



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Ultomiris (*Ravulizumab*)

Übersicht über Ultomiris und warum es in der EU zugelassen ist

Was ist Ultomiris und wofür wird es angewendet?

Ultomiris ist ein Arzneimittel zur Behandlung von:

- Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), einer Erkrankung, bei der das Immunsystem rote Blutkörperchen angreift und schädigt, was zu Anämie (geringe Zahl roter Blutkörperchen), Thrombose (Blutgerinnsel in den Blutgefäßen), Panzytopenie (geringe Zahl von Blutzellen) und dunklem Urin führt;
- Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), einer Erkrankung, bei der das Immunsystem eine Schädigung verursacht, die zu Anämie, Thrombozytopenie (Abnahme der Anzahl der Blutplättchen, der Bestandteile des Blutes, die zur Blutgerinnung beitragen) und Nierenversagen führt;
- Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), einer Erkrankung, bei der das Immunsystem Rezeptoren an der Verbindungsstelle zwischen Nerven und Muskelzellen angreift und schädigt, was zu Muskelschwäche und Müdigkeit führt;
- Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), entzündlichen Erkrankungen, die hauptsächlich den Sehnerv (der das Auge mit dem Gehirn verbindet) und das Rückenmark betreffen. Dies führt zu vermindertem Sehvermögen, Gefühlsverlust, Verlust der Blasenkontrolle, Schwäche und Lähmung der Arme und Beine.

Bei PNH wird Ultomiris bei Patienten mit Symptomen angewendet, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen, oder die mindestens in den letzten sechs Monaten mit Eculizumab (einem anderen Arzneimittel gegen PNH und aHUS) behandelt wurden und bei denen es Hinweise darauf gibt, dass die Behandlung wirkt.

Bei aHUS wird Ultomiris bei Patienten angewendet, die entweder zuvor noch keine Komplementhemmer (wie z. B. Eculizumab) erhalten haben oder die seit mindestens drei Monaten mit Eculizumab behandelt wurden und bei denen es Hinweise darauf gibt, dass die Behandlung wirkt.

Bei gMG wird Ultomiris in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei Patienten angewendet, deren Immunsystem einen spezifischen Antikörper (eine Art von Protein) gegen ein Ziel auf Muskelzellen, den sogenannten Acetylcholinrezeptor, bildet.

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



Bei NMOSD wird Ultomiris bei Patienten angewendet, die Antikörper gegen ein Protein namens Aquaporin-4 (AQP4) aufweisen.

Ultomiris enthält den Wirkstoff Ravulizumab.

Wie wird Ultomiris angewendet?

Das Arzneimittel ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich und darf nur unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der in der Behandlung von Patienten mit Nierenerkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems oder des Blutes erfahren ist.

Ultomiris wird als Infusion (Tropfinfusion) in eine Vene gegeben; bei PNH und aHUS kann Ultomiris auch als Injektion unter die Haut gegeben werden.

Bei PNH, gMG und NMOSD ist dies eine lebenslange Behandlung. Bei aHUS wird das Arzneimittel mindestens sechs Monate lang gegeben, jedoch legt der Arzt die Behandlungsdauer für jeden Patienten individuell fest. Die Patienten werden während der Infusion und mindestens eine Stunde danach auf eventuelle Reaktionen überwacht. Im Falle infusionsbedingter Reaktionen kann der Arzt die Infusionsgeschwindigkeit senken oder die Infusion beenden.

Weitere Informationen zur Anwendung von Ultomiris entnehmen Sie der Packungsbeilage, oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wie wirkt Ultomiris?

Der Wirkstoff in Ultomiris, Ravulizumab, ist ein monoklonaler Antikörper (eine Art von Protein), der so entwickelt wurde, dass er an das Komplementprotein C5 bindet, das ein Teil des Immunsystems ist, das als „Komplementsystem“ bezeichnet wird.

Bei PNH, aHUS, gMG und NMOSD sind die Komplementproteine überaktiv: Bei PNH führt dies zur Zerstörung roter Blutkörperchen, bei aHUS zur Bildung von Blutgerinnseln in kleinen Blutgefäßen im gesamten Körper (thrombotische Mikroangiopathie), bei gMG zur Schädigung der Rezeptoren an der Verbindungsstelle zwischen Nerven und Muskeln und somit zu Muskelschwäche und bei Patienten mit NMOSD zur Schädigung von Nervenzellen. Durch Blockieren des C5-Komplementproteins verhindert Ultomiris, dass das Immunsystem Zellen schädigt, und trägt so dazu bei, die Symptome dieser Erkrankungen zu kontrollieren.

Welchen Nutzen hat Ultomiris in den Studien gezeigt?

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Ultomiris erwies sich in zwei Studien bei der Verringerung des Abbaus von roten Blutkörperchen und der Vermeidung notwendiger Transfusionen bei Erwachsenen mit PNH als ebenso wirksam wie Eculizumab.

In der ersten Studie erhielten 246 Patienten mit PNH, die zuvor mit keinem Hemmer wie z. B. Eculizumab behandelt worden waren, entweder Ultomiris oder Eculizumab. Nach sechsmonatiger Behandlung zeigte sich in beiden Gruppen ein ähnlicher Nutzen, wobei zwei Drittel der Patienten oder mehr (74 % bei Ultomiris und 66 % bei Eculizumab) keine Transfusionen roter Blutkörperchen benötigten. Außerdem erreichte etwa die Hälfte der Patienten beider Gruppen normale Blutwerte des Enzyms LDH.

In der zweiten Studie mit 195 Patienten mit PNH, die nach mindestens sechsmonatiger Behandlung mit Eculizumab keine Symptome aufwiesen, setzten die Patienten entweder die Behandlung mit

Eculizumab fort oder wechselten zu Ultomiris. Die Änderung der LDH-Werte im Blut nach sechs Monaten war in beiden Gruppen ähnlich. Ferner zeigte sich bei keinem der mit Ultomiris behandelten Patienten ein Aufflammen der Symptome während dieser Zeit, im Vergleich zu 5 Patienten, die weiterhin Eculizumab einnahmen.

Eine dritte noch laufende Studie zeigte einen vergleichbaren Nutzen von Ultomiris bei 13 Patienten zwischen 9 und 17 Jahren, die entweder zuvor nicht mit einem Komplementhemmer behandelt worden waren oder die nach der Behandlung mit Eculizumab stabil waren. Nach sechsmonatiger Behandlung wiesen drei von fünf zuvor unbehandelten Patienten und vier von acht mit Eculizumab behandelten Patienten normale LDH-Spiegel auf. Außerdem benötigten drei der fünf zuvor unbehandelten und alle acht der zuvor behandelten Patienten während der Behandlung keine Bluttransfusionen. Das Unternehmen legte außerdem unterstützende Daten vor, um zu zeigen, dass die Wirkungsweise des Arzneimittels und die Verteilung im Körper bei Kindern und Erwachsenen ähnlich sind.

Eine zusätzliche Studie mit 128 Patienten mit PNH zeigte, dass Ultomiris als Injektion unter die Haut genauso wirksam ist wie bei Verabreichung des Arzneimittels als Infusion.

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

Ultomiris war in zwei Hauptstudien bei der Verringerung der Symptome von aHUS wirksam. Die Studien untersuchten die Anzahl der Patienten, die ein „vollständiges Ansprechen auf thrombotische Mikroangiopathie (TMA)“ erreichten, d. h. Patienten mit Blutplättchenspiegel und LDH-Werten im Normbereich und einer Verbesserung von mindestens 25 % des Kreatininspiegels im Serum (ein Marker der Nierenfunktion), über sechs Monate nach der Behandlung.

In der ersten Studie erreichten 30 von 56 Erwachsenen und Jugendlichen (54 %) mit aHUS, die zuvor nicht mit einem Komplementhemmer behandelt worden waren, ein vollständiges Ansprechen auf TMA. An der zweiten Studie nahmen Kinder und Jugendliche teil, die zuvor entweder noch nicht mit einem Komplementhemmer behandelt worden waren oder Eculizumab erhalten hatten. In dieser Studie erreichten 14 von 18 Patienten (78 %) ein vollständiges Ansprechen auf TMA. Es gab nicht genügend Daten bei Kindern unter zwei Jahren, um die Wirksamkeit von Ultomiris bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg nachzuweisen.

Generalisierte Myasthenia gravis

Ultomiris wurde in einer Hauptstudie mit 175 erwachsenen Patienten, die trotz Standardbehandlung ihrer Erkrankung Symptome aufwiesen, mit Placebo (Scheinbehandlung) verglichen. Die Behandlung mit Ultomiris verbesserte die Symptome der Patienten und ihre Fähigkeit, tägliche Aktivitäten auf der Grundlage eines Standard-Bewertungssystems namens MG-ADL durchzuführen, das die Auswirkungen der Erkrankung auf die täglichen Aktivitäten der Patienten misst. Die Skala reicht von 0 bis 24, und höhere Werte deuten auf schwerere Symptome hin. Nach 26 Wochen führte Ultomiris zu einer Verringerung des MG-ADL-Werts um 3,1 Punkte, während Placebo zu einer Verringerung um 1,4 Punkte führte.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

Eine (laufende) Studie mit 58 Erwachsenen mit NMOSD, die AQP4-Antikörper aufwiesen, zeigte, dass Ultomiris den Zeitraum zwischen den Schüben (Aufflammen der NMOSD-Symptome) wirksam verlängerte. In der ersten Phase der Studie, die zwischen 50 Wochen und 2,5 Jahren (je nach dem Zeitpunkt der Aufnahme eines Patienten in die Studie) dauerte, kam es bei mit Ultomiris behandelten Patienten zu keinem Wiederaufflammen der Symptome.

Welche Risiken sind mit Ultomiris verbunden?

Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Ultomiris berichteten Nebenwirkungen und Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Sehr häufige Nebenwirkungen von Ultomiris (die mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen können) sind Durchfall, Nasopharyngitis (Entzündung der Nase und des Rachens), Infektionen der oberen Atemwege (Infektionen der Nase und des Rachens) und Kopfschmerzen. Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist eine Meningokokken-Infektion, eine bakterielle Infektion, die durch *Neisseria meningitidis* hervorgerufen wird und Meningitis und Blutvergiftung verursachen kann.

Mit Ultomiris behandelte Patienten sind infektionsanfälliger, einschließlich für schwere Meningokokken-Infektion. Daher darf Ultomiris nicht bei Patienten angewendet werden, die derzeit an einer Meningokokken-Infektion leiden. Ferner darf es nicht bei Patienten angewendet werden, die gegen diese Infektion nicht geimpft sind, es sei denn, sie nehmen entsprechende Antibiotika ein, um das Risiko einer Infektion zu verringern. Nach der Impfung müssen die Patienten zwei Wochen lang Antibiotika einnehmen.

Warum wurde Ultomiris in der EU zugelassen?

Ultomiris ist bei der Behandlung von Patienten mit PNH zur Verringerung des Abbaus von roten Blutkörperchen und zur Vermeidung notwendiger Transfusionen ebenso wirksam wie Eculizumab. Obwohl für Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg keine Daten verfügbar waren, sollte der Nutzen bei diesen Patienten ähnlich sein; die Dosierung bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg konnte von der Dosierung bei aHUS und anhand weiterer Nachweise aus anderen Studien abgeleitet werden.

Bei aHUS wurde Ultomiris nicht mit Eculizumab verglichen. Aufgrund der Daten kam die Europäische Arzneimittel-Agentur jedoch zu dem Schluss, dass der Nutzen bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg klinisch signifikant ist. Die Agentur stellte ferner fest, dass Ultomiris nach einem praktischeren Behandlungsplan angewendet wird (eine Infusion alle acht Wochen anstelle von alle zwei Wochen). Im Hinblick auf die Sicherheit hat Ultomiris ähnliche Nebenwirkungen wie Eculizumab.

Bei gMG war Ultomiris hinsichtlich der Kontrolle der Krankheitssymptome wirksamer als Placebo, basierend auf den Ergebnissen von Studien, in denen die Bewertung der Behandlung durch Patienten und Ärzte hinsichtlich der Auswirkungen der Krankheit auf die Fähigkeit, tägliche Aktivitäten durchzuführen, gemessen wurde. Die Agentur gelangte ferner zu dem Schluss, dass bei Patienten, die mit Ultomiris behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, die Wahrscheinlichkeit einer Verschlimmerung ihrer Erkrankung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Behandlung mit Notfallmedikamenten erforderte, geringer war. In Bezug auf die Sicherheit wurden bei der Anwendung von Ultomiris zur Behandlung von Patienten mit gMG keine neuen Nebenwirkungen festgestellt.

Bei NMOSD erwies sich Ultomiris bei der Verlängerung des Zeitraums zwischen den Schüben als wirksam; die Nebenwirkungen waren mit denen vergleichbar, die bei den anderen Anwendungen des Arzneimittels beobachtet wurden.

Die Agentur gelangte daher zu dem Schluss, dass der Nutzen von Ultomiris gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann.

Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Ultomiris ergriffen?

Das Unternehmen, das Ultomiris in Verkehr bringt, wird sicherstellen, dass das Arzneimittel Patienten erst zur Verfügung gestellt wird, nachdem medizinische Fachkräfte schriftlich erklärt haben, dass diese geimpft wurden oder eine Antibiotikabehandlung zur Vorbeugung einer Meningokokken-Infektion erhalten. Außerdem wird das Unternehmen die verschreibenden Ärzte und die Patienten über die Sicherheit des Arzneimittels informieren und verschreibende Ärzte und Apotheker an die Notwendigkeit erinnern, zu prüfen, ob Patienten, die Ultomiris erhalten, eine Auffrischungsimpfung benötigen. Den Patienten wird außerdem eine spezielle Patientenkarte ausgehändigt, auf der die Symptome einer Meningokokken-Infektion beschrieben werden und die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn derartige Symptome auftreten.

Empfehlungen und Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren und wirksamen Anwendung von Ultomiris, die von Angehörigen der Heilberufe und Patienten befolgt werden müssen, wurden auch in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage aufgenommen.

Wie bei allen Arzneimitteln werden Daten zur Anwendung von Ultomiris kontinuierlich überwacht. Gemeldete Nebenwirkungen von Ultomiris werden sorgfältig ausgewertet und alle notwendigen Maßnahmen zum Schutz der Patienten ergriffen.

Weitere Informationen über Ultomiris

Ultomiris erhielt am 2. Juli 2019 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in der gesamten EU.

Weitere Informationen zu Ultomiris finden Sie auf den Internetseiten der Agentur:

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

Diese Übersicht wurde zuletzt im 06-2023 aktualisiert.