



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Ultomiris (*ravulisumaab*)

Ülevaade ravimist Ultomiris ja ELis müügiloa väljastamise põhjendus

### Mis on Ultomiris ja milleks seda kasutatakse?

Ultomiris on ravim, mida kasutatakse järgmiste seisundite raviks.

- Täiskasvanud ja vähemalt 10 kg kehamassiga lapsed, kellel on paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria (*paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH). See on haigus, mille korral immuunsüsteem ründab ja kahjustab erütrotsüüte, põhjustades aneemiat (erütrotsüütide ehk vere punaliblede vähesus), tromboosi (trombid veresoontes), pantsütopeeniat (kõigi vererakkude vähesus) ja tumedat uriini.
- Täiskasvanud ja vähemalt 10 kg kehamassiga lapsed, kellel on atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom (aHUS). See on haigus, mille korral immuunsüsteem põhjustab aneemiat, trombotsütopeeniat (vere hüübimises osalevate vererakkude trombotsüütide ehk vereliistakute arvu vähesus) ning neerupuudulikkust.
- Täiskasvanud, kellel on generaliseerunud raskekujuline müasteenia (gMG). See on haigus, mille korral immuunsüsteem ründab ja kahjustab närvide ja lihaserakkude ühenduskohal retseptoreid, põhjustades lihase nõrkust ja väsimust.
- Täiskasvanud, kellel on nägemisnärvi neuromüeliidi spektri häired (*neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD). Need on põletikulised häired, mis kahjustavad peamiselt nägemisnärvi (ühendab silmi peaajuga) ja seljaaju. See põhjustab nägemishäireid, tundlikkuse kadu, kontrolli kaotust kusepõietalitluse üle, käte ja jalgade nõrkust ja halvatusi.

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria korral kasutatakse Ultomirist patsientidel, kellel on haiguse suurele aktiivsusele viitavad sümptomid või keda on vähemalt viimased 6 kuud ravitud ekulisumaabiga (samuti paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ja atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi ravim) ning kellel ravi tõendatult toimib.

Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi korral kasutatakse Ultomirist patsientidel, keda ei ole varem ravitud komplemendi inhibiitoritega (nt ekulisumaab) või kes on saanud ekulisumaabi vähemalt 3 kuud ja kellel ravi tõendatult toimib.

Patsientidele, kellel immuunsüsteem toodab lihaserakkudes oleva sihtmärgi atsetüülkoliini retseptori vastu spetsiifilist antikeha (teatud valk), manustatakse generaliseerunud raskekujulise müasteenia korral Ultomirist koos teiste ravimitega.



Nägemisnärv neuromüeliidi spektri häirete korral kasutatakse Ultomirist patsientidel, kellel on valgu akvaporin-4 (AQP4) vastased antikehad.

Ultomiris sisaldab toimeainet ravulisumaabi.

## **Kuidas Ultomirist kasutatakse?**

Ultomiris on retseptiravim. Seda tohib manustada neeruprobleemidega või närvisüsteemi või vereprobleemidega patsientide ravis kogenud arsti juhendamisel ja järelevalve all.

Ultomirist manustatakse veeniinfusioonina; paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ja atüüpilise hemolüütilise ureemilise sündroomi korral tohib Ultomirist manustada ka subkutaanse (nahaaluse) süstena.

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria, generaliseerunud raskekujulise müasteenia ja nägemisnärv neuromüeliidi spektri häirete korral on ravi eluaegne. Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi korral manustatakse ravimit vähemalt 6 kuud, kuid arst otsustab iga patsiendi ravi individuaalselt. Patsiente jälgitakse mis tahes reaktsioonide tekke suhtes infusiooni ajal ja vähemalt ühe tunni jooksul pärast infusiooni. Infusiooniga seotud mis tahes reaktsiooni korral aeglustab arst infusoonikiirust või peatab infusiooni.

Lisateavet Ultomirise kasutamise kohta saate pakendi infolehel või küsige oma arstilt või apteekrilt.

## **Kuidas Ultomiris toimib?**

Ultomirise toimeaine ravulisumaab on monoklonaalne antikeha (teatud valk), mis on kavandatud seonduma komplemendi valguga C5, mis kuulub komplemendisüsteemiks nimetatavasse immuunsüsteemi ossa.

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria (PNH), atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS), generaliseerunud raskekujulise müasteenia (gMG) ja nägemisnärv neuromüeliidi spektri häirete (NMOSD) korral on komplemendi valgud liiga aktiivsed, põhjustades erütrotsüütide hävimist PNH, trombite moodustumist kogu organismi väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia) aHUSi, lihasehäireid põhjustavaid retseptorite kahjustusi närvi ja lihaste ühenduskohas gMG-ga patsientidel ning närvirakkude kahjustusi, mida on täheldatud NMOSD-ga patsientidel. Komplemendi valku C5 blokeerides takistab Ultomiris immuunsüsteemi rakke kahjustamast, aidates nii ohjata nende haiguste sümptomeid.

## **Mis on uuringute põhjal Ultomirise kasulikkus?**

### **Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria**

Kahes täiskasvanute uuringus tõendati, et Ultomiris oli sama efektiivne kui ekulisumaab erütrotsüütide lagunemise vähendamisel ja vereülekannete vajaduse vältimisel paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel.

Esimeses uuringus osales 246 paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsienti, keda ei olnud varem ravitud komplemendisüsteemi inhibiitoriga (nt ekulisumaabiga) ja kes said kas Ultomirist või ekulisumaabi. Pärast 6-kuulist ravi täheldati mõlemas uuringurühmas sarnast kasulikkust: vähemalt kaks kolmandikku patsiente (Ultomirise rühmas 74% ja ekulisumaabi rühmas 66%) ei vajanud erütrotsüütide suspensiooni ülekandeid. Lisaks oli ligikaudu pool mõlema rühma patsientidest saavutanud ensüümi laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) normaalse sisalduse veres.

Teises uuringus, milles osales 195 paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsienti, kellel ei esinenud pärast ravi ekulismaabiga vähemalt 6 kuu jooksul sümptomeid, jätkati patsientide ravi ekulismaabiga või nad viidi üle ravile Ultomirisega. Vere LDH-sisalduse muutus pärast 6-kuulist ravi oli mõlemas rühmas sarnane. Peale selle ei ägenenud sümptomid selle aja jooksul ühelgi Ultomirisega ravitud patsiendil võrreldes 5 patsiendiga, kes jätkasid ravi ekulismaabiga.

Kolmas toimuv uuring tõendas Ultomirise võrreldavat kasulikkust 13 patsiendil vanuses 9–17 a, keda ei olnud varem ravitud komplemendi inhibiitoritega või kelle seisund oli stabiilne ekulismaabiraviga. 6-kuulise ravi järel olid LDH-sisalduse väärtused normaalsed 3 patsiendil 5st varem ravimata patsiendist ja 4 patsiendil 8st ekulismaabi saanud patsiendist. Lisaks ei vajanud 3 patsienti 5st varem ravimata patsiendist ja ükski 8st varem ravitud patsiendist ravi ajal vereülekandeid. Ettevõtte esitas ka toetavad andmed, tõendamaks, et ravimi toimemehhanism ja selle jaotumine organismis on sarnane lastel ja täiskasvanutel.

Lisauuringus, milles osales 128 paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsienti, tõendati, et subkutaanselt manustatud Ultomiris on sama efektiivne kui infusiooniga manustatud ravim.

### **Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom**

Ultomiris oli 2 põhiuuringus efektiivne atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi sümptomite vähendamisel. Uuringutes vaadeldi patsientide arvu, kes 6-kuulise ravi järel saavutasid täieliku ravivastuse trombootilise mikroangiopaatia suhtes, mis tähendab, et patsientide trombotsüütide ja LDH-sisaldus oli normivahemikus ning kreatiniini sisaldus (neerutalitluse näitaja) seerumis paranes vähemalt 25%.

Esimeses uuringus saavutasid 30 patsienti 56st (54%) atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga täiskasvanust ja noorukist, keda ei olnud varem ravitud komplemendi inhibiitoriga, trombootilise mikroangiopaatia suhtes täieliku ravivastuse. Teises uuringus osalesid lapsed ja noorukid, kes ei olnud varem saanud ravi komplemendi inhibiitoritega või kes said ekulismaabi. Selles uuringus saavutasid trombootilise mikroangiopaatia suhtes täieliku ravivastuse 14 patsienti 18st (78%). Alla 2-aastaste laste kohta ei olnud piisavalt andmeid, et tõendada Ultomirise efektiivsust alla 10 kg kehamassiga lastel.

### **Generaliseerunud raskekujuline müasteenia**

Ultomirist võrreldi platseeboga (näiv ravim) ühes põhiuuringus, milles osales 175 täiskasvanud patsienti, kellel olid haiguse standardravile vaatamata sümptomid. Ravi Ultomirisega parandas patsientide sümptomeid ja nende igapäevaelu tegevusvõimet, tuginedes standardsele hindamissüsteemile MG-ADL, mis mõõdab haiguse mõju patsientide igapäevategevustele. Skaala on 0–24 ja suuremad skoorid viitavad raskematele sümptomitele. 26 nädala järel vähendas Ultomiris MG-ADL-i skoori 3,1 punkti võrra ja platseebo 1,4 punkti võrra.

### **Nägemisnärvi neuromüeliidi spektri häired**

Ühes (toimuvas) uuringus, milles osaleb 58 nägemisnärvi neuromüeliidi spektri häiretega ja täiskasvanut, kellel olid AQP4-vastased antikehad, tõendati, et Ultomiris on efektiivne relapside (nägemisnärvi neuromüeliidi spektri häirete sümptomite ägenemiste) vahelise aja pikendamisel. Uuringu esimeses faasis kestusega 50 nädalat kuni 2,5 aastat (olenevalt sellest, millal patsient osales uuringus esimest korda), ei esinenud Ultomirist saanud patsientidel sümptomite ägenemisi.

## **Mis on Ultomirise riskid?**

Ultomirise kohta teatatud kõrvalnähtude ja piirangute täielik loetelu on pakendi infolehel.

Ultomirise kõige sagedamad kõrvalnähud (võivad esineda enam kui 1 patsiendil 10st) on näiteks kõhulahtisus, nasofarüngiit (nina-neelupõletik), ülemiste hingamisteede infektsioonid (nina ja kurgu infektsioonid) ja peavalu. Kõige raskem kõrvalnäht on meningokokkinfektsioon ehk bakteri *Neisseria meningitidis* põhjustatav bakterinfektsioon, mis võib põhjustada meningiiti (ajukelmepõletik) ja sepsist (veremürgistus).

Et Ultomirisega ravitud patsientide infektsioonirisk on suurem (sh raske meningokokkhaiguse risk), ei tohi Ultomirist kasutada patsientidel, kellel on meningokokkinfektsioon. Seda ei tohi kasutada ka patsiendid, keda ei ole selle infektsiooni vastu vaktsineeritud, v.a kui nad võtavad infektsiooniriski vähendamiseks asjakohaseid antibiootikume. Patsiendid peavad antibiootikume võtma 2 nädala jooksul pärast vaktsineerimist.

## Miks Ultomiris ELis heaks kiideti?

Ultomiris on paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientide ravis sama efektiivne kui ekulisumaab, vähendades erütrotsüütide lagunemist ja vereülekannete vajadust. Kuigi kehamassiga alla 30 kg patsientide andmed ei olnud kättesaadavad, eeldatakse, et kasulikkus neil patsientidel on sarnane; annustamine vähemalt 10 kg kehamassiga patsientidel saaks põhineda annustamisel atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi korral ja muude uuringute tõenditel.

Kuigi atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi korral ei võrreldud Ultomirist ekulisumaabiga, järeltas Euroopa Ravimiamet esitatud andmete alusel, et täiskasvanutel ning lastel kehamassiga vähemalt 10 kg oli kasulikkus kliiniliselt oluline. Euroopa Ravimiamet märkis ka, et Ultomirisel on mugavam manustamisskeem (üks infusioon iga 8, mitte iga 2 nädala järel). Ohutuse seisukohast sarnanevad Ultomirise kõrvalnähud ekulisumaabi omadega.

Generaliseerunud raskekujulise müasteenia korral oli Ultomiris haiguse sümptomite leevendamisel platseebost efektiivsem, lähtudes uuringutulemustest, milles mõõdeti nii patsientide kui ka arstide hinnangut haiguse mõju kohta igapäevategevustele. Amet järeltas ka, et võrreldes platseeborühmaga oli Ultomirisega ravitud patsientidel oli tõenäosus, et haigus süveneb või nad vajavad haiglaravi või ravi päästeravimitega, väiksem kui platseebot saanutel. Seoses ohutusega ei tuvastatud Ultomirise kasutamisel generaliseerunud raskekujulise müasteeniaga patsientide raviks uusi kõrvalnähte.

Nägemisnärv neuromüeliidi spektri häirete korral tõendati, et Ultomiris on efektiivne relapside vahelise aja pikendamisel; kõrvalnähud sarnanesid ravimi muude näidustuste korral täheldatud kõrvalnähtudega.

Euroopa Ravimiamet otsustas, et Ultomirise kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid ja ravimi kasutamise võib ELis heaks kiita.

## Mis meetmed võetakse, et tagada Ultomirise ohutu ja efektiivne kasutamine?

Ultomirise turustaja tagab, et ravim määratakse patsientidele üksnes siis, kui tervishoiutöötajad on kinnitanud kirjalikult, et patsiendid on vaktsineeritud või saavad antibiootikumravi meningokokkhaiguse ennetamiseks. Turustaja annab ka ravi määravatele meditsiinitöötajatele ja patsientidele ravimi ohutusteabe ning saadab ravi määravatele meditsiinitöötajatele ja apteekritele meeldetuletuse kontrollida, kas Ultomirist kasutavaid patsiente on vaja kordusvaktsineerida. Patsientidele antakse eriline hoiatuskaart, kus kirjeldatakse meningokokkinfektsiooni sümptomeid ja selgitatakse, et nende tekkimisel tuleb otsekohe pöörduda arsti poole.

Ultomirise ohutu ja efektiivse kasutamise soovitused ja ettevaatusmeetmed tervishoiutöötajatele ja patsientidele on samuti lisatud ravimi omaduste kokkuvõttesse ja pakendi infolehele.

Nagu kõigi ravimite korral, tehakse Ultomirise kasutamise kohta pidevat järelevalvet. Ultomirise oletatavaid teatatud kõrvalnähte hinnatakse hoolikalt ja patsientide kaitseks võetakse vajalikke meetmeid.

### **Muu teave Ultomirise kohta**

Ultomiris on saanud müügiloa, mis kehtib kogu ELis, 2. juulil 2019.

Lisateave Ultomirise kohta on ameti veebilehel: [ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ultomiris](https://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ultomiris).

Kokkuvõtte viimane uuendus: 06-2023.