



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Ultomiris (*ravulizumab*)

Een overzicht van Ultomiris en waarom het is geregistreerd in de EU

Wat is Ultomiris en wanneer wordt het voorgeschreven?

Ultomiris is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van:

- volwassenen en kinderen met een gewicht van ten minste 10 kg die lijden aan paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie (PNH), een ziekte waarbij het immuunsysteem rode bloedcellen aanvalt en beschadigt, met anemie (lage aantallen rode bloedcellen), trombose (bloedstolsels in de bloedvaten), pancytopenie (lage aantallen bloedcellen) en donkere urine als gevolg;
- volwassenen en kinderen met een gewicht van ten minste 10 kg die lijden aan atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS), een ziekte waarbij het immuunsysteem schade veroorzaakt die leidt tot anemie, trombocytopenie (afname van het aantal bloedplaatjes, bestanddelen die het bloed helpen stollen) en nierfalen;
- volwassenen met gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG), een ziekte waarbij het immuunsysteem receptoren op de overgang tussen zenuwen en spiercellen aanvalt en beschadigt, wat spierzwakte en vermoeidheid veroorzaakt;
- volwassenen met neuromyelitis optica-spectrumstoornissen (NMOSD), ontstekingsaandoeningen die voornamelijk de oogzenuw (die het oog verbindt met de hersenen) en het ruggenmerg aantasten. Dit leidt tot verminderd gezichtsvermogen, verminderd gevoel, verlies van controle over de blaas, zwakte en verlamming van de armen en benen.

Bij PNH wordt Ultomiris gebruikt bij patiënten die symptomen hebben die wijzen op een hoge ziekteactiviteit, of bij patiënten die gedurende ten minste de laatste zes maanden met eculizumab (een ander geneesmiddel voor PNH en aHUS) zijn behandeld en bij wie de behandeling aantoonbaar is aangeslagen.

Bij aHUS wordt Ultomiris gebruikt bij patiënten die niet eerder complementremmers als eculizumab hebben gekregen, of bij patiënten die gedurende ten minste drie maanden eculizumab hebben gekregen en bij wie de behandeling aantoonbaar is aangeslagen.

Bij gMG wordt Ultomiris in combinatie met andere geneesmiddelen toegediend aan patiënten bij wie het immuunsysteem een specifiek antilichaam (een type eiwit) aanmaakt tegen een doelwit dat wordt aangetroffen op spiercellen, de zogeheten acetylcholinereceptor.



Bij NMOSD wordt Ultomiris gebruikt bij patiënten met antilichamen tegen het eiwit aquaporine-4 (AQP4).

Ultomiris bevat de werkzame stof ravulizumab.

Hoe wordt Ultomiris gebruikt?

Het geneesmiddel is alleen op doktersvoorschrift verkrijgbaar en moet worden toegediend onder begeleiding en toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met nieraandoeningen en aandoeningen van het zenuwstelsel of het bloed.

Ultomiris wordt toegediend via infusie (indruppeling) in een ader. Bij PNH en aHUS kan Ultomiris ook worden toegediend via injectie onder de huid.

Bij PNH, gMG en NMOSD moet deze behandeling levenslang worden voortgezet. Bij aHUS wordt het geneesmiddel gedurende ten minste zes maanden toegediend, maar bekijkt de arts voor elke patiënt afzonderlijk de duur van de behandeling. Patiënten worden tijdens de infusie en gedurende ten minste één uur daarna gecontroleerd op reacties. In het geval van infusiegerelateerde reacties kan de arts de infusie vertragen of stopzetten.

Zie de bijsluiter of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over het gebruik van Ultomiris.

Hoe werkt Ultomiris?

De werkzame stof in Ultomiris, ravulizumab, is een monoklonaal antilichaam (een soort eiwit) dat is ontwikkeld om zich te hechten aan het complementeiwit C5, dat deel uitmaakt van het immuunsysteem, het zogeheten 'complementsysteem'.

Bij PNH, aHUS, gMG en NMOSD zijn de complementeiwitten overactief, wat bij PNH leidt tot de vernietiging van rode bloedcellen, bij aHUS tot de vorming van bloedstolsels in kleine bloedvaten in het hele lichaam (trombotische microangiopathie), bij gMG tot de beschadiging van receptoren op de overgang tussen zenuwen en spieren met spierzwakte tot gevolg, en bij patiënten met NMOSD tot de beschadiging van zenuwcellen. Door het complementeiwit C5 te blokkeren voorkomt Ultomiris dat het immuunsysteem cellen beschadigt, wat helpt om de symptomen van deze ziekten onder controle te houden.

Welke voordelen bleek Ultomiris tijdens de studies te hebben?

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie

Ultomiris bleek in twee studies bij volwassenen net zo werkzaam te zijn als eculizumab bij het verminderen van de afbraak van rode bloedcellen en het verminderen van de behoefte aan transfusies bij patiënten met PNH.

In de eerste studie kregen 246 patiënten met PNH die niet eerder met een complementremmer zoals eculizumab waren behandeld, ofwel Ultomiris ofwel eculizumab toegediend. Na zes maanden bleek de behandeling in beide groepen op vergelijkbare wijze aan te slaan: twee derde van de patiënten of meer (74 % van de patiënten die Ultomiris kregen en 66 % van de patiënten die eculizumab kregen) had geen transfusie met rode bloedcellen nodig. Daarnaast had ongeveer de helft van de patiënten in beide groepen een normale bloedspiegel van het enzym LDH bereikt.

In de tweede studie, onder 195 patiënten met PNH die geen ziekteverschijnselen hadden na ten minste zes maanden behandeling met eculizumab, zetten de patiënten de behandeling met eculizumab voort

of stapten zij over op Ultomiris. De verandering in de LDH-bloedspiegel na zes maanden behandeling was vergelijkbaar in de twee groepen. Bovendien deed zich in deze periode bij geen enkele patiënt die met Ultomiris werd behandeld een opflakking van de ziekteverschijnselen voor, tegenover vijf patiënten in de groep die de behandeling met eculizumab voortzetten.

Een derde – lopende – studie liet vergelijkbare voordelen van Ultomiris zien bij 13 patiënten tussen 9 en 17 jaar oud die niet eerder waren behandeld met een complementremmer of die stabiel waren bij behandeling met eculizumab. Na zes maanden behandeling hadden drie van de vijf niet eerder behandelde patiënten en vier van de acht patiënten die ervaring hadden met eculizumab normale LDH-gehalten. Bovendien hadden drie van de vijf niet eerder behandelde patiënten en alle acht eerder behandelde patiënten geen bloedtransfusies nodig tijdens de behandeling. Het bedrijf verstrekke ook ondersteunende gegevens om aan te tonen dat de manier waarop het geneesmiddel werkt en in het lichaam wordt verspreid, vergelijkbaar is bij kinderen en volwassenen.

Uit een aanvullende studie onder 128 patiënten met PNH bleek dat Ultomiris bij toediening via injectie onder de huid even werkzaam is als wanneer het geneesmiddel via infusie wordt toegediend.

Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom

Ultomiris was in twee studies werkzaam bij het verminderen van de symptomen van aHUS. In de studies werd over een periode van zes maanden behandeling gekeken naar het aantal patiënten dat een 'volledige trombotische-microangiopathie-respons (TMA-respons)' vertoonde, dat wil zeggen patiënten met bloedplaatjes- en LDH-gehalten binnen het normale bereik en een minimale verbetering van 25 % in serumcreatinine (een marker voor de nierfunctie).

In de eerste studie vertoonden 30 van de 56 volwassenen en adolescenten (54 %) met aHUS die niet eerder met een complementremmer waren behandeld, een volledige TMA-respons. Bij de tweede studie waren kinderen en adolescenten betrokken die niet eerder met een complementremmer waren behandeld of die eculizumab hadden gekregen. In deze studie vertoonden 14 van de 18 patiënten (78 %) een volledige TMA-respons. Er waren niet genoeg gegevens beschikbaar over kinderen jonger dan 2 jaar om de werkzaamheid van Ultomiris bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 10 kg aan te tonen.

Gegeneraliseerde myasthenia gravis

Ultomiris werd vergeleken met placebo (een schijnbehandeling) in één hoofdstudie onder 175 volwassen patiënten die symptomen hadden ondanks het feit dat ze een standaardbehandeling voor hun ziekte kregen. Behandeling met Ultomiris verbeterde de symptomen van de patiënten en hun vermogen om dagelijkse activiteiten te ondernemen op basis van een standaardscoreingssysteem, MG-ADL genaamd, dat de impact van de ziekte op de dagelijkse activiteiten van de patiënten meet. De schaal varieert van 0 tot 24 en hogere scores wijzen op ernstigere symptomen. Na 26 weken leidde Ultomiris tot een verlaging van de MG-ADL-score met 3,1 punten, terwijl placebo tot een verlaging van 1,4 punt leidde.

Neuromyelitis optica-spectrumstoornissen

Uit één (lopende) studie onder 58 volwassen NMOSD-patiënten met AQP4-antilichamen, bleek dat Ultomiris werkzaam was bij het verlengen van het interval tussen recidieven (opflakkingen van NMOSD-symptomen). Tijdens de eerste fase van de studie, die 50 weken tot 2,5 jaar duurde (afhankelijk van het tijdstip waarop de patiënt in de studie werd opgenomen), werden er geen opflakkingen van symptomen waargenomen bij patiënten die Ultomiris kregen.

Welke risico's houdt het gebruik van Ultomiris in?

Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van de bijwerkingen van en beperkende voorwaarden voor Ultomiris.

De meest voorkomende bijwerkingen van Ultomiris (die bij meer dan 1 op de 10 personen kunnen optreden) zijn diarree, nasofaryngitis (ontsteking van de neus en keel), infecties van de bovenste luchtwegen (neus- en keelinfecties) en hoofdpijn. De ernstigste bijwerking is meningokokkeninfectie, een bacteriële infectie veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*, die meningitis en bloedvergiftiging kan veroorzaken.

Omdat patiënten die met Ultomiris worden behandeld vatbaarder zijn voor infecties zoals ernstige meningokokkenziekte, mag Ultomiris niet worden gebruikt bij patiënten die al een meningokokkeninfectie hebben. Het middel mag evenmin worden toegediend aan patiënten die niet gevaccineerd zijn tegen deze infectie, tenzij zij de juiste antibiotica innemen om het risico op infectie te beperken. Patiënten moeten na vaccinatie gedurende twee weken antibiotica innemen.

Waarom is Ultomiris geregistreerd in de EU?

Ultomiris is even werkzaam als eculizumab bij het behandelen van patiënten met PNH voor het verminderen van de afbraak van rode bloedcellen en het vermijden van bloedtransfusies. Hoewel er geen gegevens beschikbaar waren over patiënten die minder dan 30 kg wegen, werd verwacht dat de voordelen bij deze patiënten vergelijkbaar zouden zijn; de dosering voor patiënten die ten minste 10 kg wegen zou gebaseerd kunnen worden op de dosering voor aHUS en op aanvullend bewijs uit andere studies.

Wat aHUS betreft werd Ultomiris niet vergeleken met eculizumab. Op basis van de verstrekte gegevens concludeerde het Europees Geneesmiddelenbureau echter dat de voordelen bij volwassenen en kinderen met een gewicht van ten minste 10 kg klinisch significant waren. Het Geneesmiddelenbureau merkte ook op dat Ultomiris een geschikter behandelingschema heeft dan eculizumab (met één infusie om de acht weken in plaats van om de twee weken). Wat de veiligheid betreft, heeft Ultomiris dezelfde bijwerkingen als eculizumab.

Bij gMG was Ultomiris werkzamer dan placebo bij het onder controle houden van de symptomen van de ziekte, op basis van de resultaten van studies waarbij de beoordeling van de behandeling door zowel patiënten als artsen werd gemeten met betrekking tot de invloed van de ziekte wat betreft het vermogen om dagelijkse activiteiten te ondernemen. Het Geneesmiddelenbureau concludeerde ook dat patiënten die met Ultomiris werden behandeld minder kans hadden op verergering van hun ziekte en opname in het ziekenhuis of behandeling met noodgeneesmiddelen dan patiënten die met placebo werden behandeld. Met betrekking tot de veiligheid werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld wanneer Ultomiris werd gebruikt voor de behandeling van patiënten met gMG.

Bij NMOsD bleek Ultomiris werkzaam te zijn bij het verlengen van het interval tussen recidieven, en waren de bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen die worden waargenomen bij ander gebruik van het geneesmiddel.

Het Geneesmiddelenbureau heeft daarom geconcludeerd dat de voordelen van Ultomiris groter zijn dan de risico's en dat dit middel geregistreerd kan worden voor gebruik in de EU.

Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Ultomiris te waarborgen?

Het bedrijf dat Ultomiris in de handel brengt, zorgt ervoor dat patiënten het geneesmiddel alleen kunnen krijgen als professionele zorgverleners schriftelijk verklaren dat de patiënt gevaccineerd is of behandeld wordt met antibiotica om meningokokkenziekte te voorkomen. Het bedrijf zal voorschrijvers en patiënten ook informatie verstrekken over de veiligheid van het geneesmiddel, en artsen en apothekers er nogmaals op wijzen dat zij moeten controleren of een (her)vaccinatie noodzakelijk is voor patiënten die Ultomiris krijgen. Aan patiënten moet ook een speciale kaart worden gegeven waarop de verschijnselen van meningokokkeninfectie worden uitgelegd, met de instructie onmiddellijk medische zorg in te roepen als deze verschijnselen zich bij hen voordoen.

Aanbevelingen en voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten in acht moeten nemen voor een veilig en doeltreffend gebruik van Ultomiris, zijn ook opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter.

Zoals voor alle geneesmiddelen worden gegevens over het gebruik van Ultomiris continu gevolgd. Bijwerkingen waargenomen voor Ultomiris worden nauwkeurig geëvalueerd en indien nodig worden maatregelen getroffen om patiënten te beschermen.

Overige informatie over Ultomiris

Op 2 juli 2019 is een in de hele EU geldige vergunning voor het in de handel brengen van Ultomiris verleend.

Meer informatie over Ultomiris is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ultomiris.

Dit overzicht is voor het laatst bijgewerkt in 06-2023.