



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Ultomiris (*ravulizumab*)

Prezentare generală a Ultomiris și motivele autorizării medicamentului în UE

Ce este Ultomiris și pentru ce se utilizează?

Ultomiris este un medicament utilizat pentru a trata:

- adulți, adolescenți și copii cu greutatea de cel puțin 10 kg care au hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), boală în care sistemul imunitar atacă și distruge globulele roșii, ceea ce cauzează anemie (număr mic de globule roșii), tromboză (cheaguri în vasele de sânge), pancitopenie (număr mic de celule sanguine) și urină închisă la culoare;
- adulți, adolescenți și copii cu greutatea de cel puțin 10 kg cu sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa), o boală în care sistemul imunitar cauzează probleme care duc la anemie, trombocitopenie (scăderea numărului de trombocite, componente care contribuie la coagularea sângelui) și insuficiență renală;
- adulți cu miastenie gravă generalizată (MGg), o boală în care sistemul imunitar atacă și deteriorează receptorii de la joncțiunea dintre nervi și celulele musculare, cauzând slăbiciune musculară și oboseală;
- adulți cu tulburări din spectrul neuromielitei optice (TSNMO), afecțiuni inflamatorii care afectează în special nervul optic (care leagă ochiul de creier) și măduva spinării. Afecțiunea duce la tulburări de vedere, pierderea capacității de percepere a senzațiilor, pierderea controlului asupra vezicii urinare, slăbiciune și paralizie a brațelor și a picioarelor.

În HPN, Ultomiris se utilizează la pacienți cu simptome care indică o activitate intensă a bolii sau care au fost tratați anterior cu eculizumab (alt medicament pentru HPN și SHUa) cel puțin 6 luni și care prezintă dovezi că tratamentul este eficient.

În SHUa, Ultomiris se utilizează la pacienți care nu au primit anterior inhibitori de complement (de exemplu, eculizumab) sau care au primit eculizumab cel puțin 3 luni și care prezintă dovezi că tratamentul este eficient.

În MGg, Ultomiris se administrează în asociere cu alte medicamente la pacienți al căror sistem imunitar produce un anticorp specific (un tip de proteină) împotriva unei ținte care se găsește pe celulele musculare, numită receptor de acetilcolină.

În TSNMO, Ultomiris se utilizează la pacienți care au anticorpi împotriva unei proteine numite aquaporină-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 conține substanța activă ravulizumab.

Cum se utilizează Ultomiris?

Medicamentul se poate obține numai pe bază de prescripție medicală și trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu afecțiuni renale și cu tulburări care afectează sistemul nervos sau sângele.

Ultomiris se administrează în perfuzie intravenoasă (picurare în venă); pentru PHN și SHUa, Ultomiris se poate administra și sub formă de injecție subcutanată (sub piele).

Pentru HPN, MGg și TSNMO, tratamentul cu Ultomiris este pe viață. Pentru SHUa, medicamentul se administrează cel puțin 6 luni, dar medicul va stabili durata tratamentului pentru fiecare pacient în parte. Reacțiile pacienților trebuie monitorizate atât în timpul perfuziei, cât și cel puțin o oră după perfuzie. În caz de reacții legate de perfuzie, medicul poate să încetinească sau să oprească administrarea perfuziei.

Pentru informații suplimentare cu privire la utilizarea Ultomiris, citiți prospectul sau adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cum acționează Ultomiris?

Substanța activă din Ultomiris, ravulizumabul, este un anticorp monoclonal (un tip de proteină) conceput pentru a se lega de proteina complementului C5, care face parte din „sistemul complement”, parte a sistemului imunitar.

În HPN, SHUa, MGg și TSNMO, proteinele complement sunt hiperactive, cauzând distrugerea globulelor roșii în HPN, formarea de cheaguri de sânge în vasele sanguine mici din tot corpul (microangiopatie trombotică) în SHUa, deteriorarea receptorilor la joncțiunea dintre nervi și mușchi, care duce la slăbirea musculară în MGg, precum și deteriorarea celulelor nervoase observată la pacienții cu TSNMO. Blocând proteina complementului C5, Ultomiris împiedică sistemul imunitar să deterioreze celulele, contribuind astfel la controlarea simptomelor acestor boli.

Ce beneficii a prezentat Ultomiris pe parcursul studiilor?

Hemoglobinurie paroxistică nocturnă

În două studii la adulți, Ultomiris s-a dovedit la fel de eficace ca eculizumabul în reducerea gradului de distrugere a globulelor roșii și evitarea nevoii de transfuzii la pacienții cu HPN.

În primul studiu, 246 de pacienți cu HPN netratați anterior cu un inhibitor de complement, de exemplu eculizumab, au primit Ultomiris sau eculizumab. După 6 luni de tratament, în ambele grupuri s-au constatat beneficii similare, două treimi sau mai mult din pacienți (74 % tratați cu Ultomiris și 66 % tratați cu eculizumab) neavând nevoie de transfuzii de globule roșii. În plus, aproximativ jumătate din pacienții din ambele grupuri ajunseseră la niveluri sanguine normale ale enzimei LDH.

În al doilea studiu, efectuat la 195 de pacienți cu HPN care nu mai aveau simptome după cel puțin 6 luni de tratament cu eculizumab, pacienții fie au continuat tratamentul cu eculizumab, fie au trecut la Ultomiris. Modificarea nivelurilor sanguine de LDH după 6 luni de tratament a fost similară în ambele grupuri. În plus, niciunul din pacienții tratați cu Ultomiris nu a avut o acutizare a simptomelor în această perioadă, în comparație cu 5 din pacienții care au continuat tratamentul cu eculizumab.

Al treilea studiu, aflat în desfășurare, a arătat beneficii comparabile ale Ultomiris la 13 pacienți cu vârste cuprinse între 9 și 17 ani care nu fuseseră tratați anterior cu un inhibitor de complement sau la

care boala s-a stabilizat prin tratamentul cu eculizumab. După 6 luni de tratament, 3 din 5 pacienți netratați anterior și 4 din 8 pacienți tratați cu eculizumab aveau niveluri normale de LDH. În plus, 3 din cei 5 pacienți netratați anterior și niciunul din cei 8 pacienți tratați anterior nu au avut nevoie de transfuzii de sânge pe durata tratamentului. De asemenea, compania a furnizat date justificative pentru a demonstra că modul în care medicamentul acționează și este distribuit în organism este similar la copii și adolescenți și la adulți.

Un studiu suplimentar care a cuprins 128 de pacienți cu HPN a arătat că Ultomiris administrat prin injecție subcutanată este la fel de eficace ca atunci când medicamentul se administrează prin perfuzie.

Sindrom hemolitic uremic atipic

Ultomiris a fost eficace în reducerea simptomelor SHUa în 2 studii principale. Studiile au evaluat numărul de pacienți care, după 6 luni de tratament, au avut un „răspuns complet la microangiopatia trombotică”, adică pacienții cu valori ale trombocitelor și ale LDH în limite normale, și o ameliorare de minimum 25 % a creatininei serice (un marker al funcției renale).

În primul studiu, 30 din 56 de adulți și adolescenți (54 %) cu SHUa și netratați anterior cu un inhibitor de complement au avut un răspuns complet la microangiopatia trombotică. Al doilea studiu a cuprins copii și adolescenți care fie nu fuseseră tratați înainte cu un inhibitor de complement, fie primiseră eculizumab. În acest studiu, 14 din 18 pacienți (78 %) au avut un răspuns complet la microangiopatia trombotică. Nu au existat suficiente date cu privire la copiii cu vârsta sub 2 ani pentru a demonstra eficacitatea Ultomiris la copii cu greutatea sub 10 kg.

Miastenia gravă generalizată

Ultomiris a fost comparat cu placebo (un preparat inactiv) într-un studiu principal care a cuprins 175 de pacienți adulți care prezentau simptome în pofida administrării tratamentului standard pentru boala lor. Tratamentul cu Ultomiris a îmbunătățit simptomele pacienților și capacitatea lor de a face activități zilnice pe baza unui sistem standard de punctare numit MG-ADL, care măsoară impactul bolii asupra activităților zilnice ale pacienților. Scara are între 0 și 24 de puncte, scorurile mai mari indicând simptome mai severe. După 26 de săptămâni, Ultomiris a dus la o reducere de 3,1 puncte a scorului MG-ADL, iar placebo a dus la o reducere de 1,4 puncte.

Tulburări din spectrul neuromielitei optice

Un studiu (în derulare), care a cuprins 58 de adulți cu TSNMO care aveau anticorpi împotriva AQP4, a arătat că Ultomiris este eficace în creșterea perioadei dintre recurențe (acutizări ale simptomelor TSNMO). În prima fază a studiului, care a durat între 50 de săptămâni și 2,5 ani (în funcție de momentul în care pacientul a intrat prima dată în studiu), nu au existat acutizări ale simptomelor la pacienții cărora li s-a administrat Ultomiris.

Care sunt riscurile asociate cu Ultomiris?

Pentru lista completă a reacțiilor adverse raportate și a restricțiilor asociate cu Ultomiris, citiți prospectul.

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu Ultomiris (care pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) sunt diaree, rinofaringită (inflamarea nasului și a gâtului), infecții ale căilor respiratorii superioare (infecții ale nasului și gâtului) și dureri de cap. Cea mai gravă reacție adversă este infecția meningococică, o infecție bacteriană cauzată de *Neisseria meningitidis*, care poate cauza meningită și infecție generalizată a sângelui.

Pacienții tratați cu Ultomiris sunt mai predispuși la infecții, inclusiv la boala meningococică gravă; prin urmare, Ultomiris este contraindicat la pacienți care au deja o infecție meningococică. Medicamentul

este contraindicat la pacienți care nu sunt vaccinați împotriva acestei infecții, cu excepția cazului în care iau antibiotice adecvate pentru a reduce riscul de infecție. Pacienții trebuie să ia antibiotice timp de 2 săptămâni după vaccinare.

De ce a fost autorizat Ultomiris în UE?

Ultomiris este la fel de eficace ca ecilizumabul în tratarea pacienților cu HPN, reducând gradul de distrugere a globulelor roșii și evitând nevoia de transfuzii. Deși nu au fost disponibile date cu privire la pacienți cu greutatea sub 30 kg, s-a preconizat că beneficiile vor fi similare la acești pacienți; doza pentru pacienții cu greutatea de cel puțin 10 kg se poate baza pe doza din SHUa și pe dovezi suplimentare din alte studii.

Deși în SHUa, Ultomiris nu a fost comparat cu ecilizumab, pe baza datelor furnizate, Agenția Europeană pentru Medicamente a concluzionat că beneficiile la adulți și la copii și adolescenți cu greutatea de cel puțin 10 kg sunt semnificative clinic. Agenția a remarcat, de asemenea, că Ultomiris are o schemă de tratament mai convenabilă decât ecilizumabul (o perfuzie o dată la 8 săptămâni, în loc de o dată la 2 săptămâni). În ceea ce privește siguranța, Ultomiris are reacții adverse similare cu ecilizumabul.

În MGg, Ultomiris a fost mai eficace decât placebo în controlarea simptomelor bolii, pe baza rezultatelor studiilor care au măsurat evaluarea tratamentului de către pacienți și de către medici cu privire la impactul bolii din punctul de vedere al capacității de a face activități zilnice. De asemenea, Agenția a concluzionat că pacienții tratați cu Ultomiris au avut o probabilitate mai mică de agravare a bolii și de nevoie de spitalizare sau de tratament cu medicamente de salvare, față de cei tratați cu placebo. În ceea ce privește siguranța, nu s-au identificat reacții adverse noi atunci când Ultomiris a fost utilizat pentru tratamentul pacienților cu MGg.

În TSNMO, Ultomiris s-a dovedit eficace în creșterea duratei dintre recurențe; reacțiile adverse au fost similare cu cele observate pentru celelalte utilizări ale medicamentului.

Prin urmare, Agenția a hotărât că beneficiile Ultomiris sunt mai mari decât riscurile asociate și acest medicament poate fi autorizat pentru utilizare în UE.

Ce măsuri se iau pentru utilizarea sigură și eficace a Ultomiris?

Compania care comercializează Ultomiris se va asigura că medicamentul este pus la dispoziția pacienților numai după ce cadrele medicale au declarat în scris că pacienții au fost vaccinați sau că primesc tratament cu antibiotice pentru a preveni boala meningococică. De asemenea, compania va pune la dispoziția medicilor care prescriu medicamentul și a pacienților informații privind siguranța medicamentului și va reaminti medicilor care prescriu medicamentul și farmaciștilor să verifice dacă pacienții care iau Ultomiris au nevoie de revaccinare. De asemenea, pacienții trebuie să primească o fișă specială în care li se explică simptomele infecției meningococice și li se dau instrucțiuni privind necesitatea de a solicita imediat sfatul medicului dacă au simptomele respective.

În Rezumatul caracteristicilor produsului și în prospect au fost incluse, de asemenea, recomandări și măsuri de precauție pentru utilizarea sigură și eficace a Ultomiris, care trebuie respectate de personalul medical și de pacienți.

Ca pentru toate medicamentele, datele cu privire la utilizarea Ultomiris sunt monitorizate continuu. Reacțiile adverse raportate pentru Ultomiris sunt evaluate cu atenție și sunt luate toate măsurile necesare pentru protecția pacienților.

Alte informații despre Ultomiris

Ultomiris a primit autorizație de punere pe piață, valabilă pe întreg teritoriul UE, la 2 iulie 2019.

Informații suplimentare cu privire la Ultomiris sunt disponibile pe site-ul agenției:
ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ultomiris.

Această prezentare generală a fost actualizată ultima dată în 06-2023.