



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/162681/2023
EMA/H/C/004954

Ultomiris (*ravulizumab*)

Přehled pro přípravek Ultomiris a proč byl přípravek registrován v EU

Co je přípravek Ultomiris a k čemu se používá?

Ultomiris je léčivý přípravek, který se používá k léčbě:

- dospělých a dětí s tělesnou hmotností nejméně 10 kg s paroxysmální noční hemoglobinurií, což je onemocnění, při kterém imunitní systém napadá a poškozuje červené krvinky, což vede k anémii (nízkému počtu červenýchrvinek), trombóze (krevním sraženinám v krevních cévách), pancytopenii (nízkému počtu krvínek) a tmavé moči,
- dospělých a dětí s tělesnou hmotností nejméně 10 kg s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem, což je onemocnění, při kterém imunitní systém způsobuje poškození vedoucí k anémii, trombocytopenii (snížení počtu krevních destiček, což jsou složky krve, které napomáhají jejímu srážení) a selhání ledvin,
- dospělých s generalizovanou myasthenia gravis, což je onemocnění, při kterém imunitní systém napadá a poškozuje receptory ve spojích mezi nervy a svalovými buňkami, což způsobuje svalovou slabost a únavu,
- dospělých s neuromyelitis optica a poruchami jejího širšího spektra, což jsou zánětlivé poruchy postihující zejména optický nerv (který propojuje oko a mozek) a míchu. To vede k poruše zraku, ztrátě citlivosti, ztrátě kontroly nad močovým měchýřem, slabosti a ztrátě hybnosti rukou a nohou.

V případě paroxysmální noční hemoglobinurie se přípravek Ultomiris používá u pacientů, kteří vykazují příznaky svědčící o vysoké aktivitě onemocnění, nebo u pacientů, kteří byli nejméně po dobu 6 posledních měsíců léčeni ekulizumabem (jiným léčivem k léčbě paroxysmální noční hemoglobinurie a atypického hemolyticko-uremického syndromu) a u nichž byla léčba prokazatelně účinná.

V případě atypického hemolyticko-uremického syndromu se přípravek Ultomiris používá u pacientů, kteří buď doposud nebyli léčeni inhibitory komplementu (např. ekulizumabem), nebo jim byl podáván ekulizumab nejméně po dobu 3 měsíců a léčba u nich byla prokazatelně účinná.

V případě generalizované myasthenia gravis se přípravek Ultomiris podává spolu s dalšími léčivými přípravky pacientům, jejichž imunitní systém vytváří specifickou protilátku (typ bílkoviny) proti cíli nacházejícímu se na svalových buňkách, zvanému acetylcholinový receptor.

V případě neuromyelitis optica a poruch jejího širšího spektra se přípravek Ultomiris používá u pacientů, kteří mají protilátky proti bílkovině zvané akvaporin-4 (AQP4).

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Přípravek Ultomiris obsahuje léčivou látku ravulizumab.

Jak se přípravek Ultomiris používá?

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Musí být podáván pod vedením a dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s poruchami ledvin a poruchami ovlivňujícími nervovou soustavu nebo krev.

Přípravek Ultomiris se podává ve formě infuze (kapání) do žíly; při léčbě paroxysmální noční hemoglobinurie a atypického hemolyticko-uremického syndromu lze přípravek Ultomiris podávat také formou injekce pod kůži.

V případě paroxysmální noční hemoglobinurie, generalizované myasthenia gravis a neuromyelitis optica a poruch jejího širšího spektra je léčba celoživotní. V případě atypického hemolyticko-uremického syndromu se přípravek podává po dobu nejméně 6 měsíců, lékař však u každého pacienta individuálně zváží délku léčby. Během infuze a ještě nejméně jednu hodinu po ní se u pacientů sledují případné reakce. V případě jakékoli reakce související s infuzí může lékař infuzi zpomalit nebo ukončit.

Více informací o používání přípravku Ultomiris naleznete v příbalové informaci nebo se obraťte na svého lékaře či lékárníka.

Jak přípravek Ultomiris působí?

Léčivá látka v přípravku Ultomiris, ravulizumab, je monoklonální protilátka (typ bílkoviny), která byla vyvinuta tak, aby se navázala na protein komplementu C5, který je součástí obranného systému organismu zvaného „komplementární systém“.

V případě paroxysmální noční hemoglobinurie, atypického hemolyticko-uremického syndromu, generalizované myasthenia gravis a neuromyelitis optica a poruch jejího širšího spektra jsou proteiny komplementu nadměrně aktivní, což způsobuje ničení červených krvinek u paroxysmální noční hemoglobinurie, tvorbu krevních sraženin v malých krevních cévách po celém těle (trombotickou mikroangiopatii) u atypického hemolyticko-uremického syndromu, poškození receptorů ve spojích mezi nervy a svaly vedoucí ke svalové slabosti u generalizované myasthenia gravis a poškození nervových buněk u pacientů s neuromyelitis optica a poruchami jejího širšího spektra. Blokováním proteinu komplementu C5 zabraňuje přípravek Ultomiris imunitnímu systému v poškozování buněk, čímž pomáhá kontrolovat příznaky těchto onemocnění.

Jaké přínosy přípravku Ultomiris byly prokázány v průběhu studií?

Paroxysmální noční hemoglobinurie

Ve dvou studiích u dospělých bylo prokázáno, že přípravek Ultomiris je stejně účinný jako ekulizumab, pokud jde o omezení rozpadu červených krvinek a vyhnutí se nutnosti krevních transfuzí u pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií.

V první studii byl 246 pacientům s paroxysmální noční hemoglobinurií, kteří dosud nebyli léčeni inhibitory komplementu, např. ekulizumabem, podáván buď přípravek Ultomiris, nebo ekulizumab. Po 6 měsících léčby byly u obou skupin zaznamenány podobné přínosy, přičemž u dvou třetin či více pacientů (74 % pacientů užívajících přípravek Ultomiris a 66 % pacientů léčených ekulizumabem) nebyla nutná transfuze červených krvinek. Přibližně u poloviny pacientů v obou skupinách bylo navíc dosaženo normální hladiny enzymu LDH v krvi.

Ve druhé studii u 195 pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií, kteří nevykazovali příznaky po dobu nejméně 6 měsíců léčby ekulizumabem, pacienti buď pokračovali v léčbě ekulizumabem, nebo

byli převedeni na přípravek Ultomiris. Změna hladiny enzymu LDH v krvi po 6 měsících léčby byla u obou skupin podobná. Po tuto dobu navíc u žádného z pacientů léčených přípravkem Ultomiris nedošlo ke vzplanutí příznaků, zatímco ve skupině, která pokračovala v léčbě ekulizumabem, bylo vzplanutí příznaků zaznamenáno u 5 pacientů.

Třetí probíhající studie prokázala u 13 pacientů ve věku od 9 do 17 let, kteří buď dosud nebyli léčeni inhibítorem komplementu, nebo jejichž stav byl při léčbě ekulizumabem stabilní, srovnatelné přínosy přípravku Ultomiris. Po 6 měsících léčby vykazovali normální hladiny enzymu LDH 3 z 5 dosud neléčených pacientů a 4 z 8 pacientů léčených ekulizumabem. Navíc 3 z 5 dosud neléčených pacientů a všech 8 dříve léčených pacientů nepotřebovalo v průběhu léčby krevní transfuze. Společnost rovněž předložila podpůrné údaje, které prokazují, že způsob působení léčivého přípravku a jeho distribuce v těle je u dětí podobný jakou u dospělých.

Další studie, do které bylo zařazeno 128 pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií, prokázala, že podávání přípravku Ultomiris formou injekce pod kůži je stejně účinné jako jeho podávání ve formě infuze.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom

Přípravek Ultomiris byl účinný při zmírňování příznaků atypického hemolyticko-uremického syndromu ve dvou hlavních studiích. Tyto studie zkoumaly počet pacientů, kteří po 6 měsících léčby dosáhli „úplné odpovědi z hlediska trombotické mikroangiopatie“, tj. vykazovali hladiny krevních destiček a enzymu LDH v normálním rozmezí a minimálně 25% zlepšení, pokud jde o hladinu kreatininu v séru (ukazatel funkce ledvin).

V první studii bylo úplné odpovědi z hlediska trombotické mikroangiopatie dosaženo u 30 z 56 (54 %) dospělých a dospívajících s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem, kteří dosud nebyli léčeni inhibítorem komplementu. Druhá studie zahrnovala děti a dospívající, kteří buď nebyli dosud léčeni inhibítorem komplementu, nebo kterým byl podáván ekulizumab. V této studii bylo úplné odpovědi z hlediska trombotické mikroangiopatie dosaženo u 14 z 18 (78 %) pacientů. K prokázání účinnosti přípravku Ultomiris u dětí s tělesnou hmotností do 10 kg nebyl u dětí mladších 2 let k dispozici dostatek údajů.

Generalizovaná myasthenia gravis

Přípravek Ultomiris byl porovnáván s placebem (neúčinným přípravkem) v jedné hlavní studii, do které bylo zařazeno 175 dospělých pacientů, kteří vykazovali příznaky navzdory standardní léčbě svého onemocnění. Léčba přípravkem Ultomiris zmírnila příznaky pacientů a zvýšila jejich schopnost vykonávat každodenní činnosti na základě standardního systému hodnocení zvaného MG-ADL, který měří dopad onemocnění na každodenní činnosti pacientů. Jedná se o škálu od 0 do 24 bodů, přičemž vyšší skóre poukazuje na závažnější příznaky. Po 26 týdnech vedl přípravek Ultomiris ke snížení skóre MG-ADL o 3,1 bodu, zatímco placebo vedlo ke snížení o 1,4 bodu.

Neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra

Jedna (probíhající) studie, do níž bylo zařazeno 58 dospělých s neuromyelitis optica a poruchami jejího širšího spektra, kteří měli protilátky proti AQP4, prokázala, že přípravek Ultomiris byl účinný při prodlužování doby mezi recidivou (opětovným vzplanutím) příznaků onemocnění. Během první fáze studie, která probíhala po dobu 50 týdnů až 2,5 roku (v závislosti na tom, kdy se pacient poprvé zapojil do studie), nedošlo u pacientů, kterým byl podáván přípravek Ultomiris, k žádnému vzplanutí příznaků.

Jaká rizika jsou spojena s přípravkem Ultomiris?

Úplný seznam nežádoucích účinků a omezení přípravku Ultomiris je uveden v příbalové informaci.

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku Ultomiris (které mohou postihnout více než 1 osobu z 10) jsou průjem, nazofaryngitida (zánět nosohltanu), infekce horních cest dýchacích (infekce nosu a hrdla) a bolest hlavy. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je meningokoková infekce, což je bakteriální infekce způsobená bakterií *Neisseria meningitidis*, která může způsobit meningitidu a otravu krve.

Vzhledem k tomu, že pacienti léčení přípravkem Ultomiris jsou náchylnější k infekcím, včetně závažného meningokokového onemocnění, přípravek Ultomiris nesmějí užívat pacienti s meningokokovou infekcí. Nesmí se používat ani u pacientů, kteří proti této infekci nebyli očkovaní, pokud neužívají vhodná antibiotika ke snížení rizika infekce. Po očkování musí pacienti antibiotika užívat po dobu 2 týdnů.

Na základě čeho byl přípravek Ultomiris registrován v EU?

Přípravek Ultomiris je stejně účinný jako ekulizumab v rámci léčby pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií, omezení rozpadu červených krvinek a vyhnutí se nutnosti podávání krevních transfuzí. Přestože u pacientů s tělesnou hmotností do 30 kg nebyl k dispozici dostatek údajů, očekávalo se, že přínosy u nich budou podobné. Při dávkování u pacientů s tělesnou hmotností do 10 kg lze vycházet z dávkování v případě atypického hemolyticko-uremického syndromu a dalších důkazů z jiných studií.

Pokud jde o atypický hemolyticko-uremický syndrom, přípravek Ultomiris nebyl porovnáván s ekulizumabem. Evropská agentura pro léčivé přípravky nicméně na základě poskytnutých údajů dospěla k závěru, že přínosy jsou u dospělých a dětí s tělesnou hmotností do 10 kg klinicky významné. Agentura rovněž konstatovala, že přípravek Ultomiris má pohodlnější režim dávkování než ekulizumab (infuze se podává jednou za 8 týdnů místo jednou za 2 týdny). Pokud jde o bezpečnost přípravku Ultomiris, má podobné nežádoucí účinky jako ekulizumab.

Pokud jde o generalizovanou myasthenia gravis, přípravek Ultomiris byl v rámci kontroly příznaků onemocnění účinnější než placebo, a to na základě výsledků studií, které posuzovaly hodnocení vlivu onemocnění na schopnost vykonávat každodenní činnosti prováděné jak pacienty, tak lékaři. Agentura rovněž dospěla k závěru, že u pacientů léčených přípravkem Ultomiris je ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo, méně pravděpodobné, že u nich dojde ke zhoršení onemocnění a bude nutná hospitalizace nebo léčba záchrannými léčivými přípravky. Co se týče bezpečnosti, při použití přípravku Ultomiris k léčbě pacientů s generalizovanou myasthenia gravis nebyly zjištěny žádné nové nežádoucí účinky.

U neuromyelitis optica a poruch jejího širšího spektra bylo prokázáno, že přípravek Ultomiris je účinný při prodlužování doby mezi opětovnými vzplanutími onemocnění, přičemž nežádoucí účinky byly podobné nežádoucím účinkům pozorovaným při použití léčivého přípravku k léčbě ostatních onemocnění.

Agentura proto rozhodla, že přínosy přípravku Ultomiris převyšují jeho rizika, a může tak být registrován k použití v EU.

Jaká opatření jsou uplatňována k zajištění bezpečného a účinného používání přípravku Ultomiris?

Společnost, která přípravek Ultomiris dodává na trh, zajistí, aby tento přípravek byl dostupný pacientům až poté, co zdravotničtí pracovníci písemně prohlásí, že pacienti byli očkovaní nebo podstupují léčbu antibiotiky, aby se zabránilo meningokokovému onemocnění. Společnost také

předepisujícím lékařům a pacientům poskytne informace o bezpečnosti tohoto přípravku a zašle předepisujícím lékařům a lékárníkům upozornění, aby u pacientů užívajících přípravek Ultomiris zkontrolovali, zda je není třeba přeočkovat. Pacienti také obdrží speciální informační kartu s vysvětlením příznaků meningokokové infekce a s pokynem, aby okamžitě vyhledali lékaře, pokud se u nich tyto příznaky objeví.

Do souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace byla rovněž zahrnuta doporučení a opatření pro bezpečné a účinné používání přípravku Ultomiris, která by měla být dodržována zdravotnickými pracovníky i pacienty.

Jako u všech léčivých přípravků jsou údaje o používání přípravku Ultomiris průběžně sledovány. Nežádoucí účinky nahlášené v souvislosti s přípravkem Ultomiris jsou pečlivě hodnoceny a jsou učiněna veškerá nezbytná opatření, aby bylo chráněno zdraví pacientů.

Další informace o přípravku Ultomiris

Přípravku Ultomiris bylo uděleno rozhodnutí o registraci platné v celé EU dne 2. července 2019.

Další informace o přípravku Ultomiris jsou k dispozici na internetových stránkách agentury na adrese ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ultomiris.

Tento přehled byl naposledy aktualizován v 06-2023.