



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Ultomiris (*ravulizumab*)

Pregled zdravila Ultomiris in zakaj je odobreno v EU

Kaj je zdravilo Ultomiris in za kaj se uporablja?

Ultomiris je zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje:

- odraslih in otrok s telesno maso najmanj 10 kg, ki imajo paroksizmalno nočno hemoglobinurijo (PNH), tj. bolezen, pri kateri imunski sistem napada in poškoduje rdeče krvne celice, kar povzroči anemijo (nizke ravni rdečih krvnih celic), trombozo (krvne strdke v žilah), pancitopenijo (nizke ravni krvnih celic) in temen urin.
- odraslih in otrok s telesno maso najmanj 10 kg, ki imajo atipični hemolitično-uremični sindrom (aHUS), tj. bolezen, pri kateri imunski sistem povzroča poškodbe, ki privedejo do anemije, trombocitopenije (zmanjšanja števila trombocitov, tj. sestavine v krvi, ki pomaga pri strjevanju krvi) in odpovedi ledvic.
- odraslih z generalizirano miastenijo gravis (gMG), tj. boleznijo, pri kateri imunski sistem napada in poškoduje receptorje na stiku med živci in mišičnimi celicami, kar povzroča mišično oslabelost in utrujenost.
- odraslih s specifičnimi oblikami nevromielitisa vidnega živca (NMOSD), tj. vnetnimi boleznimi, ki prizadenejo predvsem vidni živec (ki povezuje oko z možgani) in hrbtenjačo. To privede do okvarjenega vida, izgube zaznavanja, izgube nadzora nad sečnim mehurjem, šibkosti ter paralize rok in nog.

Pri paroksizmalni nočni hemoglobinuriji se zdravilo Ultomiris uporablja pri bolnikih s simptomi, ki kažejo na visoko aktivnost bolezni, ali tistih, ki so se vsaj zadnjih šest mesecev zdravili z ekulizumabom (drugim zdravilom za zdravljenje paroksizmalne nočne hemoglobinurije in atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma) in pri katerih obstajajo dokazi, da zdravljenje deluje.

Pri atipičnem hemolitično-uremičnem sindromu se zdravilo Ultomiris uporablja pri bolnikih, ki pred tem niso prejeli zaviralcev komplementa (kot je ekulizumab) ali ki so prejeli ekulizumab vsaj tri mesece in pri njih obstajajo dokazi, da zdravljenje deluje.

Pri zdravljenju generalizirane miastenije gravis se pri bolnikih, pri katerih imunski sistem proizvaja specifično protitelo (vrsto beljakovine) proti prijemališču, ki se nahaja na mišičnih celicah, imenovanem acetilholinski receptor, zdravilo Ultomiris daje skupaj z drugimi zdravili.



Pri NMOSD se zdravilo Ultomiris uporablja pri bolnikih s protitelesi proti beljakovini, imenovani akvaporin-4 (AQP4).

Zdravilo Ultomiris vsebuje učinkovino ravulizumab.

Kako se zdravilo Ultomiris uporablja?

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, daje pa se lahko le pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z boleznimi ledvic in boleznimi, ki prizadenejo živčni sistem ali kri.

Zdravilo Ultomiris se daje z infundiranjem (kapalno infuzijo) v veno. Pri bolnikih s PHN in aHUS se zdravilo Ultomiris lahko daje tudi z injiciranjem v podkožje.

Pri PNH, GMG in NMOSD je zdravljenje doživljenjsko. Pri atipičnem hemolitično-uremičnem sindromu se zdravilo daje najmanj šest mesecev, vendar bo zdravnik trajanje zdravljenja določil za vsakega bolnika posebej. Bolnike je treba med infuzijo in še najmanj eno uro po njej spremljati, da ni prišlo do pojava kakršnih koli reakcij. Če se pojavijo kakršne koli z infuzijo povezane reakcije, lahko zdravnik infuzijo upočasni ali zaustavi.

Za več informacij glede uporabe zdravila Ultomiris glejte navodilo za uporabo ali se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako zdravilo Ultomiris deluje?

Učinkovina v zdravilu Ultomiris, ravulizumab, je monoklonsko protitelo (vrsta beljakovine), ki je bilo zasnovano tako, da se veže na beljakovino komplementa C5, ki je del imunskega sistema, imenovanega „sistem komplementa“.

Pri PNH, aHUS, GMG in NMOSD so beljakovine komplementa pretirano aktivne, kar povzroča pri PNH uničenje rdečih krvnih celic, pri aHUS nastanek krvnih strdkov v majhnih krvnih žilah v celotnem telesu (trombotična mikroangiopatija), pri gMG poškodbe receptorjev na stiku med živci in mišicami, kar povzroča mišično šibkost, in poškodbe živčnih celic, opažene pri bolnikih z NMOSD. Zdravilo Ultomiris z zaviranjem beljakovine komplementa C5 preprečuje, da bi imunski sistem poškodoval celice, kar pomaga nadzorovati simptome teh bolezni.

Kakšne koristi zdravila Ultomiris so se pokazale v študijah?

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija

Zdravilo Ultomiris se je v dveh študijah pri odraslih izkazalo enako učinkovito kot ekulizumab pri zmanjševanju razgradnje rdečih krvnih celic in izogibanju potrebi po transfuzijah pri bolnikih s paroksizmalno nočno hemoglobinurijo.

V prvi študiji je 246 bolnikov s paroksizmalno nočno hemoglobinurijo, ki prej niso bili zdravljeni z inhibitorjem komplementa, kot je ekulizumab, prejelo zdravilo Ultomiris ali ekulizumab. Po šestih mesecih zdravljenja so bile v obeh skupinah opažene podobne koristi, saj dve tretjini bolnikov ali več (74 % tistih, ki so jemali zdravilo Ultomiris in 66 % tistih, ki so prejeli ekulizumab), ni potrebovalo transfuzije rdečih krvnih celic. Poleg tega so bile pri približno polovici bolnikov v obeh skupinah dosežene normalne ravni encima LDH v krvi.

V drugi študiji s 195 bolniki s paroksizmalno nočno hemoglobinurijo, ki niso imeli simptomov po najmanj šestmesečnem zdravljenju z ekulizumabom, so ti zdravljenje bodisi nadaljevali z ekulizumabom ali pa so prešli na zdravilo Ultomiris. Sprememba ravni LDH v krvi po šestmesečnem

zdravljenju je bila podobna v obeh skupinah. Poleg tega pri nobenem od bolnikov, ki so bili zdravljeni z zdravilom Ultomiris, v tem času simptomi niso ponovno izbruhnili, medtem ko se je to zgodilo pri petih bolnikih, ki so še naprej jemali ekulizumab.

Tretja študija, ki še poteka, je pokazala primerljive koristi zdravila Ultomiris pri 13 bolnikih, starih od 9 do 17 let, ki predhodno niso bili zdravljeni z inhibitorjem komplementa ali pa je bilo njihovo stanje ob zdravljenju z ekulizumabom stabilno. Po šestmesečnem zdravljenju so imeli trije od petih predhodno nezdravljenih bolnikov in štirje od osmih predhodno z ekulizumabom zdravljenih bolnikov normalne ravni LDH. Poleg tega trije od petih predhodno nezdravljenih bolnikov in vseh osem predhodno zdravljenih bolnikov med zdravljenjem ni potrebovalo transfuzije krvi. Podjetje je predložilo tudi podpirne podatke, da bi dokazalo, da je način delovanja zdravila in njegove porazdelitve v telesu pri otrocih in odraslih podoben.

Dodatna študija, v katero je bilo vključenih 128 bolnikov s paroksizmalno nočno hemoglobinurijo, je pokazala, da je dajanje zdravila Ultomiris z injiciranjem v podkožje enako učinkovito kot dajanje z infundiranjem.

Atipični hemolitično-uremični sindrom

Zdravilo Ultomiris je bilo pri zmanjševanju simptomov atipično hemolitično-uremičnega sindroma učinkovito v dveh glavnih študijah. V študijah so proučevali število bolnikov, pri katerih je prišlo do popolnega trombotično mikroangiopatičnega odziva, kar pomeni, da so imeli bolniki med šestmesečnim zdravljenjem ravni trombocitov in ravni LDH v normalnem razponu ter najmanj 25-odstotno izboljšanje kreatinina v serumu (označevalca delovanja ledvic).

V prvi študiji je 30 od 56 (54 %) odraslih in mladostnikov z atipičnim hemolitično-uremičnim sindromom, ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralcem komplementa, doseglo popoln trombotično mikroangiopatični odziv. Druga študija je vključevala otroke in mladostnike, ki predhodno še niso bili zdravljeni z inhibitorjem komplementa ali ki so prejeli ekulizumab. V tej študiji je 14 od 18 (78 %) bolnikov doseglo popoln trombotično mikroangiopatični odziv. Podatkov o učinkovitosti zdravila Ultomiris pri otrocih, mlajših od dveh let, ni bilo dovolj, da bi bilo mogoče dokazati učinkovitost zdravila Ultomiris pri otrocih, ki tehtajo manj kot 10 kg.

Generalizirana miastenija gravis

Zdravilo Ultomiris so primerjali s placebom (zdravilom brez učinkovine) v eni glavni študiji, v katero je bilo vključenih 175 odraslih bolnikov, pri katerih so simptomi vztrajali kljub prejetju standardnih zdravil za zdravljenje te bolezni. Zdravljenje z zdravilom Ultomiris je izboljšalo simptome pri bolnikih in njihovo sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil na podlagi standardne ocenjevalne lestvice, imenovane MG-ADL, ki meri vpliv bolezni na izvajanje vsakodnevnih dejavnosti bolnikov. Lestvica se giblje od 0 do 24, pri čemer višje ocene pomenijo hujše simptome. Po 26 tednih je bilo pri uporabi zdravila Ultomiris doseženo zmanjšanje ocene MG-ADL za 3,1 točke, pri uporabi placeba pa za 1,4 točke.

Specifične oblike nevromielitisa vidnega živca

Ena (potekajoča) študija, v katero je bilo vključenih 58 odraslih z NMOSD, ki so imeli protitelesa proti AQP4, je pokazala, da je zdravilo Ultomiris učinkovito pri podaljševanju časa med recidivi (izbruhi simptomov NMOSD). V prvi fazi študije, ki je trajala od 50 tednov do 2,5 let (odvisno od tega, kdaj je bolnik prvič vstopil v študijo), pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ultomiris, ni bilo izbruhov simptomov.

Kakšna tveganja so povezana z zdravilom Ultomiris?

Za celoten seznam neželenih učinkov in omejitev pri uporabi zdravila Ultomiris glejte navodilo za uporabo.

Najpogostejši neželeni učinki zdravila Ultomiris (ki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov) so driska, nazofaringitis (vnetje nosu in grla), okužbe zgornjih dihal (okužbe nosu in žrela) in glavobol. Najresnejši neželeni učinek je okužba z meningokoki, bakterijska okužba, ki jo povzroča bakterija *Neisseria meningitidis*, ki lahko povzroči meningitis in zastrupitev krvi.

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Ultomiris, so bolj nagnjeni k okužbam, vključno s hudo meningokokno boleznijo, zato se zdravilo Ultomiris ne sme uporabljati pri bolnikih, ki imajo meningokokno okužbo. Ne sme se uporabljati pri bolnikih, ki niso bili cepljeni proti tej okužbi, razen če jemljejo ustrezne antibiotike za zmanjšanje tveganja okužbe. Bolniki morajo antibiotike jemati še dva tedna po cepljenju.

Zakaj je bilo zdravilo Ultomiris odobreno v EU?

Zdravilo Ultomiris je enako učinkovito kot ekulizumab pri zdravljenju bolnikov s paroksizmalno nočno hemoglobinurijo, saj zmanjšuje razgradnjo rdečih krvnih celic in preprečuje potrebo po transfuzijah. Čeprav podatki o bolnikih, ki tehtajo manj kot 30 kg, niso bili na voljo, naj bi bile pri njih koristi podobne; podlaga za določitev odmerka pri tistih, ki tehtajo vsaj 10 kg, bi lahko bila jakost, ki se uporablja pri atipičnem hemolitično-uremičnem sindromu in dodatni dokazi iz drugih študij.

Pri atipičnem hemolitično-uremičnem sindromu zdravila Ultomiris niso primerjali z ekulizumabom, vendar je Evropska agencija za zdravila na podlagi predloženih podatkov zaključila, da so koristi pri odraslih in otrocih, ki tehtajo vsaj 10 kg, klinično pomembne. Ugotovila je tudi, da ima zdravilo Ultomiris primernejšo shemo zdravljenja (ena infuzija vsakih osem tednov namesto vsaka dva tedna). Kar zadeva varnost, ima zdravilo Ultomiris podobne neželene učinke kot ekulizumab.

Pri zdravljenju generalizirane miastenije gravis je bilo zdravilo Ultomiris pri obvladovanju simptomov bolezni učinkovitejše od placeba na podlagi rezultatov študij, v katerih so beležili tako bolnikove kot tudi zdravnikove ocene zdravljenja glede vpliva bolezni na sposobnost opravljanja vsakodnevnih dejavnosti. Agencija je prav tako menila, da je pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Ultomiris, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, manj verjetno, da se jim bo bolezen poslabšala in da bodo potrebovali hospitalizacijo ali zdravljenje z zdravili za reševanje. Kar zadeva varnost, pri uporabi zdravila Ultomiris za zdravljenje bolnikov z generalizirano miastenijo gravis niso bili ugotovljeni nobeni novi neželeni učinki.

Pri NMOSS se je zdravilo Ultomiris izkazalo za učinkovito pri podaljševanju časa med recidivi; neželeni učinki so bili podobni tistim, opaženim pri drugih uporabah zdravila.

Agencija je zato zaključila, da so koristi zdravila Ultomiris večje od z njim povezanih tveganj in da se lahko odobri za uporabo v EU.

Kateri ukrepi se izvajajo za zagotovitev varne in učinkovite uporabe zdravila Ultomiris?

Podjetje, ki trži zdravilo Ultomiris, bo zagotovilo, da je zdravilo bolnikom na voljo le, če zdravstveni delavci od njih pridobijo pisno izjavo, da so bili cepljeni ali prejemajo zdravljenje z antibiotiki za preprečevanje meningokokne bolezni. Zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, in bolnikom bo podjetje priskrbelo tudi informacije o varnosti zdravila ter poslala opomnike zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, in farmacevtom, da preverijo, ali je za bolnike, ki prejemajo zdravilo Ultomiris, potrebno

kakršno koli ponovno cepljenje. Bolniki bodo prejeli tudi posebno kartico, na kateri bodo pojasnjeni simptomi meningokokne okužbe, in navodila, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se ti pojavijo.

Priporočila in previdnostni ukrepi, ki jih morajo za varno in učinkovito uporabo zdravila Ultomiris upoštevati zdravstveni delavci in bolniki, so vključeni tudi v povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo.

Tako kot za vsako zdravilo se tudi podatki o uporabi zdravila Ultomiris stalno spremljajo. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Ultomiris, se skrbno ovrednotijo in po potrebi se sprejmejo ukrepi za zaščito bolnikov.

Druge informacije o zdravilu Ultomiris

Za zdravilo Ultomiris je bilo 2. julija 2019 izdano dovoljenje za promet, veljavno po vsej EU.

Nadaljnje informacije za zdravilo Ultomiris so na voljo na spletni strani agencije:
ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ultomiris.

Povzetek je bil nazadnje posodobljen 06-2023.