



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Ultomiris (*rawulizumab*)

Przegląd wiedzy na temat leku Ultomiris i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE

Czym jest lek Ultomiris i w jakim celu się go stosuje

Ultomiris jest lekiem przeznaczonym do stosowania w leczeniu:

- osób dorosłych i dzieci o masie ciała co najmniej 10 kg z napadową nocną hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH) – chorobą, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje i uszkadza krwinki czerwone, co powoduje niedokrwistość (obniżoną liczbę krwinek czerwonych), zakrzepicę (obecność zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych), pancytopenię (obniżoną liczbę krwinek) i ciemne zabarwienie moczu;
- osób dorosłych i dzieci o masie ciała co najmniej 10 kg z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (ang. *atypical haemolytic uremic syndrome*, aHUS) – chorobą, w przebiegu której układ odpornościowy powoduje uszkodzenia prowadzące do niedokrwistości, małopłytkowości (zmniejszenia liczby płytek krwi, składników przyczyniających się do krzepnięcia krwi) i niewydolności nerek;
- osób dorosłych z uogólnioną miastenią (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG), chorobą, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje i uszkadza receptory w miejscu połączenia nerwów i komórek mięśniowych, powodując osłabienie i zmęczenie mięśni;
- osób dorosłych chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD) – schorzeniami zapalnymi, które atakują głównie nerw wzrokowy (łączy oko z mózgiem) i rdzeń kręgowy. Prowadzą one do zaburzenia widzenia, utraty czucia, utraty kontroli pęcherza, osłabienia oraz paraliżu ramion i nóg.

W PNH lek Ultomiris stosuje się u pacjentów z objawami wskazującymi na wysoką aktywność choroby lub którzy od co najmniej 6 miesięcy przyjmują ekulizumab (inny lek na PNH i aHUS) i w przypadku których istnieją dowody, że leczenie działa.

W aHUS lek Ultomiris stosuje się u pacjentów, którzy albo nie otrzymywali wcześniej inhibitorów dopełniacza (takich jak ekulizumab), albo otrzymywali ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wydają się reagować na to leczenie.



W gMG lek Ultomiris podaje się z innymi lekami pacjentom, których układ odpornościowy wytwarza swoiste przeciwciało (rodzaj białka), skierowane na cel występujący na komórkach mięśniowych, zwany receptorem acetylocholiny.

W NMOSD lek Ultomiris stosuje się u pacjentów mających przeciwciała przeciw białku o nazwie akwaporyna 4 (ang. *Aquaporin-4*, AQP4).

Substancją czynną zawartą w leku Ultomiris jest rawulizumab.

Jak stosować lek Ultomiris

Lek wydawany na receptę. Musi on być podawany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz zaburzeniami obejmującymi układ nerwowy lub krew.

Lek Ultomiris podaje się w postaci infuzji dożylniej (kroplówki); w PNH i aHUS lek Ultomiris może być również podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

W PNH, gMG i NMOSD leczenie trwa przez całe życie. W aHUS lek podaje się przez co najmniej 6 miesięcy, ale lekarz ustala długość leczenia indywidualnie dla każdego pacjenta. Pacjenci są monitorowani pod kątem wszelkich reakcji podczas infuzji oraz przez co najmniej 1 godzinę po jego zakończeniu. W przypadku reakcji związanych z infuzją lekarz może spowolnić lub przerwać jej podawanie.

Więcej informacji o sposobie stosowania leku Ultomiris znajduje się w Ulotce dla pacjenta lub udzieli ich lekarz lub farmaceuta.

Jak działa lek Ultomiris

Substancja czynna leku Ultomiris, rawulizumab, jest przeciwciałem monoklonalnym (rodzajem białka), które zostało zaprojektowane w taki sposób, aby przyłączało się do białka dopełniacza C5, które jest częścią układu odpornościowego zwanego „układem dopełniacza”.

W PNH, aHUS, GMG i NMOSD białko dopełniacza są nadmiernie aktywne, co powoduje niszczenie krwinek czerwonych w PNH, powstawanie zakrzepów krwi w małych naczyniach krwionośnych w całym organizmie (mikroangiopatia zakrzepowa) w aHUS, uszkodzenie receptorów w miejscu połączenia nerwów i mięśni, co prowadzi do osłabienia mięśni w GMG, a także uszkodzenie komórek nerwowych obserwowane u pacjentów z NMOSD. Blokując białko dopełniacza C5, lek Ultomiris zapobiega uszkodzeniu komórek przez układ odpornościowy, pomagając w ten sposób w kontrolowaniu objawów tych chorób.

Korzyści ze stosowania leku Ultomiris wykazane w badaniach

Napadowa nocna hemoglobinuria

W dwóch badaniach u osób dorosłych wykazano, że lek Ultomiris równie skutecznie jak ekulizumab hamuje rozpad krwinek czerwonych, co pozwala pacjentom z PNH uniknąć konieczności przetoczeń.

W pierwszym badaniu 246 pacjentów z PNH, którzy wcześniej nie przyjmowali inhibitorów układu dopełniacza (takich jak ekulizumab), otrzymywało albo lek Ultomiris, albo ekulizumab. Po 6 miesiącach leczenia w obu grupach odnotowano podobne korzyści: przetoczenie krwinek czerwonych nie było konieczne u co najmniej dwóch trzecich pacjentów (74% otrzymujących Ultomiris i 66% otrzymujących ekulizumab). Ponadto u około połowy pacjentów w obu grupach uzyskano prawidłowe stężenie enzymu LDH we krwi.

W drugim badaniu, obejmującym 195 pacjentów z PNH, którzy nie mieli objawów po co najmniej 6 miesiącach leczenia ekulizumabem, albo kontynuowano to leczenie, albo zmieniano ekulizumab na lek Ultomiris. Zmiana stężenia LDH we krwi po 6 miesiącach leczenia była podobna w obu grupach. Ponadto u żadnego z pacjentów otrzymujących lek Ultomiris nie wystąpiło w tym czasie zaostrzenie objawów, do którego doszło u 5 pacjentów kontynuujących leczenie ekulizumabem.

W trzecim trwającym badaniu wykazano porównywalne korzyści ze stosowania leku Ultomiris u 13 pacjentów w wieku od 9 do 17 lat, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem układu dopełniacza lub których stan był stabilny podczas leczenia ekulizumabem. Po 6 miesiącach leczenia u 3 z 5 wcześniej nieleczonych pacjentów i u 4 spośród 8 pacjentów wcześniej leczonych ekulizumabem występowało normalne stężenie LDH. Ponadto u 3 z 5 wcześniej nieleczonych pacjentów i u 8 uprzednio leczonych pacjentów nie były wymagane transfuzje krwi w trakcie leczenia. Firma przedłożyła również dane pomocnicze wskazujące na podobny sposób działania leku i jego dystrybucji w organizmie u dzieci i osób dorosłych.

Dodatkowe badanie z udziałem 128 pacjentów z PNH wykazało, że lek Ultomiris podawany we wstrzyknięciu podskórnym jest tak samo skuteczny, jak w przypadku podawania leku we wlewie dożylnym.

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy

Lek Ultomiris był skuteczny w łagodzeniu objawów aHUS w dwóch badaniach głównych. Analizowano w nich, ilu pacjentów osiągnęło tzw. całkowitą odpowiedź pod względem mikroangiopatii zakrzepowych (TMA), czyli ilu pacjentów po 6 miesiącach leczenia wykazywało prawidłową liczbę płytek krwi, prawidłowe stężenie LDH oraz co najmniej 25-procentową poprawę stężenia kreatyniny w surowicy (parametru informującego o czynności nerek).

W pierwszym badaniu 30 spośród 56 dorosłych i nastoletnich pacjentów (54%) z aHUS, którzy wcześniej nie przyjmowali inhibitora układu dopełniacza, osiągnęło całkowitą odpowiedź pod względem TMA. W drugim badaniu brały udział dzieci i młodzież, które albo wcześniej nie przyjmowały inhibitora układu dopełniacza, albo przyjmowały ekulizumab. W badaniu tym 14 spośród 18 pacjentów (78%) osiągnęło całkowitą odpowiedź pod względem TMA. Dane na temat dzieci do 2. roku życia są niewystarczające, aby wykazać skuteczność leku Ultomiris u dzieci o masie ciała poniżej 10 kg.

Uogólniona miastenia

Lek Ultomiris porównywano z placebo (leczenie pozorowane) w jednym badaniu głównym z udziałem 175 dorosłych pacjentów, u których występowały objawy pomimo stosowania standardowego leczenia choroby. Terapia lekiem Ultomiris łagodziła objawy u pacjentów oraz ich zdolność do wykonywania codziennych czynności w oparciu o standardowy system oceny o nazwie MG-ADL, który mierzy wpływ choroby na ich codzienne czynności. Skala waha się od 0 do 24 punktów, a wyższe wyniki wskazują na występowanie poważniejszych objawów. Po 26 tygodniach lek Ultomiris doprowadził do 3,1-punktowego zmniejszenia wyniku w skali MG-ADL, natomiast placebo – do 1,4-punktowego obniżenia.

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego

Jedno (trwające) badanie z udziałem 58 osób dorosłych z NMOSD, u których występowały przeciwciała AQP4, wykazało, że lek Ultomiris skutecznie wydłuża czas między nawrotami (zaostrzeniami objawów NMOSD). Podczas pierwszej fazy badania, która trwała od 50 tygodni do 2,5 roku (w zależności od tego, kiedy pacjent został zakwalifikowany do badania), nie wystąpiły zaostrzenia objawów u pacjentów, którym podawano lek Ultomiris.

Ryzyko związane ze stosowaniem leku Ultomiris

Pełny wykaz działań niepożądanych oraz ograniczeń związanych ze stosowaniem leku Ultomiris znajduje się w Ulotce dla pacjenta.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Ultomiris (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: biegunka, zapalenie nosa i gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych (zakażenia nosa i gardła) oraz ból głowy. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest zakażenie meningokokowe, czyli infekcja wywołana przez bakterię *Neisseria meningitidis*, która może powodować zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i posocznicę.

Ponieważ pacjenci przyjmujący lek Ultomiris są bardziej podatni na zakażenia, w tym na ciężką chorobę meningokokową, leku Ultomiris nie wolno podawać osobom z czynnym zakażeniem meningokokowym. Leku nie wolno także stosować u pacjentów niezaszczepionych przeciwko temu zakażeniu, chyba że otrzymują oni odpowiednie antybiotyki, aby zmniejszyć ryzyko infekcji. Pacjenci muszą przyjmować antybiotyki przez 2 tygodnie po szczepieniu.

Podstawy dopuszczenia do obrotu leku Ultomiris w UE

Ultomiris jest równie skuteczny jak ekulizumab w leczeniu pacjentów z PNH pod względem hamowania rozpadu krwinek czerwonych i zmniejszania konieczności przetoczeń. Chociaż nie były dostępne dane dotyczące pacjentów ważących mniej niż 30 kg, oczekiwano, że korzyści będą podobne u tych pacjentów. Dawkowanie u osób ważących co najmniej 10 kg może być oparte na wynikach badania aHUS i dodatkowych dowodów z innych badań.

W leczeniu aHUS leku Ultomiris nie porównywano z ekulizumabem, niemniej na podstawie dostępnych danych Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści u osób dorosłych i dzieci ważących co najmniej 10 kg są istotne klinicznie. Agencja zauważyła również, że Ultomiris charakteryzuje się wygodniejszym schematem dawkowania niż ekulizumab (jeden wlew co 8 tygodni zamiast co 2 tygodnie). Jeśli chodzi o bezpieczeństwo, lek Ultomiris wykazuje podobne działania niepożądane do ekulizumabu.

W gMG lek Ultomiris był skuteczniejszy od placebo w kontrolowaniu objawów choroby w oparciu o wyniki badań, w których oceniano wpływ leczenia zarówno na podstawie oceny pacjentów, jak i lekarzy na wpływ choroby pod względem zdolności do wykonywania codziennych czynności. Agencja stwierdziła również, że u pacjentów leczonych lekiem Ultomiris prawdopodobieństwo nasilenia się choroby i konieczności hospitalizacji lub leczenia lekami ratunkowymi było mniejsze niż u pacjentów otrzymujących placebo. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych podczas stosowania leku Ultomiris w leczeniu pacjentów z gMG.

W NMOSD wykazano skuteczność leku Ultomiris w wydłużaniu czasu między nawrotami; działania niepożądane były podobne do tych zaobserwowanych w przypadku innych zastosowań leku.

Dlatego też Agencja uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Ultomiris przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

Środki podejmowane w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Ultomiris

Firma, która wprowadza lek Ultomiris do obrotu, zadba, by był on udostępniany pacjentom wyłącznie po złożeniu przez personel medyczny pisemnego oświadczenia, że pacjenci zostali zaszczepieni lub otrzymują antybiotyki zapobiegające chorobie meningokokowej. Ponadto firma przekaże lekarzom przepisującym lek i pacjentom informacje na temat bezpieczeństwa stosowania oraz będzie przypominać lekarzom przepisującym lek i farmaceutom, aby sprawdzali, czy nie jest konieczne

ponowne zaszczepienie pacjentów przyjmujących lek Ultomiris. Pacjenci otrzymają także specjalną kartę z opisem objawów zakażenia meningokokowego i informacją, aby w przypadku ich wystąpienia niezwłocznie zasięgnęli porady medycznej.

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Ultomiris w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla pacjenta zawarto również zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.

Tak jak w przypadku wszystkich leków dane o stosowaniu leku Ultomiris są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Ultomiris są starannie oceniane i podejmowane są wszystkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

Inne informacje dotyczące leku Ultomiris

Lek Ultomiris otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej UE od dnia 2 lipca 2019 r.

Dalsze informacje na temat leku Ultomiris znajdują się na stronie internetowej Agencji pod adresem: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ultomiris.

Data ostatniej aktualizacji: 06.2023 r.