.294$) quer no grupo pediátrico (Eculizumab 17.2 (81%) vs. Ravulizumab 9.5 (89%) $p=0.533$).

Mortalidade relacionada com tratamento 9

Não ocorreram mortes consideradas como relacionadas com o tratamento.

Eventos adversos Grau 3 e 4 8

Não foram disponibilizados dados comparativos para este *outcome*.

Eventos adversos de especial interesse (infecção meningocócica) 7

Não foram disponibilizados dados comparativos para este *outcome*.

Descontinuação por toxicidade 7

Não foram disponibilizados dados comparativos para este *outcome*.

Eventos adversos 6

Não foram disponibilizados dados comparativos para este *outcome*.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante, uma comparação indireta que incluía sobretudo doentes adultos não transplantados. Nenhum destes tinha sido previamente tratado com eculizumab. O pequeno número de doentes incluído na comparação só permitiu o ajuste da análise para um número muito limitado de características. Os estudos selecionados eram todos estudos pequenos e de braço único.

Adicionalmente, todos os estudos incluídos na comparação indireta pertenciam à mesma empresa, não tendo sido apresentada uma revisão sistemática da literatura para identificação de estudos adicionais, nem um resumo dos estudos incluídos ou a avaliação da sua qualidade.

A qualidade global da evidência foi classificada como muito baixa.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Ravulizumab (Ultomiris) na indicação para o tratamento de *“doentes com um peso corporal igual ou superior a 10 kg com SHUa, que não receberam tratamento prévio com um inibidor do complemento ou que receberam eculizumab durante, pelo menos, 3 meses e que apresentam evidência de resposta ao eculizumab”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de Ravulizumab numa única população (doentes com um peso corporal igual ou superior a 10 kg com SHUa, que não receberam tratamento prévio com um inibidor do complemento ou que receberam eculizumab durante, pelo menos, 3 meses e que apresentam evidência de resposta ao eculizumab), em que a intervenção era Ravulizumab, e o comparador era Eculizumab.

Considerou-se que o único estudo submetido relevante para a presente era uma comparação indireta de eculizumab e ravulizumab. O objetivo desta comparação indireta era avaliar a eficácia e segurança comparativas de ravulizumab e eculizumab no tratamento de SHUa utilizando os doentes incluídos nos estudos de registo de ambos os fármacos. No entanto, não foi possível demonstrar benefício adicional de ravulizumab em relação a eculizumab, relativamente a nenhuma medida de eficácia ou segurança.

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. A comparação indireta submetida incluiu sobretudo doentes adultos não transplantados. Nenhum destes tinha sido previamente tratado com eculizumab. O pequeno número de doentes incluído na comparação só permitiu o ajuste da análise para um número muito limitado de características. Os estudos selecionados eram todos estudos pequenos e de braço único. Todos os estudos incluídos na comparação indireta pertenciam à mesma empresa, não tendo sido apresentada uma revisão sistemática da literatura para identificação de estudos adicionais, nem um resumo dos estudos incluídos ou a avaliação da sua qualidade.

Apesar das limitações da evidência apresentada, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomendou o seu *financiamento*, ao abrigo do art.º 25º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face ao comparador definido.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado Ravulizumab (Ultomiris) na indicação *“doentes com um peso corporal igual ou superior a 10 kg com SHUa, que não receberam tratamento prévio com um inibidor do complemento ou que receberam eculizumab durante, pelo menos, 3 meses e que apresentam evidência de resposta ao eculizumab”*.

Considerou-se que a comparação indireta submetida não era informativa para a tomada de decisão sobre o valor terapêutico adicional do medicamento em avaliação Ravulizumab, face ao comparador Eculizumab.

No entanto, constatou-se efeito o benéfico do fármaco *per si*, pelo que se recomendou o seu *financiamento*, ao abrigo do art.º 25º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face ao comparador definido.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- uma comparação indireta de eculizumab e ravulizumab que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança comparativas de ravulizumab e eculizumab no tratamento de SHUa utilizando os doentes incluídos nos estudos de registo de ambos os fármacos. No entanto, não foi possível demonstrar benefício adicional de ravulizumab em relação a eculizumab, relativamente a nenhuma medida de eficácia ou segurança.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativas terapêutica considerada na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, concluiu-se que o custo da terapêutica com Ultomiris (Ravulizumab) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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

11. Conclusões

O medicamento Ultomiris (Ravulizumab) foi submetido a avaliação prévia na indicação terapêutica *“doentes com um peso corporal igual ou superior a 10 kg com SHUa, que não receberam tratamento prévio com um inibidor do complemento ou que receberam eculizumab durante, pelo menos, 3 meses e que apresentam evidência de resposta ao eculizumab”* e considerado equivalente face ao comparador eculizumab.

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

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

12. Referências bibliográficas

1. ALXN1210-aHUS-311, single arm study of alxn1210 in complement Inhibitor treatment-naive adult and adolescent patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (AHUS)
2. ALXN1210-aHUS-312, A phase 3, open-label, multicenter study of alxn1210 in children and adolescents with atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS)
3. Indirect comparison of eculizumab and ravulizumab using propensity scoring; Hatswell 2020