



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Ultomiris (*ravulizumab*)

Um resumo sobre Ultomiris e por que está autorizado na UE

O que é Ultomiris e para que é utilizado?

Ultomiris é um medicamento utilizado no tratamento de:

- adultos e crianças que pesem pelo menos 10 kg que apresentem hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), uma doença na qual o sistema imunitário ataca e danifica os glóbulos vermelhos, resultando em anemia (contagens baixas de glóbulos vermelhos), trombose (coágulos de sangue nos vasos sanguíneos), pancitopenia (contagens baixas de células sanguíneas) e urina escura;
- adultos e crianças com um peso mínimo de 10 kg com síndrome hemolítica urémica atípica (SHUa), uma doença na qual o sistema imunitário provoca danos que levam a anemia, trombocitopenia (uma diminuição do número de plaquetas, componentes que ajudam o sangue a coagular) e insuficiência renal;
- adultos com miastenia gravis generalizada (gMG), uma doença na qual o sistema imunitário ataca e danifica os receptores na junção entre os nervos e as células musculares, causando fraqueza muscular e cansaço;
- adultos com doenças do espectro da neuromielite ótica (NMOSD), doenças inflamatórias que afetam principalmente o nervo ótico (que liga o olho ao cérebro) e a medula espinal. Isto conduz à diminuição da visão, perda de sensibilidade, perda do controlo da bexiga, fraqueza e paralisia dos braços e pernas.

Na HPN, Ultomiris é utilizado em doentes com sintomas indicativos de alta atividade da doença ou que tenham sido tratados com eculizumab (outro medicamento para a HPN e a SHUa) durante, pelo menos, os últimos 6 meses e com provas de que o tratamento está a funcionar.

Na SHUa, Ultomiris é utilizado em doentes que não tenham recebido anteriormente inibidores do complemento (tais como o eculizumab) ou que tenham recebido eculizumab durante, pelo menos, 3 meses e com provas de que o tratamento está a funcionar.

Na gMG, Ultomiris é administrado em associação com outros medicamentos em doentes cujo sistema imunitário produz um anticorpo específico (tipo de proteína) contra um alvo encontrado nas células musculares, denominado recetor de acetilcolina.

Nas NMOSD, Ultomiris é utilizado em doentes que têm anticorpos contra uma proteína denominada aquaporina-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 contém a substância ativa ravulizumab.

Como se utiliza Ultomiris?

O medicamento só pode ser obtido mediante receita médica e deve ser administrado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com doenças renais e doenças que afetam o sistema nervoso ou o sangue.

Ultomiris é administrado por perfusão (administração gota a gota) numa veia; para a HPN e a SHUa, Ultomiris também pode ser administrado por injeção subcutânea (sob a pele).

Para a HPN, a gMG e as NMOSD, trata-se de um tratamento para toda a vida. Na SHUa, o medicamento é administrado durante, pelo menos, 6 meses, mas o médico considerará a duração do tratamento para cada doente individualmente. Os doentes são monitorizados relativamente à ocorrência de eventuais reações durante a perfusão e durante, pelo menos, uma hora após o seu término. Em caso de eventuais reações relacionadas com a perfusão, o médico poderá reduzir a taxa de perfusão ou interrompê-la.

Para mais informações sobre a utilização de Ultomiris, consulte o Folheto Informativo ou contacte o seu médico ou farmacêutico.

Como funciona Ultomiris?

A substância ativa de Ultomiris, o ravulizumab, é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) concebido para se ligar à proteína C5 do complemento, que faz parte do sistema imunitário denominado «sistema do complemento».

Na HPN, SHUa, gMG e NMOSD, as proteínas do complemento estão excessivamente ativas, causando a destruição dos glóbulos vermelhos na HPN, a formação de coágulos sanguíneos em pequenos vasos sanguíneos em todo o organismo (microangiopatia tromboótica) na SHUa, danos nos recetores na junção entre nervos e músculos, resultando em fraqueza muscular na gMG, e danos nas células nervosas observados em doentes com NMOSD. Ao bloquear a proteína C5 do complemento, Ultomiris impede que o sistema imunitário danifique as células, ajudando, desta forma, a controlar os sintomas destas doenças.

Quais os benefícios demonstrados por Ultomiris durante os estudos?

Hemoglobinúria paroxística noturna

Ultomiris demonstrou ser tão eficaz como o eculizumab na redução da degradação de glóbulos vermelhos e da necessidade de transfusões de sangue em doentes com HPN em 2 estudos realizados em adultos.

No primeiro estudo, 246 doentes com HPN não tratados anteriormente com um inibidor do complemento, como o eculizumab, receberam Ultomiris ou eculizumab. Após 6 meses de tratamento, foram observados benefícios semelhantes em ambos os grupos, com dois terços ou mais dos doentes (74 % no grupo de Ultomiris e 66 % no grupo do eculizumab) a não terem necessitado de transfusões de glóbulos vermelhos. Além disso, cerca de metade dos doentes de ambos os grupos atingiu os níveis sanguíneos normais da enzima LDH.

No segundo estudo em 195 doentes com HPN que não apresentavam sintomas após, pelo menos, 6 meses de tratamento com eculizumab, os doentes continuaram o tratamento com eculizumab ou mudaram para Ultomiris. A alteração dos níveis de LDH no sangue após 6 meses de tratamento foi semelhante nos 2 grupos. Além disso, nenhum dos doentes tratados com Ultomiris apresentou uma

exacerbação dos sintomas durante este período, em comparação com 5 dos doentes que continuaram com o eculizumab.

Um terceiro estudo em curso demonstrou benefícios comparáveis com Ultomiris em 13 doentes com idades compreendidas entre os 9 e os 17 anos não anteriormente tratados com um inibidor do complemento ou que se mantiveram estáveis com o tratamento com eculizumab. Após 6 meses de tratamento, 3 dos 5 doentes não tratados previamente e 4 dos 8 doentes previamente tratados com eculizumab apresentavam níveis normais de LDH. Além disso, 3 dos 5 doentes não tratados anteriormente e os 8 doentes anteriormente tratados não necessitaram de transfusões de sangue durante o tratamento. A empresa também forneceu dados de apoio para demonstrar que a forma como o medicamento atua e é distribuído no organismo é semelhante nas crianças e nos adultos.

Um estudo adicional em 128 doentes com HPN demonstrou que Ultomiris administrado por injeção sob a pele é tão eficaz como quando o medicamento é administrado por perfusão.

Síndrome hemolítica urémica atípica

Ultomiris foi eficaz na redução dos sintomas da SHUa em 2 estudos principais. Os estudos analisaram o número de doentes que atingiram uma «resposta completa à microangiopatia trombótica (TMA)», ou seja, doentes com níveis de plaquetas e de LDH dentro do intervalo normal e uma melhoria mínima de 25 % na creatinina sérica (um marcador da função renal), durante 6 meses de tratamento.

No primeiro estudo, 30 dos 56 adultos e adolescentes (54 %) com SHUa que não tinham sido tratados anteriormente com um inibidor do complemento obtiveram uma resposta completa à TMA. O segundo estudo incluiu crianças e adolescentes não tratados anteriormente com um inibidor do complemento ou que tinham recebido eculizumab. Neste estudo, 14 dos 18 doentes (78 %) apresentaram uma resposta completa à TMA. Não existem dados suficientes em crianças com menos de 2 anos de idade para demonstrar a eficácia de Ultomiris em crianças com peso inferior a 10 kg.

Miastenia gravis generalizada

Ultomiris foi comparado com um placebo (um tratamento simulado) num estudo principal que incluiu 175 doentes adultos que apresentaram sintomas apesar de receberem tratamento padrão para a sua doença. O tratamento com Ultomiris melhorou os sintomas dos doentes e a sua capacidade para realizar atividades diárias com base num sistema de pontuação padrão denominado MG-ADL, que mede o impacto da doença nas atividades diárias dos doentes. A escala varia entre 0 e 24, sendo que pontuações mais elevadas indicam sintomas mais graves. Após 26 semanas, Ultomiris levou a uma redução de 3,1 pontos na pontuação MG-ADL, ao passo que o placebo levou a uma redução de 1,4 pontos.

Perturbações do espectro da neuromielite ótica

Um estudo (em curso) que incluiu 58 adultos com NMOSD que tinham anticorpos contra a AQP4 demonstrou que Ultomiris foi eficaz no aumento do período de tempo entre surtos (exacerbações dos sintomas de NMOSD). Durante a primeira fase do estudo, que durou entre 50 semanas e 2,5 anos (dependendo do momento em que um doente entrou pela primeira vez no estudo), não se verificaram surtos de sintomas nos doentes que receberam Ultomiris.

Quais são os riscos associados a Ultomiris?

Para a lista completa das restrições de utilização e dos efeitos secundários comunicados relativamente a Ultomiris, consulte o Folheto Informativo.

Os efeitos secundários mais frequentes associados a Ultomiris (que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) são diarreia, nasofaringite (inflamação do nariz e da garganta), infeções do trato

respiratório superior (infecções do nariz e da garganta) e dores de cabeça. O efeito secundário mais grave é a infecção meningocócica, uma infecção bacteriana causada pela *Neisseria meningitidis*, que pode provocar meningite e envenenamento do sangue.

Os doentes tratados com Ultomiris são mais propensos a infecções, incluindo doença meningocócica grave; por conseguinte, Ultomiris é contraindicado em doentes com infecção meningocócica ativa. Ultomiris é contraindicado em doentes que não tenham sido vacinados contra esta infecção, exceto se estiverem a tomar antibióticos adequados para reduzir o risco de infecção. Os doentes devem tomar antibióticos durante 2 semanas após terem sido vacinados.

Por que está Ultomiris autorizado na UE?

Ultomiris é tão eficaz como o eculizumab no tratamento de doentes com HPN, reduzindo a degradação dos glóbulos vermelhos e evitando a necessidade de transfusões. Embora não tenham sido disponibilizados dados relativos a doentes com peso inferior a 30 kg, espera-se que os benefícios sejam semelhantes nestes doentes; a dosagem nos doentes com peso igual ou superior a 10 kg poderá basear-se na recomendada para a SHUa e em mais evidências obtidas noutros estudos.

Na SHUa, Ultomiris não foi comparado com o eculizumab; no entanto, a Agência Europeia de Medicamentos concluiu, com base nos dados fornecidos, que os benefícios em adultos e crianças com peso mínimo de 10 kg eram clinicamente significativos. A Agência observou igualmente que Ultomiris tem um esquema de tratamento mais conveniente do que o eculizumab (com uma perfusão a cada 8 semanas, em vez de a cada 2 semanas). Quanto à segurança, Ultomiris tem efeitos secundários semelhantes ao eculizumab.

Na gMG, Ultomiris foi mais eficaz do que o placebo no controlo dos sintomas da doença, com base nos resultados de estudos que mediram a avaliação do tratamento dos doentes e dos médicos sobre o impacto da doença em termos da capacidade de realizar atividades diárias. A Agência concluiu igualmente que os doentes tratados com Ultomiris tinham menos probabilidade de sofrer um agravamento da sua doença e de necessitar de hospitalização ou de tratamento com medicamentos de emergência, em comparação com os doentes que receberam o placebo. No que respeita à segurança, não foram identificados novos efeitos secundários quando Ultomiris foi utilizado no tratamento de doentes com MGg.

Nas NMOSD, Ultomiris demonstrou ser eficaz no aumento do tempo entre as recidivas; os efeitos secundários foram semelhantes aos observados nos outros usos do medicamento.

A Agência concluiu, por conseguinte, que os benefícios de Ultomiris são superiores aos seus riscos e o medicamento pode ser autorizado para utilização na UE.

Que medidas estão a ser adotadas para garantir a utilização segura e eficaz de Ultomiris?

A empresa que comercializa Ultomiris assegurará que o medicamento só é dispensado aos doentes depois de os profissionais de saúde apresentarem uma confirmação por escrito da vacinação do doente ou de tratamento preventivo com antibióticos para a doença meningocócica. A empresa fornecerá ainda aos prescritores e aos doentes informações sobre a segurança do medicamento, e enviará lembretes aos prescritores e aos farmacêuticos para que verifiquem se existe a necessidade de uma nova vacinação para os doentes que estejam a receber Ultomiris. Será também dado aos doentes um cartão especial que explica os sintomas da infecção meningocócica e instrui os doentes a procurarem imediatamente assistência médica caso sintam esses sintomas.

No Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo foram igualmente incluídas recomendações e precauções a observar pelos profissionais de saúde e pelos doentes para a utilização segura e eficaz de Ultomiris.

Tal como para todos os medicamentos, os dados sobre a utilização de Ultomiris são continuamente monitorizados. Os efeitos secundários comunicados com Ultomiris são cuidadosamente avaliados e são tomadas quaisquer ações necessárias para proteger os doentes.

Outras informações sobre Ultomiris

A 2 de julho de 2019, Ultomiris recebeu uma Autorização de Introdução no Mercado, válida para toda a UE.

Estão disponíveis mais informações sobre Ultomiris no sítio Web da Agência:

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

Este resumo foi atualizado pela última vez em 06-2023.