



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Ultomiris (*ravulizumab*)

Sintesi di Ultomiris e perché è autorizzato nell'Unione europea (UE)

Cos'è Ultomiris e per cosa si usa?

Ultomiris è un medicinale usato per trattare:

- adulti e bambini dal peso di almeno 10 kg affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN), una malattia in cui il sistema immunitario aggredisce e danneggia i globuli rossi, provocando anemia (basso numero di globuli rossi), trombosi (presenza di coaguli nei vasi sanguigni), pancitopenia (basso numero di cellule del sangue) e urine scure;
- adulti e bambini dal peso di almeno 10 kg affetti da sindrome emolitico uremica atipica (SEUa), una malattia in cui il sistema immunitario causa danni che provocano anemia, trombocitopenia (riduzione del numero di piastrine, componenti che favoriscono la coagulazione del sangue) e insufficienza renale;
- adulti affetti da miastenia gravis generalizzata (MGg), una malattia in cui il sistema immunitario attacca e danneggia i recettori che si trovano nella giunzione tra nervi e cellule muscolari, causando debolezza muscolare e stanchezza.
- adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), disturbi infiammatori che colpiscono principalmente il nervo ottico (che collega l'occhio al cervello) e il midollo spinale. Ciò determina compromissione della visione, perdita di sensazione, perdita di controllo della vescica, debolezza e paralisi delle braccia e delle gambe.

Nell'EPN Ultomiris è usato nei pazienti che presentano sintomi di un'elevata attività della malattia o che sono stati trattati con eculizumab (un altro medicinale per EPN e SEUa) per almeno gli ultimi 6 mesi e per i quali si riscontra l'efficacia del trattamento.

Nella SEUa Ultomiris è usato in pazienti che in precedenza non hanno assunto inibitori del complemento (come eculizumab) o che hanno assunto eculizumab per almeno 3 mesi e per i quali si riscontra l'efficacia del trattamento.

Nella MGg Ultomiris è somministrato in associazione con altri medicinali a pazienti il cui sistema immunitario produce un anticorpo specifico (un tipo di proteina) contro un bersaglio presente sulle cellule muscolari, chiamato recettore dell'acetilcolina.

In NMOSD Ultomiris è usato in pazienti con anticorpi contro una proteina denominata aquaporin-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



Ultomiris contiene il principio attivo ravulizumab.

Come si usa Ultomiris?

Il medicinale può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica e deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con disturbi renali, a carico del sistema nervoso o del sangue.

Ultomiris è somministrato sotto forma di infusione (flebo) in vena; per PHN e aHUS, Ultomiris può essere somministrato anche sotto forma di iniezione sottocutanea.

Per PNH, GMG e NMOSD si tratta di un trattamento lungo tutto l'arco della vita. Per la SEUa il medicinale viene somministrato per almeno 6 mesi, ma il medico valuterà la durata del trattamento per ogni singolo paziente. Durante l'infusione e per almeno un'ora al termine della stessa i pazienti sono sottoposti a monitoraggio per verificare che non vi siano reazioni. In caso di reazioni correlate all'infusione, il medico può rallentarla o interromperla.

Per maggiori informazioni sull'uso di Ultomiris, vedere il foglio illustrativo o contattare il medico o il farmacista.

Come agisce Ultomiris?

Il principio attivo di Ultomiris, ravulizumab, è un anticorpo monoclonale (un tipo di proteina) concepito per legarsi alla proteina del complemento C5, che fa parte del sistema immunitario denominato "sistema del complemento".

In PNH, aHUS, GMG e NMOSD, le proteine del complemento sono eccessivamente attive, causando la distruzione dei globuli rossi in PNH, la formazione di coaguli di sangue in piccoli vasi sanguigni in tutto il corpo (microangiopatia trombotica) in aHUS, i danni ai recettori all'incrocio tra nervi e muscoli, con conseguente debolezza muscolare nel GMG, e i danni alle cellule nervose osservati nei pazienti affetti da NMOSD. Bloccando la proteina C5 del complemento, Ultomiris impedisce al sistema immunitario di danneggiare le cellule, contribuendo in tal modo a controllare i sintomi di queste malattie.

Quali benefici di Ultomiris sono stati evidenziati negli studi?

Emoglobinuria parossistica notturna

In 2 studi condotti su pazienti adulti Ultomiris ha mostrato un'efficacia pari a eculizumab nel ridurre il degrado dei globuli rossi e nell'ovviare alla necessità di trasfusioni in pazienti con EPN.

Nel primo studio 246 pazienti affetti da EPN che in precedenza non erano stati trattati con un inibitore del complemento, come eculizumab, hanno assunto Ultomiris o eculizumab. Dopo 6 mesi di trattamento sono stati osservati benefici simili in entrambi i gruppi e per due terzi o più dei pazienti (74 % di quelli trattati con Ultomiris e 66 % di quelli che hanno assunto eculizumab) non è stato necessario procedere a trasfusioni di globuli rossi. Inoltre, circa la metà dei pazienti di entrambi i gruppi aveva raggiunto livelli ematici normali dell'enzima LDH.

Nel secondo studio condotto su 195 pazienti affetti da EPN che non presentavano sintomi dopo almeno 6 mesi di trattamento con eculizumab, i pazienti hanno proseguito il trattamento con eculizumab oppure sono passati a Ultomiris. La variazione dei livelli ematici di LDH dopo 6 mesi di trattamento era simile nei due gruppi. Inoltre, nessuno dei pazienti trattati con Ultomiris ha avuto una riacutizzazione dei sintomi durante questo periodo, rispetto ai 5 pazienti che avevano proseguito il trattamento con eculizumab.

Un terzo studio in corso ha evidenziato benefici analoghi di Ultomiris in 13 pazienti di età compresa tra 9 e 17 anni che non erano stati trattati in precedenza con un inibitore del complemento o erano stabilizzati da una terapia con eculizumab. Dopo 6 mesi di trattamento, 3 dei 5 pazienti non trattati in precedenza e 4 degli 8 pazienti già trattati in precedenza con eculizumab presentavano livelli normali di LDH. In aggiunta, per 3 dei 5 pazienti precedentemente non trattati e per tutti gli 8 pazienti precedentemente trattati non sono state necessarie trasfusioni di sangue durante il trattamento. La ditta ha anche presentato dati a sostegno del fatto che il modo in cui il farmaco agisce e viene distribuito nell'organismo è simile nei bambini e negli adulti.

Un ulteriore studio condotto su 128 pazienti affetti da PNH ha dimostrato che Ultomiris somministrato per iniezione sottocutanea è efficace quanto quando il medicinale è somministrato per infusione.

Sindrome emolitico uremica atipica

Ultomiris è stato efficace nel ridurre i sintomi della SEUa in due studi principali. Gli studi hanno esaminato il numero di pazienti che hanno raggiunto una "risposta di microangiopatia trombotica (MAT) completa", ossia pazienti con livelli piastrinici e di LDH entro un intervallo normale e un miglioramento minimo del 25 % della creatinina sierica (un marcatore della funzionalità renale) nell'arco di 6 mesi di trattamento.

Nel primo studio 30 adulti e adolescenti su 56 (54 %) affetti da SEUa, che non erano stati precedentemente trattati con un inibitore del complemento, hanno ottenuto una risposta MAT completa. Il secondo studio è stato condotto su bambini e adolescenti che non erano stati precedentemente trattati con un inibitore del complemento o che avevano ricevuto eculizumab. In tale studio 14 pazienti su 18 (78 %) hanno mostrato una risposta MAT completa. Non erano disponibili dati sufficienti nei bambini di età inferiore ai 2 anni per dimostrare l'efficacia di Ultomiris nei bambini di peso inferiore a 10 kg.

Miastenia gravis generalizzata

Ultomiris è stato confrontato con placebo (trattamento fittizio) in uno studio principale condotto su 175 pazienti adulti che presentavano sintomi nonostante fossero stati sottoposti a un trattamento standard per la malattia. Il trattamento con Ultomiris ha migliorato i sintomi dei pazienti e la loro capacità di eseguire le attività quotidiane sulla base di un sistema di punteggio standard denominato MG-ADL, che misura l'effetto della malattia sulle attività quotidiane dei pazienti. La scala è compresa tra 0 e 24, ove punteggi più alti indicano sintomi più gravi. Dopo 26 settimane Ultomiris ha ridotto di 3,1 punti il punteggio MG-ADL, mentre il placebo ha determinato una riduzione di 1,4 punti.

Disturbi dello spettro della neuromielite ottica

Uno studio (in corso) condotto su 58 adulti affetti da NMO con anticorpi AQP4 ha dimostrato l'efficacia di Ultomiris nell'aumentare la durata dell'intervallo di tempo tra le recidive (riacutizzazioni dei sintomi dovuti ai NMO). Durante la prima fase dello studio, che è durata tra 50 settimane e 2,5 anni (a seconda del momento in cui un paziente è entrato per la prima volta nello studio), non si sono verificate riacutizzazioni dei sintomi nei pazienti trattati con Ultomiris.

Quali sono i rischi associati a Ultomiris?

Per l'elenco completo delle limitazioni e degli effetti indesiderati rilevati con Ultomiris, vedere il foglio illustrativo.

Gli effetti indesiderati più comuni di Ultomiris (che possono riguardare più di 1 persona su 10) sono diarrea, nasofaringite (infiammazione del naso e della gola), infezioni delle vie respiratorie superiori (infezioni del naso e della gola) e cefalea. L'effetto indesiderato più grave è l'infezione meningococcica,

un'infezione batterica provocata da *Neisseria meningitidis* che può causare meningite e avvelenamento del sangue.

I pazienti trattati con Ultomiris sono più inclini alle infezioni, inclusa la malattia meningococcica grave; pertanto Ultomiris non deve essere usato in pazienti con infezione meningococcica in corso. Non deve essere utilizzato nei pazienti che non sono stati vaccinati contro questa infezione, a meno che non stiano assumendo antibiotici idonei a ridurre il rischio. I pazienti devono assumere antibiotici per 2 settimane dopo essere stati vaccinati.

Perché Ultomiris è autorizzato nell'UE?

L'efficacia di Ultomiris è pari a quella di eculizumab nel trattare i pazienti affetti da EPN, nel ridurre la distruzione dei globuli rossi e nell'ovviare alla necessità di trasfusioni. Anche se non erano disponibili dati relativamente a pazienti di peso inferiore a 30 kg, era atteso che i benefici fossero simili in questi pazienti; il dosaggio in quelli di peso almeno pari a 10 kg potrebbe essere basato su quello della SEUa e su ulteriori prove ascrivibili ad altri studi.

Per quanto riguarda la SEUa, Ultomiris non è stato messo a confronto con eculizumab; tuttavia, l'Agenzia europea per i medicinali ha concluso, sulla base dei dati forniti, che i benefici per adulti e bambini di peso almeno pari a 10 kg fossero clinicamente significativi. L'Agenzia ha inoltre osservato che Ultomiris ha un regime posologico più pratico rispetto a eculizumab, in quanto prevede un'infusione ogni 8 settimane anziché ogni 2 settimane. Relativamente alla sicurezza, Ultomiris ha effetti indesiderati simili a quelli di eculizumab.

Nella MGg Ultomiris è risultato più efficace del placebo nel controllare i sintomi della malattia sulla base dei risultati di studi che hanno misurato come i pazienti e i medici valutavano il trattamento secondo l'impatto della malattia in termini di capacità di eseguire le attività quotidiane. L'Agenzia ha inoltre concluso che i pazienti trattati con Ultomiris avevano minori probabilità di manifestare un peggioramento della malattia e di avere bisogno del ricovero ospedaliero o di un trattamento con medicinali di soccorso rispetto a quelli trattati con placebo. Per quanto riguarda la sicurezza non sono stati individuati nuovi effetti indesiderati quando Ultomiris è stato usato per il trattamento di pazienti con MGg.

Nel caso di NMOSD, Ultomiris si è dimostrato efficace nell'aumentare il tempo che intercorre tra le recidive; gli effetti indesiderati sono simili a quelli osservati per gli altri usi del medicinale.

Pertanto, l'Agenzia ha deciso che i benefici di Ultomiris sono superiori ai rischi e che il suo uso può essere autorizzato nell'UE.

Quali sono le misure prese per garantire l'uso sicuro ed efficace di Ultomiris?

La ditta che commercializza Ultomiris garantirà che il medicinale sia disponibile per i pazienti solo quando gli operatori sanitari avranno dichiarato per iscritto che questi sono stati vaccinati o stanno ricevendo un trattamento antibiotico per prevenire la malattia meningococcica. Inoltre, ai medici che lo prescrivono e ai pazienti la ditta fornirà informazioni sulla sicurezza del medicinale e invierà a detti medici nonché ai farmacisti dei promemoria affinché verifichino l'eventuale necessità di sottoporre a richiamo vaccinale i pazienti che assumono Ultomiris. Ai pazienti verrà inoltre consegnata una scheda specifica nella quale sono spiegati i sintomi dell'infezione meningococcica, con l'avvertimento di rivolgersi immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Le raccomandazioni e le precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono osservare affinché Ultomiris sia usato in modo sicuro ed efficace sono state riportate anche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo.

Come per tutti i medicinali, i dati sull'uso di Ultomiris sono costantemente monitorati. Gli effetti indesiderati riportati con Ultomiris sono valutati attentamente e qualsiasi azione necessaria alla salvaguardia dei pazienti è intrapresa.

Altre informazioni su Ultomiris

Ultomiris ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'UE il 2 luglio 2019.

Ulteriori informazioni su Ultomiris sono disponibili sul sito web dell'Agenzia:

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

Ultimo aggiornamento della presente sintesi: 06-2023.