



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Ultomiris (*ravulizumabs*)

Ultomiris pārskats un kāpēc tās ir reģistrētas ES

Kas ir *Ultomiris* un kāpēc tās lieto?

Ultomiris ir zāles, ko lieto, lai ārstētu:

- pieaugušajiem un bērniem, kuri sver vismaz 10 kg un kuriem ir paroksismāla nakts hemoglobīnūrija (PNH), slimība, kuras gadījumā imūnsistēma uzbrūk sarkanajām asinīm šūnām un bojā tās, kā rezultātā rodas anēmija (mazs sarkano asins šūnu skaits), tromboze (asins recekļi asinsvados), pancitopēnija (mazs asins šūnu skaits) un tumšs urīns;
- pieaugušajiem un bērniem, kuri sver vismaz 10 kg un kuriem ir atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms (aHUS), slimība, kuras gadījumā imūnsistēma izraisa bojājumus, kas izraisa anēmiju, trombocitopēniju (trombocītu, t. i., to sastāvdaļu, kas palīdz asinīm sarecēt, skaita samazināšanos) un nieru mazspēju;
- pieaugušie ar vispārinātu miastēniju (gMG) — slimību, kuras gadījumā imūnsistēma uzbrūk un bojā receptorus krustojumā starp nerviem un muskuļu šūnām, izraisot muskuļu vājumu un nogurumu;
- pieaugušajiem ar optiskā neiromielīta spektra traucējumiem (NMOSD), iekaisuma traucējumiem, kas galvenokārt ietekmē redzes nervu (kas savieno aci ar smadzenēm) un muguras smadzenēm. Rezultātā pasliktinās redze, zūd jušanas spējas, spēja kontrolēt urīnpūsli, iestājas vājums un roku un kāju paralīze.

PNH gadījumā *Ultomiris* lieto pacientiem, kuriem ir simptomi, kas liecina par augstu slimības aktivitāti, vai pacientiem, kuri vismaz pēdējos sešus mēnešus ir ārstēti ar ekulizumabu (citām PNH un aHUS zālēm) un kuriem ir pierādījumi, ka ārstēšana darbojas.

aHUS gadījumā *Ultomiris* lieto pacientiem, kuri vai nu pirms tam nav saņēmuši komplementa inhibitorus (piemēram, ekulizumabu), vai kuri ir saņēmuši ekulizumabu vismaz trīs mēnešus un kuriem ir pierādījumi, ka ārstēšana darbojas.

gMG gadījumā *Ultomiris* tiek lietotas kopā ar citām zālēm pacientiem, kuru imūnsistēma rada specifisku antivielu (olbaltumvielas veidu) pret mērķi, kas atrodams muskuļu šūnās, ko dēvē par acetilholīna receptori.

NMOSD gadījumā *Ultomiris* lieto pacientiem, kuriem ir antivielas pret olbaltumvielu, ko dēvē par akvaporīnu-4 (AQP4).



Ultomiris satur aktīvo vielu ravulizumabu.

Kā lieto *Ultomiris*?

Šīs zāles var iegādāties tikai pret recepti, un tās ir jāievada tāda ārsta uzraudzībā un vadībā, kuram ir pieredze pacientu ar nieru darbības traucējumiem un nervu sistēmas vai asins darbības traucējumiem ārstēšanā.

Ultomiris tiek ievadītas infūzijas veidā (pa pilienam) vēnā; PHN un aHUS gadījumā *Ultomiris* var ievadīt arī injekcijas veidā zem ādas.

PNH, gMG un *NMOSD* gadījumā ārstēšana ilgst visu mūžu. aHUS gadījumā zāles lieto vismaz sešus mēnešus, taču ārsts noteiks ārstēšanas ilgumu katram pacientam individuāli. Infūzijas laikā un vismaz vienu stundu pēc tās novēro pacientu reakciju. Ja rodas kādas ar infūziju saistītas reakcijas, ārstam infūzija ir jāpalēnina vai jāaptur.

Papildu informāciju par *Ultomiris* lietošanu skatīt zāļu lietošanas instrukcijā vai jautāt ārstam vai farmaceitam.

Kā *Ultomiris* darbojas?

Ultomiris aktīvā viela ravulizumabs ir monoklonāla antivielas (olbaltumvielas veids), kas izstrādāta, lai piesaistītos C5 komplementa proteīnam, kas ir daļa no imūnsistēmas, ko sauc par "komplementa sistēmu".

PNH, aHUS, gMG un *NMOSD* gadījumā komplementa proteīni ir pārāk aktīvi, izraisot sarkano asins šūnu sabrukšanu PNH gadījumā, asins recekļu veidošanos mazajos asinsvados visā organismā (trombotisku mikroangiopātiju) aHUS gadījumā, t. i., nervu un muskuļu savienojumu bojājumu, kas izraisa muskuļu vājumu gMG gadījumā, un nervu šūnu bojājumu, kas novērots pacientiem ar *NMOSD*. Bloķējot C5 komplementa proteīnu, *Ultomiris* novērš imūnsistēmas bojājumus šūnās, tādējādi palīdzot kontrolēt šo slimību simptomus.

Kādi *Ultomiris* ieguvumi atklāti pētījumos?

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija

Divos pētījumos pierādīja, ka *Ultomiris* ir tikpat efektīvas kā ekulizumabs, samazinot sarkano asins šūnu sabrukšanu un novēršot transfūziju nepieciešamību PNH pacientiem.

Pirmajā pētījumā 246 pacienti ar PNH, kuri iepriekš nav ārstēti ar komplementa inhibitoru, piemēram, ekulizumabu, saņēma vai nu *Ultomiris*, vai ekulizumabu. Pēc sešu mēnešu ārstēšanas līdzīgus ieguvumus novēroja abās grupās, kur divām trešdaļām vai vairāk pacientu (74 % pacientu, kuriem deva *Ultomiris*, un 66 % pacientu, kuriem deva ekulizumabu) nebija vajadzīgas sarkano asins šūnu transfūzijas. Turklāt apmēram pusei pacientu abās grupās panāca fermenta LDH normālu līmeni asinīs.

Otrajā pētījumā ar 195 pacientiem ar PNH, kuriem nebija simptomu pēc vismaz sešu mēnešu terapijas ar ekulizumabu, pacientiem vai nu turpināja ārstēšanu ar ekulizumabu, vai nomainīja to uz *Ultomiris*. LDH līmeņa izmaiņas asinīs pēc sešu mēnešu terapijas bija līdzīgas abās grupās. Turklāt nevienam ar *Ultomiris* ārstētajam pacientam šajā laikā nebija simptomu saasinājumu salīdzinājumā ar pieciem pacientiem, kuriem turpināja ārstēšanu ar ekulizumabu.

Trešajā notiekošajā pētījumā pierādīja salīdzināmus *Ultomiris* ieguvumus 13 pacientiem vecumā no 9 līdz 17 gadiem, kuri vai nu iepriekš nebija ārstēti ar komplementa inhibitoru, vai kuru stāvoklis bija stabils, ārstējot ar ekulizumabu. Pēc sešus mēnešus ilgas ārstēšanas 3 no 5 iepriekš neārstētiem

pacienti un 4 no 8 pacientiem, kuriem bija pieredze ar ekulizumabu, bija normāls LDH līmenis. Turklāt trim no pieciem iepriekš neārstētajiem pacientiem un visiem astoņiem ar ekulizumabu ārstētajiem pacientiem ārstēšanas laikā nebija vajadzīgas asins transfūzijas. Uzņēmums arī iesniedza atbalstošus datus, lai pierādītu, ka veids, kā zāles iedarbojas un izplatās organismā, ir līdzīgs bērniem un pieaugušajiem.

Papildu pētījumā ar 128 pacientiem ar PNH pierādīja, ka *Ultomiris*, lietojot injekciju zem ādas, ir tikpat efektīvs kā infūzijas veidā.

Atipisks hemolītiski urēmisks sindroms

Divos pamatpētījumos *Ultomiris* efektīvi samazināja aHUS simptomus. Pētījumos vērtēja to pacientu skaitu, kuriem panāca "pilnīgu trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) atbildes reakciju", proti, pacientiem sešu mēnešu ārstēšanas laikā normalizējās trombocītu un LDH līmenis un vismaz par 25 % uzlabojās kreatinīna līmenis serumā (nieru darbības marķieris).

Pirmajā pētījumā 30 no 56 pieaugušajiem un pusaudžiem (54 %) ar aHUS, kuri nebija iepriekš ārstēti ar komplementa inhibitoru, panāca pilnīgu TMA atbildes reakciju. Otrajā pētījumā piedalījās bērni un pusaudži, kuri vai nu iepriekš nav saņēmuši komplementa inhibitorus, vai ir saņēmuši ekulizumabu. Šajā pētījumā 14 no 18 pacientiem (78 %) bija pilnīga TMA atbildes reakcija. Par bērniem, kuri jaunāki par diviem gadiem, nebija pietiekamu datu, lai apliecinātu *Ultomiris* efektivitāti bērniem, kuri sver mazāk par 10 kg.

Generalizētā miastēnija

Ultomiris salīdzināja ar placebo (fiktīvu ārstēšanu) vienā pamatpētījumā, iesaistot 175 pieaugušus pacientus, kuriem bija simptomi, neraugoties uz slimības standarta ārstēšanu. Ārstēšana ar *Ultomiris* uzlaboja pacientu simptomus un spēju veikt ikdienas aktivitātes, pamatojoties uz standarta novērtēšanas sistēmu MG-ADL, ar ko mēra slimības ietekmi uz pacientu ikdienas aktivitātēm. Skalas diapazons ir no 0 līdz 24 un augstāki rādītāji norāda uz smagākiem simptomiem. Pēc 26 nedēļām *Ultomiris* samazināja MG-ADL rādītāju par 3,1 punktu, bet placebo samazināja par 1,4 punktiem.

Neiromielīta optikas spektra traucējumi

Vienā (pašlaik notiekošā) pētījumā, kurā piedalījās 58 pieaugušie ar *NMOSD*, kuriem bija AQP4 antivielas, pierādīja, ka *Ultomiris* efektīvi paildina laiku starp recidīviem (*NMOSD* simptomu uzliesmojumiem). Pētījuma pirmajā posmā, kas ilga no 50 nedēļām līdz 2,5 gadiem (atkārībā no tā, kad pacients pirmoreiz iesaistījās pētījumā), pacientiem, kuri saņēma *Ultomiris*, simptomu saasinājumu nenovēroja.

Kāds risks pastāv, lietojot *Ultomiris*?

Pilnu visu blakusparādību un ierobežojumu sarakstu, lietojot *Ultomiris*, skatīt zāļu lietošanas instrukcijā.

Visbiežākās *Ultomiris* blakusparādības (kas var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) ir caureja, nazofaringīts (deguna un rīkles iekaisums), augšējo elpceļu infekcijas (deguna un rīkles infekcijas) un galvassāpes. Vissmagākā blakusparādība ir meningokoku infekcija, t. i., bakteriāla infekcija, ko izraisa *Neisseria meningitidis* un kas var izraisīt meningītu un asins saindēšanos.

Ar *Ultomiris* ārstētie pacienti ir uzņēmīgāki pret infekcijām, tostarp pret smagu meningokoku ierosinātu slimību, tāpēc pacienti ar akūtu meningokoku infekciju nedrīkst lietot *Ultomiris*. Pacienti, kuri nav vakcināti pret šo infekciju, nedrīkst lietot šīs zāles, ja vien viņi nelieto attiecīgas antibiotikas infekcijas riska mazināšanai. Pacientiem ir jālieto antibiotikas vēl divas nedēļas pēc vakcinācijas.

Kāpēc *Ultomiris* ir reģistrētas ES?

Ārstējot pacientus ar PNH, *Ultomiris* ir tikpat efektīvas kā ekulizumabs, samazinot sarkano asins šūnu sabrukšanu un transfūziju nepieciešamību. Lai gan dati nebija pieejami par pacientiem, kuru svars bija mazāks par 30 kg, bija sagaidāms, ka ieguvumi šiem pacientiem būs līdzīgi; devas tiem, kas sver vismaz 10 kg, varēja noteikt, pamatojoties uz aHUS sniegto devu un papildu pierādījumiem no citiem pētījumiem.

aHUS gadījumā *Ultomiris* netika salīdzināts ar ekulizumabu, tomēr Eiropas Zāļu aģentūra, pamatojoties uz sniegtajiem datiem, secināja, ka ieguvumi pieaugušajiem un bērniem, kuru svars ir vismaz 10 kg, ir klīniski nozīmīgi. Aģentūra arī atzīmēja, ka ārstēšanai ar *Ultomiris* ir ērtāks ārstēšanas grafiks (viena infūzija ik pēc astoņām nedēļām, nevis viena infūzija ik pēc divām nedēļām) nekā ārstēšanai ar ekulizumabu. Attiecībā uz drošumu *Ultomiris* blakusparādības ir līdzīgas ekulizumaba blakusparādībām.

gMG gadījumā *Ultomiris* bija efektīvākas par placebo slimības simptomu kontrolē, pamatojoties uz pētījumu rezultātiem, kuros mērīja gan pacientu, gan ārstu ārstēšanas vērtējumu par slimības ietekmi uz spēju veikt ikdienas darbības. Aģentūra arī secināja, ka pacientiem, kurus ārstēja ar *Ultomiris*, ir mazāka iespēja piedzīvot slimības pasliktināšanos un tiem nepieciešama hospitalizācija vai ārstēšana ar glābšanas zālēm, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar placebo. Attiecībā uz drošumu, lietojot *Ultomiris* pacientiem ar gMG, netika konstatētas jaunas blakusparādības.

NMOSD gadījumā *Ultomiris* efektīvi paildzināja laiku starp recidīviem; blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas citiem zāļu lietošanas veidiem.

Tādēļ aģentūra nolēma, ka ieguvums, lietojot *Ultomiris*, pārsniedz šo zāļu radīto risku un zāles var reģistrēt lietošanai ES.

Kas tiek darīts, lai garantētu drošu un efektīvu *Ultomiris* lietošanu?

Uzņēmums, kas piedāvā tirgū *Ultomiris*, nodrošinās, ka zāles ir pieejamas pacientiem tikai pēc tam, kad veselības aprūpes speciālisti ir parakstījuši deklarāciju, ka pacienti ir vakcinēti vai saņem antibiotiku terapiju meningokoku infekcijas profilaksei. Turklāt uzņēmums šo zāļu parakstītājiem un pacientiem nodrošinās informāciju par zāļu drošumu un nosūtīs zāļu parakstītājiem un farmaceitiem atgādinājumus pārbaudīt, vai pacientiem, kuri lieto *Ultomiris*, ir vajadzīga revakcinācija. Pacientiem arī tiks izsniegta speciāla kartīte, kurā izskaidroti meningokoku infekcijas simptomi, ar norādījumu šo simptomu gadījumā nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību.

Turklāt zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā tika ietverti ieteikumi un piesardzības pasākumi, kas jāievēro veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem, lai garantētu drošu un efektīvu *Ultomiris* lietošanu.

Tāpat kā par visām zālēm, dati par *Ultomiris* lietošanu tiek pastāvīgi uzraudzīti. Ziņotās ar *Ultomiris* lietošanu saistītās blakusparādības tiek rūpīgi izvērtētas, un tiek veikti visi pacientu aizsardzībai nepieciešamie pasākumi.

Cita informācija par *Ultomiris*

2019. gada 2. jūlijā *Ultomiris* saņēma reģistrācijas apliecību, kas derīga visā ES.

Sīkāka informācija par *Ultomiris* ir atrodama aģentūras tīmekļa vietnē:

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

Šis kopsavilkums pēdējo reizi atjaunināts 2023. gada jūnijā.