



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Ultomiris (*ravulizumab*)

En oversigt over Ultomiris, og hvorfor det er godkendt i EU

Hvad er Ultomiris, og hvad anvendes det til?

Ultomiris er et lægemiddel, der anvendes til behandling af:

- voksne og børn, der vejer mindst 10 kg, og som har paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (PNH), en sygdom, hvor immunforsvaret angriber og beskadiger de røde blodlegemer, hvilket medfører anæmi (lavt antal røde blodlegemer), trombose (blodpropper i blodkarrene), pancytopeni (lavt antal blodlegemer) og mørk urin
- voksne og børn, der vejer mindst 10 kg, og som har atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS), en sygdom, hvor immunforsvaret forårsager skader, der fører til anæmi, trombocytopeni (et fald i antallet af blodplader, der er komponenter, som hjælper blodet med at størkne) og nyresvigt
- voksne med generaliseret myasthenia gravis (gMG), en sygdom, hvor immunforsvaret angriber og beskadiger receptorer i overgangen mellem nerver og muskelceller, hvilket medfører muskelsvaghed og træthed
- voksne med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser (NMOSD), betændelsestilstande, der hovedsagelig rammer den optiske nerve (som forbinder øjet med hjernen) og rygmærken. Dette medfører synstab, følelsetab, tab af blærekontrol, svaghed og lammelse i armene og benene.

Ved PNH anvendes Ultomiris hos patienter med symptomer på høj sygdomsaktivitet, som i mindst 6 måneder er blevet behandlet med eculizumab (et andet lægemiddel mod PNH og aHUS), og hos hvem behandlingens virkning er dokumenteret.

Ved aHUS anvendes Ultomiris hos patienter, som enten ikke tidligere har fået komplementhæmmere (såsom eculizumab), eller som har fået eculizumab i mindst 3 måneder, hvor behandlingens virkning er dokumenteret.

Ved gMG gives Ultomiris sammen med andre lægemidler til patienter, hvis immunforsvar producerer et specifikt antistof (en type protein) mod et mål, der findes på muskelceller, kaldet acetylcholinreceptor.

Ved NMOSD anvendes Ultomiris hos patienter, der har antistoffer mod et protein kaldet aquaporin 4 (AQP4).

Ultomiris indeholder det aktive stof ravulizumab.

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



Hvordan anvendes Ultomiris?

Lægemidlet fås kun på recept og skal indgives under vejledning og opsyn af en læge, der har erfaring med behandling af patienter med nyresygdomme og sygdomme, der påvirker nervesystemet eller blodet.

Ultomiris gives som en infusion (drop) i en vene. Ved PHN og aHUS kan Ultomiris også gives som en injektion under huden.

Ved PNH, gMG og NMOSD er behandlingen livslang. Ved aHUS gives lægemidlet i mindst 6 måneder, men lægen vil overveje behandlingsvarigheden for hver enkelt patient. Patienterne overvåges for eventuelle reaktioner under infusionen og i mindst en time bagefter. I tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner kan lægen nedsætte infusionshastigheden eller stoppe infusionen.

Hvis du ønsker mere information om anvendelsen af Ultomiris, kan du læse indlægssedlen eller kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvordan virker Ultomiris?

Det aktive stof i Ultomiris, ravulizumab, er et monoklonalt antistof (en type protein), der er beregnet til at binde sig til komplementproteinet C5, som er en del af immunforsvaret, der kaldes "komplementsystemet".

Ved PNH, aHUS, gMG og NMOSD er komplementproteinerne overaktive, hvilket forårsager ødelæggelse af røde blodlegemer ved PNH, dannelse af blodpropper i små blodkar i hele kroppen (trombotisk mikroangiopati) ved aHUS, beskadigelse af receptorerne ved forbindelsen mellem nerver og muskler, hvilket resulterer i muskelsvaghed ved gMG, og de skader på nervecellerne, der ses hos patienter med NMOSD. Ved at blokere komplementproteinet C5 forhindrer Ultomiris immunforsvaret i at beskadige celler og hjælper derved med at kontrollere symptomerne på disse sygdomme.

Hvilke fordele viser studierne, at der er ved Ultomiris?

Paroksysatisk nokturn hæmoglobinuri

Det blev i to studier blandt voksne påvist, at Ultomiris var lige så egnet som eculizumab til at reducere nedbrydningen af røde blodlegemer og undgå, at der blev behov for transfusion hos patienter med PNH.

I det første studie fik 246 patienter med PNH, som ikke tidligere var blevet behandlet med en komplementhæmmer som f.eks. eculizumab, enten Ultomiris eller eculizumab. Efter seks måneders behandling sås der ensartede fordele i begge grupper, hvor to tredjedele eller flere af patienterne (74 % ved Ultomiris og 66 % ved eculizumab) ikke havde brug for transfusion af røde blodlegemer. Endvidere havde ca. halvdelen af patienterne i begge grupper opnået et normalt niveau af enzymet LDH i blodet.

I det andet studie, der omfattede 195 patienter med PNH, som ikke havde symptomer efter mindst seks måneders behandling med eculizumab, fortsatte patienterne enten behandlingen med eculizumab eller skiftede til Ultomiris. Ændringen af LDH i blodet efter seks måneders behandling var ensartet i de to grupper. Endvidere havde ingen af de patienter, der blev behandlet med Ultomiris, opblussende symptomer i denne periode sammenholdt med 5 af dem, der fortsatte med eculizumab.

Et tredje igangværende studie viste tilsvarende fordele ved Ultomiris hos 13 patienter mellem 9 og 17 år, som enten ikke tidligere var blevet behandlet med en komplementhæmmer, eller som var stabile i behandling med eculizumab. Efter 6 måneders behandling opnåede 3 ud af 5 patienter, som ikke

tidligere havde været i behandling, og 4 ud af 8 patienter, der tidligere havde fået eculizumab, normale LDH-niveauer. Desuden behøvede 3 af de 5 ikke tidligere behandlede patienter og alle 8 tidligere behandlede patienter ikke blodtransfusioner under behandlingen. Virksomheden fremlagde desuden supplerende data til påvisning af, at lægemidlet virker og fordeles i kroppen på tilsvarende måde hos børn og voksne.

Et yderligere studie blandt 128 patienter med PNH viste, at Ultomiris givet ved injektion under huden er lige så effektivt, som når lægemidlet gives ved infusion.

Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom

Ultomiris var egnet til at lindre symptomerne på aHUS i to hovedstudier. I studierne så man på antallet af patienter, der opnåede en "komplet trombotisk mikroangiopatirespons" (TMA-respons), dvs. patienter med blodplade- og LDH-niveauer inden for normalområdet og en forbedring på mindst 25 % i serumkreatinin (en markør for nyrefunktionen) i løbet af 6 måneders behandling.

I det første studie opnåede 30 ud af 56 voksne og unge (54 %) med aHUS, som ikke tidligere var blevet behandlet med en komplementhæmmer, komplet TMA-respons. Det andet studie omfattede børn og unge, der enten ikke tidligere var blevet behandlet med en komplementhæmmer, eller som havde fået eculizumab. I dette studie opnåede 14 ud af 18 patienter (78 %) komplet TMA-respons. Der forelå ikke tilstrækkelige data om børn under 2 år til at påvise virkningen af Ultomiris hos børn på under 10 kg.

Generaliseret myasthenia gravis

Ultomiris blev sammenlignet med placebo (en uvirksom behandling) i ét hovedstudie blandt 175 voksne patienter, som havde symptomer, selv om de fik standardbehandling for deres sygdom. Behandling med Ultomiris forbedrede patienternes symptomer og deres evne til at udføre daglige aktiviteter på grundlag af et standardscoresystem kaldet MG-ADL, der måler sygdommens indvirkning på patienternes daglige aktiviteter. Skalaen går fra 0 til 24, hvor højere scoreværdier viser sværere symptomer. Efter 26 uger medførte Ultomiris et fald på 3,1 point i MG-ADL-scoren, mens placebo medførte et fald på 1,4 point.

Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser

Et (igangværende) studie blandt 58 voksne med NMOSD, som havde AQP4-antistoffer, viste, at Ultomiris var egnet til at forlænge tidsrummet mellem tilbagefald (opblussen af NMOSD-symptomer). I den første fase af studiet, som varede mellem 50 uger og 2,5 år (afhængigt af hvornår en patient indgik i studiet), var der ingen opblussen af symptomer hos patienter, der fik Ultomiris.

Hvilke risici er der forbundet med Ultomiris?

Den fuldstændige liste over bivirkninger og begrænsninger ved Ultomiris fremgår af indlægssedlen.

De mest almindelige bivirkninger ved Ultomiris (som kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer) er diarré, nasofaryngitis (betændelse i næse og hals), infektioner i de øvre luftveje (infektioner i næse og hals) og hovedpine. Den alvorligste bivirkning er meningokokinfektion, som er en bakterieinfektion forårsaget af *Neisseria meningitidis*, der kan forårsage meningitis og blodforgiftning.

Da patienter, der behandles med Ultomiris, er mere modtagelige for infektioner, herunder svær meningokoksygdom, må Ultomiris ikke anvendes hos patienter med meningokokinfektion. Det må ikke anvendes hos patienter, der ikke er vaccineret mod denne infektion, medmindre de tager passende antibiotika for at mindske risikoen for infektion. Patienter skal tage antibiotika i 2 uger, efter de er vaccineret.

Hvorfor er Ultomiris godkendt i EU?

Ultomiris er lige så egnet som eculizumab til at behandle patienter med PNH, reducere nedbrydningen af røde blodlegemer og undgå behovet for transfusion. Selv om der ikke forelå data for patienter på under 30 kg, forventedes der at være lignede fordele hos disse patienter. Doseringen hos patienter, der vejer mindst 10 kg, kunne baseres på aHUS-doseringen og yderligere evidens fra andre studier.

I forbindelse med aHUS blev Ultomiris ikke sammenlignet med eculizumab, men Det Europæiske Lægemiddelagentur konkluderede på grundlag af de forelagte data, at fordelene hos voksne og børn, der vejer mindst 10 kg, var klinisk signifikante. Agenturet bemærkede også, at Ultomiris har en mere bekvem behandlingsplan end eculizumab (med én infusion hver 8. uge i stedet for hver 2. uge). Med hensyn til sikkerheden svarer bivirkningerne ved Ultomiris til bivirkningerne ved eculizumab.

Ved gMG var Ultomiris mere egnet end placebo til at regulere symptomerne på sygdommen. Dette var baseret på resultaterne af studier, hvor både patienternes og lægernes vurdering af behandlingen blev målt i forhold til sygdommens påvirkning af evnen til at udføre daglige aktiviteter. Agenturet konkluderede også, at der hos patienter behandlet med Ultomiris var mindre sandsynlighed for enten sygdomsforværring og behov for hospitalsindlæggelse eller behandling med redningsmedicin end hos dem, der blev behandlet med placebo. Hvad sikkerheden angår, blev der ikke konstateret nye bivirkninger, når Ultomiris blev anvendt til behandling af patienter med gMG.

Ved NMOSD blev det påvist, at Ultomiris var egnet til at forlænge tidsrummet mellem tilbagefald. Bivirkningerne lignede dem, der blev observeret ved andre anvendelser af lægemidlet.

Agenturet konkluderede derfor, at fordelene ved Ultomiris opvejer risiciene, og at det kan godkendes til anvendelse i EU.

Hvilke foranstaltninger træffes der for at sikre, at Ultomiris anvendes sikkert og effektivt?

Virksomheden, der markedsfører Ultomiris, vil sikre, at lægemidlet kun stilles til rådighed for patienter, når sundhedspersoner har afgivet en skriftlig erklæring om, at de er blevet vaccineret eller får antibiotikabehandling mod meningokoksygdom. Virksomheden vil også informere de ordinerende læger og patienterne om lægemidlets sikkerhed og sende påmindelser til de ordinerende læger og apotekerne om at kontrollere, om revaccination er nødvendig for patienter, der tager Ultomiris. Patienter vil også få udleveret et særligt kort, der beskriver symptomerne ved meningokokinfektion og instruerer patienterne i straks at søge lægehjælp, hvis de oplever disse symptomer.

Der er desuden anført anbefalinger og forholdsregler i produktresuméet og indlægssedlen, som patienter og sundhedspersonale skal følge for at sikre, at Ultomiris anvendes sikkert og effektivt.

Som for alle lægemidler bliver data vedrørende anvendelsen af Ultomiris løbende overvåget. De indberettede bivirkninger ved Ultomiris vurderes omhyggeligt, og der træffes de nødvendige forholdsregler for at beskytte patienterne.

Øvrig information om Ultomiris

Ultomiris fik en markedsføringstilladelse med gyldighed i hele EU den 2. juli 2019.

Yderligere information om Ultomiris findes på agenturets websted:

ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ultomiris.

Denne oversigt blev sidst ajourført i 06-2023.