



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Ultomiris (ραβουλιζουμάμμη)

Ανασκόπηση του Ultomiris και αιτιολογικό έγκρισης στην ΕΕ

Τι είναι το Ultomiris και σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται;

Το Ultomiris είναι φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- ενηλίκων και παιδιών βάρους τουλάχιστον 10 kg που πάσχουν από παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ), μια νόσο κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται και καταστρέφει τα ερυθρά αιμοσφαίρια, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων), θρόμβωσης (θρόμβοι στα αιμοφόρα αγγεία), πανκυτταροπενίας (χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων) και σκούρων ούρων
- ενηλίκων και παιδιών βάρους τουλάχιστον 10 kg που πάσχουν από άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS), μια νόσο κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα προκαλεί βλάβη που οδηγεί σε αναιμία, θρομβοκυτταροπενία (μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, δηλαδή των συστατικών που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος) και νεφρική ανεπάρκεια
- ενηλίκων με γενικευμένη μυασθένεια gravis (gMG), μια νόσο κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται και καταστρέφει τους υποδοχείς που βρίσκονται στη νευρομυϊκή σύνδεση μεταξύ των νεύρων και των μυϊκών κυττάρων, προκαλώντας μυϊκή αδυναμία και κόπωση.
- ενηλίκων με διαταραχές του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD), φλεγμονώδεις διαταραχές που επηρεάζουν κυρίως το οπτικό νεύρο (το οποίο συνδέει τον οφθαλμό με τον εγκέφαλο) και τον νωτιαίο μυελό. Οι εν λόγω διαταραχές προκαλούν βλάβες στην όραση, απώλεια αίσθησης, απώλεια ελέγχου της ουροδόχου κύστης, αδυναμία και παράλυση των χεριών και των ποδιών.

Για τη θεραπεία της ΠΝΑ, το Ultomiris χορηγείται σε ασθενείς με συμπτώματα που υποδεικνύουν υψηλή δραστηριότητα της νόσου ή σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με εκουλιζουμάμμη (άλλο φάρμακο για την ΠΝΑ και το aHUS) κατά τους τελευταίους 6 μήνες τουλάχιστον και παρουσιάζουν ενδείξεις αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Για τη θεραπεία του άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (aHUS), το Ultomiris χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι είτε δεν έχουν λάβει κατά το παρελθόν αναστολείς συμπληρώματος (όπως η εκουλιζουμάμμη) είτε έχουν λάβει εκουλιζουμάμμη επί τουλάχιστον 3 μήνες και παρουσιάζουν ενδείξεις αποτελεσματικότητας της θεραπείας.



Για τη θεραπεία της gMG, το Ultomiris χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα σε ασθενείς των οποίων το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει ένα συγκεκριμένο αντίσωμα (τύπος πρωτεΐνης) κατά ενός στόχου που υπάρχει στα μυϊκά κύτταρα, ο οποίος ονομάζεται υποδοχέας ακετυλοχολίνης.

Για τη θεραπεία διαταραχών NMOSD, το Ultomiris χορηγείται σε ασθενείς με αντισώματα έναντι μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται ακουαπορίνη-4 (AQP4).

Το Ultomiris περιέχει τη δραστική ουσία ραβουλιζουμάμπη.

Πώς χρησιμοποιείται το Ultomiris;

Το φάρμακο χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή και η θεραπεία πρέπει να πραγματοποιείται υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με νεφρικές διαταραχές και διαταραχές που επηρεάζουν το νευρικό σύστημα ή το αίμα.

Το Ultomiris χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση (ενστάλαξη). Για τους ασθενείς με PHN και aHUS, το Ultomiris μπορεί επίσης να χορηγηθεί με υποδόρια ένεση.

Για την ΠΝΑ, την gMG και τη NMOSD, η θεραπεία λαμβάνεται διά βίου. Στην περίπτωση του άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου, το φάρμακο χορηγείται για τουλάχιστον 6 μήνες, αλλά ο γιατρός θα κρίνει τη διάρκεια της θεραπείας για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Οι ασθενείς παρακολουθούνται για οποιαδήποτε αντίδραση κατά τη διάρκεια της έγχυσης και επί μία ώρα τουλάχιστον μετά από αυτήν. Σε περίπτωση αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, ο γιατρός μπορεί να επιβραδύνει ή να διακόψει την έγχυση.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Ultomiris, συμβουλευθείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης ή επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πώς δρα το Ultomiris;

Η δραστική ουσία του Ultomiris, η ραβουλιζουμάμπη, είναι μονοκλωνικό αντίσωμα (τύπος πρωτεΐνης) που έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να προσκολλάται στην πρωτεΐνη συμπληρώματος C5, η οποία αποτελεί μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος που ονομάζεται «σύστημα συμπληρώματος».

Στις ασθένειες ΠΝΑ, aHUS, gMG και NMOSD, οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος είναι υπερδραστικές. Αυτό προκαλεί την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην ΠΝΑ, τον σχηματισμό θρόμβων αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία σε ολόκληρο τον οργανισμό (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια) στο σύνδρομο aHUS, τη βλάβη των υποδοχέων στη νευρομυϊκή σύνδεση μεταξύ νεύρων και μυών, η οποία έχει ως αποτέλεσμα μυϊκή αδυναμία στους ασθενείς με gMG, και τη βλάβη των νευρικών κυττάρων που παρατηρείται σε ασθενείς με NMOSD. Αναστέλλοντας τη δράση της πρωτεΐνης C5 του συμπληρώματος, το Ultomiris αποτρέπει την πρόκληση βλάβης στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στον έλεγχο των συμπτωμάτων αυτών των νόσων.

Ποια είναι τα οφέλη του Ultomiris σύμφωνα με τις μελέτες;

Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία

Από δύο μελέτες σε ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ προέκυψε ότι το Ultomiris είναι εξίσου αποτελεσματικό με την εκουλιζουμάμπη στον περιορισμό της διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμόλυση) και στην αποφυγή της ανάγκης για μετάγγιση.

Στην πρώτη μελέτη, 246 ασθενείς με ΠΝΑ οι οποίοι δεν είχαν λάβει κατά το παρελθόν θεραπεία με αναστολέα συμπληρώματος, όπως η εκουλιζουμάμπη, έλαβαν είτε Ultomiris είτε εκουλιζουμάμπη. Μετά από 6 μήνες θεραπείας παρατηρήθηκαν παρόμοια οφέλη και στις δύο ομάδες, με τουλάχιστον τα δύο

τρίτα των ασθενών (το 74% όσων έλαβαν Ultomiris και το 66% όσων έλαβαν εκουλιζουμάμνη) να μην χρειάζεται να υποβληθούν σε μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επιπλέον, οι τιμές του ενζύμου LDH στο αίμα των μισών περίπου ασθενών και στις δύο ομάδες ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα.

Στη δεύτερη μελέτη, στην οποία μετείχαν 195 ασθενείς με ΠΝΑ που δεν εμφάνιζαν συμπτώματα ύστερα από θεραπεία 6 μηνών με εκουλιζουμάμνη, οι ασθενείς είτε συνέχισαν τη θεραπεία τους με εκουλιζουμάμνη είτε αντικατέστησαν τη θεραπεία τους με Ultomiris. Η μεταβολή των τιμών του ενζύμου LDH στο αίμα των ασθενών ύστερα από θεραπεία διάρκειας 6 μηνών ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Επιπλέον, κανένας από τους ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με το Ultomiris δεν παρουσίασε έξαρση των συμπτωμάτων κατά το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών που συνέχισαν τη θεραπεία με εκουλιζουμάμνη, όπου ο αντίστοιχος αριθμός των ασθενών με έξαρση των συμπτωμάτων ήταν 5.

Μια τρίτη εν εξελίξει μελέτη κατέδειξε ανάλογα οφέλη του Ultomiris σε 13 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 9 και 17 ετών, οι οποίοι είτε δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αναστολέα συμπληρώματος είτε παρέμεναν σταθεροί με τη θεραπεία εκουλιζουμάμνης. Έπειτα από 6 μήνες θεραπείας, 3 από τους 5 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και 4 από τους 8 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με εκουλιζουμάμνη εμφάνισαν φυσιολογικά επίπεδα του ενζύμου LDH. Επιπλέον, οι 3 από τους 5 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και οι 8 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία δεν χρειάστηκαν μεταγγίσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η εταιρεία υπέβαλε επίσης υποστηρικτικά δεδομένα προκειμένου να καταδείξει ότι ο τρόπος δράσης και κατανομής του φαρμάκου στον οργανισμό είναι παρόμοιος σε παιδιά και ενήλικες.

Μια πρόσθετη μελέτη στην οποία μετείχαν 128 ασθενείς με ΠΝΑ κατέδειξε ότι το Ultomiris, χορηγούμενο με υποδόρια ένεση, είναι εξίσου αποτελεσματικό με το φάρμακο χορηγούμενο με έγχυση.

Άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο

Το Ultomiris ήταν αποτελεσματικό στη μείωση των συμπτωμάτων του aHUS σε 2 βασικές μελέτες. Οι μελέτες εξέτασαν τον αριθμό των ασθενών που παρουσίασαν «πλήρη απόκριση της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (ΤΜΑ)», δηλαδή οι ασθενείς είχαν φυσιολογικά επίπεδα αιμοπεταλίων και LDH και τουλάχιστον 25 % βελτίωση της κρεατινίνης του ορού (δείκτης νεφρικής λειτουργίας) σε διάστημα 6 μηνών θεραπείας.

Στην πρώτη μελέτη 30 από τους 56 ενήλικες και εφήβους (54 %) με aHUS που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα συμπληρώματος εμφάνισαν πλήρη απόκριση της ΤΜΑ. Στη δεύτερη μελέτη μετείχαν παιδιά και έφηβοι που είτε δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα συμπληρώματος είτε είχαν λάβει εκουλιζουμάμνη. Στην εν λόγω μελέτη, 14 από τους 18 ασθενείς (78 %) παρουσίασαν πλήρη απόκριση της ΤΜΑ. Δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία για παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του Ultomiris σε παιδιά βάρους κάτω των 10 κιλών.

Γενικευμένη μυασθένεια gravis

Το Ultomiris συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο (εικονική θεραπεία) σε μία κύρια μελέτη στην οποία μετείχαν 175 ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είχαν συμπτώματα παρά τη χορήγηση της συνήθους θεραπείας για τη νόσο τους. Με βάση ένα τυποποιημένο σύστημα βαθμολόγησης καλούμενο MG-ADL που μετρά την επίδραση της νόσου στις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών, η θεραπεία με Ultomiris βελτίωσε τα συμπτώματα των ασθενών και την ικανότητά τους να εκτελούν καθημερινές δραστηριότητες. Η κλίμακα κυμαίνεται από το 0 έως το 24 και οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδεικνύουν πιο σοβαρά συμπτώματα. Μετά από 26 εβδομάδες, το Ultomiris επέφερε μείωση κατά 3,1 βαθμούς στη βαθμολογία MG-ADL, ενώ το εικονικό φάρμακο επέφερε μείωση κατά 1,4 βαθμούς.

Διαταραχές του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας

Μία (εν εξελίξει) μελέτη στην οποία μετέχουν 58 ενήλικες με NMOSD θετικοί σε αντισώματα AQP4 κατέδειξε ότι το Ultomiris ήταν αποτελεσματικό στην αύξηση του χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί μεταξύ των υποτροπών (εξάρσεις των συμπτωμάτων της NMOSD). Κατά τη διάρκεια της πρώτης φάσης της μελέτης, η οποία διήρκεσε από 50 εβδομάδες έως 2,5 έτη (ανάλογα με την ημερομηνία κατά την οποία ο ασθενής εισήλθε για πρώτη φορά στη μελέτη), δεν παρατηρήθηκε έξαρση των συμπτωμάτων στους ασθενείς που έλαβαν Ultomiris.

Ποιοι κίνδυνοι συνδέονται με το Ultomiris;

Για τον πλήρη κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών και των περιορισμών που έχουν αναφερθεί με το Ultomiris, συμβουλευθείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του Ultomiris (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς) είναι διάρροια, ρινοφαρυγγίτιδα (φλεγμονή της μύτης και του φάρυγγα), λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (λοιμώξεις της μύτης και του φάρυγγα) και πονοκέφαλος. Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη, μια βακτηριακή λοίμωξη που προκαλείται από το βακτήριο *Neisseria meningitidis* και μπορεί να προκαλέσει μηνιγγίτιδα και δηλητηρίαση του αίματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Ultomiris είναι πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου. Ως εκ τούτου, το Ultomiris δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με υφιστάμενη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη. Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που δεν έχουν εμβολιαστεί κατά της εν λόγω λοίμωξης, εκτός εάν λαμβάνουν κατάλληλα αντιβιοτικά για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν αντιβιοτικά για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό.

Για ποιους λόγους εγκρίθηκε το Ultomiris στην ΕΕ;

Το Ultomiris είναι εξίσου αποτελεσματικό με την εκουλιζουμάμπη για τη θεραπεία ασθενών με ΠΝΑ, δεδομένου ότι περιορίζει τη διάσπαση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και αποφεύγεται η ανάγκη μεταγγίσεων. Αν και δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg, αναμενόταν παρόμοιο όφελος για τους εν λόγω ασθενείς. Η δοσολογία σε όσους ζυγίζουν τουλάχιστον 10 kg μπορεί να βασίζεται στη δοσολογία για το άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και σε πρόσθετα αποδεικτικά στοιχεία από άλλες μελέτες.

Για τη θεραπεία του άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου, το Ultomiris δεν συγκρίθηκε με την εκουλιζουμάμπη. Ωστόσο, βάσει των δεδομένων που υποβλήθηκαν, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη σε ενήλικες και παιδιά βάρους τουλάχιστον 10 kg ήταν κλινικά σημαντικά. Ο Οργανισμός επισήμανε επίσης ότι το θεραπευτικό σχήμα του Ultomiris είναι πιο εύκολο στη χρήση από την εκουλιζουμάμπη (μία έγχυση κάθε 8 εβδομάδες αντί για κάθε 2 εβδομάδες). Σε ό, τι αφορά την ασφάλειά του, το Ultomiris έχει παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες με την εκουλιζουμάμπη.

Τα αποτελέσματα των μελετών, τα οποία βασίστηκαν στην αξιολόγηση της θεραπείας τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους γιατρούς σχετικά με τον αντίκτυπο της νόσου στην ικανότητα εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων, κατέδειξαν ότι στους ασθενείς με gMG το Ultomiris ήταν αποτελεσματικότερο από το εικονικό φάρμακο στον έλεγχο των συμπτωμάτων της νόσου. Ο Οργανισμός κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που έλαβαν Ultomiris ήταν λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν επιδείνωση της νόσου και να χρειαστούν νοσηλεία ή θεραπεία διάσωσης, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε ό, τι αφορά την ασφάλεια, δεν διαπιστώθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν το Ultomiris χορηγήθηκε για τη θεραπεία ασθενών με gMG.

Για τη θεραπεία NMOSD, το Ultomiris αποδείχθηκε αποτελεσματικό στην αύξηση του χρονικού διαστήματος μεταξύ των υποτροπών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν για τις άλλες χρήσεις του φαρμάκου.

Ως εκ τούτου, ο Οργανισμός έκρινε ότι τα οφέλη του Ultomiris υπερτερούν των διαπιστωθέντων κινδύνων που συνδέονται με αυτό και εισηγήθηκε την έγκριση της χρήσης του εν λόγω φαρμάκου στην ΕΕ.

Ποια μέτρα λαμβάνονται για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του Ultomiris;

Η εταιρεία που εμπορεύεται το Ultomiris θα διασφαλίσει ότι το φάρμακο διατίθεται μόνο σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβάλει γραπτή δήλωση από επαγγελματία του τομέα της υγείας ότι έχουν εμβολιαστεί ή λαμβάνουν αντιβιοτική θεραπεία για την πρόληψη της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου. Η εταιρεία θα ενημερώνει επίσης τους συνταγογραφούντες και τους ασθενείς σχετικά με την ασφάλεια του φαρμάκου και θα αποστέλλει υπενθυμίσεις στους συνταγογραφούντες και τους φαρμακοποιούς για να ελέγχουν εάν απαιτείται επαναληπτικός εμβολιασμός στους ασθενείς που λαμβάνουν Ultomiris. Στους ασθενείς θα δοθεί επίσης μια ειδική κάρτα που εξηγεί τα συμπτώματα της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης και υποδεικνύει στους ασθενείς να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν κάποιο από τα συμπτώματα.

Στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και στο φύλλο οδηγιών χρήσης συμπεριλήφθηκαν επίσης συστάσεις και πληροφορίες για τις κατάλληλες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και τους ασθενείς για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του Ultomiris.

Όπως για όλα τα φάρμακα, τα δεδομένα για τη χρήση του Ultomiris τελούν υπό συνεχή παρακολούθηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται για το Ultomiris θα αξιολογούνται προσεκτικά και θα λαμβάνονται όλα τα αναγκαία μέτρα για την προστασία των ασθενών.

Λοιπές πληροφορίες για το Ultomiris

Το Ultomiris έλαβε άδεια κυκλοφορίας, η οποία ισχύει σε ολόκληρη την ΕΕ, στις 2 Ιουλίου 2019.

Περισσότερες πληροφορίες για το Ultomiris διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Οργανισμού, στη διεύθυνση ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ultomiris.

Τελευταία ενημέρωση της ανασκόπησης: 06-2023.