

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ultomiris 300 mg/3 mL concentrato per soluzione per infusione  
Ultomiris 1 100 mg/11 mL concentrato per soluzione per infusione  
Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ultomiris è una formulazione a base di ravulizumab, prodotto in colture cellulari di ovaio di criceto cinese (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

### Ultomiris 300 mg/3 mL concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino da 3 mL contiene 300 mg di ravulizumab (100 mg/mL).  
Dopo la diluizione, la concentrazione finale della soluzione da infondere è 50 mg/mL.

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Sodio (4,6 mg per il flaconcino da 3 mL)

### Ultomiris 1 100 mg/11 mL concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino da 11 mL contiene 1 100 mg di ravulizumab (100 mg/mL).  
Dopo la diluizione, la concentrazione finale della soluzione da infondere è 50 mg/mL.

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Sodio (16,8 mg per il flaconcino da 11 mL)

### Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino da 30 mL contiene 300 mg di ravulizumab (10 mg/mL).  
Dopo la diluizione, la concentrazione finale della soluzione da infondere è 5 mg/mL.

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Sodio (115 mg per il flaconcino da 30 mL)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

### Ultomiris 300 mg/3 mL e 1 100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione

Soluzione traslucida, da limpida a colore giallastro, con pH 7,4.

### Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

Soluzione da limpida a traslucida, di colore leggermente biancastro, con pH 7,0.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)

Ultomiris è indicato nel trattamento di pazienti adulti e pediatrici con peso corporeo pari o superiore a 10 kg affetti da EPN:

- in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività di malattia
- in pazienti clinicamente stabili dopo trattamento con eculizumab per almeno gli ultimi 6 mesi.

#### Sindrome emolitico uremica atipica (SEUa)

Ultomiris è indicato nel trattamento di pazienti adulti e pediatrici con peso corporeo pari o superiore a 10 kg affetti da SEUa che sono naïve agli inibitori del complemento o che sono stati trattati con eculizumab per almeno 3 mesi e hanno evidenziato una risposta a eculizumab.

#### Miastenia gravis generalizzata (MGg)

Ultomiris è indicato come terapia aggiuntiva alla terapia standard per il trattamento di pazienti adulti affetti da MGg e positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR).

#### Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (*Neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD)

Ultomiris è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da NMOSD positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ravulizumab deve essere somministrato da un operatore sanitario e sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di pazienti con patologie ematologiche, renali, neuromuscolari o neuroinfiammatorie.

#### Posologia

##### *Pazienti adulti con EPN, SEUa, MGg o NMOSD*

Il regime posologico raccomandato consiste in una dose di carico, seguita da dosi di mantenimento, somministrate mediante infusione endovenosa. Le dosi da somministrare si basano sul peso corporeo del paziente, come indicato nella Tabella 1. Per i pazienti adulti ( $\geq 18$  anni di età), le dosi di mantenimento devono essere somministrate una volta ogni 8 settimane, a partire da 2 settimane dopo la somministrazione della dose di carico.

Lo schema di somministrazione può variare occasionalmente di  $\pm 7$  giorni rispetto al giorno di infusione programmato (eccetto per la prima dose di mantenimento di ravulizumab), ma la dose successiva deve essere somministrata secondo lo schema originario.

**Tabella 1: Regime posologico di ravulizumab in base al peso corporeo per pazienti adulti con peso corporeo superiore o pari a 40 kg**

Intervallo di peso corporeo (kg)	Dose di carico (mg)	Dose di mantenimento (mg)*	Intervallo di somministrazione
da $\geq 40$ a $< 60$	2 400	3 000	Ogni 8 settimane
da $\geq 60$ a $< 100$	2 700	3 300	Ogni 8 settimane
$\geq 100$	3 000	3 600	Ogni 8 settimane

\*La prima dose di mantenimento è somministrata 2 settimane dopo la dose di carico.

Le istruzioni per l'inizio del trattamento in pazienti *naïve* al trattamento con inibitori del complemento o che provengono dalla terapia con eculizumab o con ravulizumab soluzione iniettabile in formulazione sottocutanea sono riportate nella Tabella 2.

**Tabella 2: Istruzioni per l'inizio del trattamento con ravulizumab**

Popolazione	Dose di carico per via endovenosa di ravulizumab in base al peso corporeo	Tempistica della prima dose di mantenimento per via endovenosa di ravulizumab in base al peso corporeo
Attualmente non in trattamento con ravulizumab o eculizumab	All'inizio del trattamento	2 settimane dopo la dose di carico endovenosa di ravulizumab
Attualmente in trattamento con eculizumab	Al momento della successiva dose di eculizumab programmata	2 settimane dopo la dose di carico endovenosa di ravulizumab
Attualmente in trattamento con ravulizumab in formulazione sottocutanea*	Non pertinente	1 settimana dopo l'ultima dose di mantenimento sottocutanea di ravulizumab

\* Solo pazienti adulti con EPN o SEUa

*Pazienti pediatrici con EPN o SEUa*

*Pazienti pediatrici con peso corporeo  $\geq 40$  kg*

Questi pazienti devono essere trattati secondo le raccomandazioni posologiche valide per gli adulti (vedere Tabella 1).

*Pazienti pediatrici con peso corporeo da  $\geq 10$  kg a  $< 40$  kg*

Le dosi basate sul peso corporeo e gli intervalli di somministrazione per i pazienti pediatrici da  $\geq 10$  kg a  $< 40$  kg sono riportati nella Tabella 3.

Per i pazienti che passano dalla terapia con eculizumab a quella con ravulizumab, la dose di carico di ravulizumab deve essere somministrata 2 settimane dopo l'ultima infusione di eculizumab; le dosi di mantenimento devono essere poi somministrate secondo il regime posologico in base al peso corporeo riportato nella Tabella 3, a partire da 2 settimane dopo la somministrazione della dose di carico.

**Tabella 3: Regime posologico di ravulizumab in base al peso corporeo per pazienti pediatrici affetti da EPN o SEUa di peso inferiore a 40 kg**

Intervallo di peso corporeo (kg)	Dose di carico (mg)	Dose di mantenimento (mg)*	Intervallo di somministrazione
da $\geq 10$ a $< 20$	600	600	Ogni 4 settimane
da $\geq 20$ a $< 30$	900	2 100	Ogni 8 settimane
da $\geq 30$ a $< 40$	1 200	2 700	Ogni 8 settimane

\*La prima dose di mantenimento è somministrata 2 settimane dopo la dose di carico.

Ravulizumab non è stato studiato in pazienti pediatrici affetti da EPN di peso inferiore a 30 kg. La posologia raccomandata per questi pazienti si basa sulla posologia utilizzata per i pazienti pediatrici affetti da SEUa, secondo i dati di farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) disponibili nei pazienti affetti da SEUa ed EPN trattati con ravulizumab.

L'EPN è una malattia cronica e si raccomanda di continuare il trattamento con ravulizumab per tutta la vita del paziente, a meno che l'interruzione di ravulizumab non sia clinicamente indicata (vedere paragrafo 4.4).

Nella SEUa, il trattamento con ravulizumab per risolvere le manifestazioni di microangiopatia trombotica (MAT) deve avere una durata minima di 6 mesi, oltre la quale la durata del trattamento deve essere considerata singolarmente per ogni paziente. I pazienti che presentano un rischio più elevato di recidiva di MT, come determinato dall'operatore sanitario curante (o come clinicamente indicato), possono richiedere una terapia cronica (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti adulti affetti da MGg o NMOSD, il trattamento con ravulizumab è stato studiato unicamente nel contesto della somministrazione cronica (vedere paragrafo 4.4).

Ravulizumab non è stato studiato in pazienti affetti da MGg con malattia di classe V alla scala MGFA.

*Somministrazione supplementare successivamente al trattamento con scambio plasmatico (SP), plasmaferesi (PP) o immunoglobulina per via endovenosa (IVIg)*

È stato dimostrato che lo scambio plasmatico (SP), la plasmaferesi (PP) e la somministrazione di immunoglobulina per via endovenosa (IVIg) riducono i livelli sierici di ravulizumab. Una dose supplementare di ravulizumab è richiesta nel contesto di SP, PP o IVIg (Tabella 4).

**Tabella 4: Dose supplementare di ravulizumab dopo PP, PE o IVIg**

Intervallo di peso corporeo (kg)	Dose di ravulizumab più recente (mg)	Dose supplementare (mg) dopo ogni intervento di SP o PP	Dose supplementare (mg) dopo il termine di un ciclo di IVIg
da $\geq 40$ a $< 60$	2 400	1 200	600
	3 000	1 500	
da $\geq 60$ a $< 100$	2 700	1 500	600
	3 300	1 800	
$\geq 100$	3 000	1 500	600
	3 600	1 800	
<b>Tempistica della dose supplementare di ravulizumab</b>		Entro 4 ore dopo ogni intervento di PE o SP	Entro 4 ore dal termine di un ciclo di IVIg

Sigle: IVIg = immunoglobulina per via endovenosa; kg = chilogrammo; SP = scambio plasmatico; PP = plasmaferesi.

*Passaggio dal trattamento con ravulizumab in formulazione endovenosa al trattamento con ravulizumab in formulazione sottocutanea*

Nella fase di mantenimento, i pazienti adulti affetti da EPN o SEUa trattati con ravulizumab in formulazione endovenosa hanno la possibilità di passare a ravulizumab in formulazione sottocutanea, in accordo con il medico curante. Per le raccomandazioni posologiche riguardo alla dose di mantenimento sottocutanea, vedere paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Ultomiris soluzione iniettabile in cartuccia.

Le istruzioni per l'inizio del trattamento con ravulizumab in formulazione sottocutanea nei pazienti trattati con ravulizumab in formulazione endovenosa sono riportate nella Tabella 5.

**Tabella 5: Istruzioni per l'inizio del trattamento con ravulizumab in formulazione sottocutanea (pazienti adulti con EPN o SEUa)**

Popolazione	Dose di carico per via endovenosa di ravulizumab in base al peso corporeo	Tempistica della prima dose di mantenimento sottocutanea da 490 mg di ravulizumab
Attualmente in trattamento con ravulizumab in formulazione endovenosa	Non pertinente	8 settimane dopo l'ultima dose di mantenimento per via endovenosa di ravulizumab

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con EPN, SEUa, MGg o NMOSD di età pari o superiore a 65 anni. Non esistono prove che indichino la necessità di adottare precauzioni particolari per il trattamento della popolazione geriatrica, sebbene l'esperienza con ravulizumab nei pazienti anziani con EPN, SEUa o NMOSD negli studi clinici sia limitata.

### *Compromissione renale*

Non è richiesto un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione epatica*

La sicurezza e l'efficacia di ravulizumab non sono state studiate in pazienti con compromissione epatica; tuttavia, i dati farmacocinetici suggeriscono che non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica.

## Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ravulizumab nei bambini con peso corporeo inferiore a 10 kg affetti da EPN o SEUa non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione.

La sicurezza e l'efficacia di ravulizumab in bambini affetti da MGg o NMOSD non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

## Modo di somministrazione

Solo per infusione endovenosa. Il concentrato per soluzione per infusione non è destinato alla somministrazione sottocutanea.

Questo medicinale deve essere somministrato tramite un filtro da 0,2 µm e non deve essere somministrato come iniezione endovenosa rapida o in bolo.

Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione non deve essere miscelato con Ultomiris 300 mg/3 mL o 1 100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione.

### *Ultomiris 300 mg/3 mL e 1 100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione*

Ultomiris concentrato per soluzione per infusione è fornito in flaconcini da 3 mL e 11 mL (100 mg/mL) e deve essere diluito a una concentrazione finale di 50 mg/mL. Dopo la diluizione, Ultomiris deve essere somministrato per infusione endovenosa con una pompa a siringa o una pompa a infusione nell'arco di un periodo minimo compreso tra 0,17 e 1,3 ore (da 10 a 75 minuti) a seconda del peso corporeo (vedere Tabella 6 e Tabella 7 di seguito).

**Tabella 6: Velocità di somministrazione della dose di Ultomiris 300 mg/3 mL e 1 100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione**

Intervallo di peso corporeo (kg) <sup>a</sup>	Dose di carico (mg)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)	Dose di mantenimento (mg)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 10 a < 20 <sup>b</sup>	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
da ≥ 20 a < 30 <sup>b</sup>	900	35 (0,6)	2 100	75 (1,3)
da ≥ 30 a < 40 <sup>b</sup>	1 200	31 (0,5)	2 700	65 (1,1)
da ≥ 40 a < 60	2 400	45 (0,8)	3 000	55 (0,9)
da ≥ 60 a < 100	2 700	35 (0,6)	3 300	40 (0,7)
≥ 100	3 000	25 (0,4)	3 600	30 (0,5)

<sup>a</sup> Peso corporeo al momento del trattamento.

<sup>b</sup> Solo per le indicazioni EPN e SEUa.

**Tabella 7: Velocità di somministrazione delle dosi supplementari di Ultomiris 300 mg/3 mL e 1 100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione**

Intervallo di peso corporeo (kg) <sup>a</sup>	Dose supplementare <sup>b</sup> (mg)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 40 a < 60	600	15 (0,25)
	1 200	25 (0,42)
	1 500	30 (0,5)
da ≥ 60 a < 100	600	12 (0,20)
	1 500	22 (0,36)
	1 800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1 500	15 (0,25)
	1 800	17 (0,28)

<sup>a</sup> Peso corporeo al momento del trattamento.

<sup>b</sup> Fare riferimento alla Tabella 4 per la scelta della dose supplementare di ravulizumab.

*Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione*

Ultomiris concentrato per soluzione per infusione è fornito in flaconcino da 30 mL (10 mg/mL) e deve essere diluito a una concentrazione finale di 5 mg/mL. Dopo la diluizione, Ultomiris deve essere somministrato per infusione endovenosa con una pompa a siringa o una pompa a infusione nell'arco di un periodo minimo compreso tra 0,4 e 3,3 ore a seconda del peso corporeo (da 22 a 194 minuti) (vedere Tabella 8 e Tabella 9 di seguito).

**Tabella 8: Velocità di somministrazione della dose di Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione**

Intervallo di peso corporeo (kg) <sup>a</sup>	Dose di carico (mg)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)	Dose di mantenimento (mg)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 10 a < 20 <sup>b</sup>	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
da ≥ 20 a < 30 <sup>b</sup>	900	86 (1,5)	2 100	194 (3,3)
da ≥ 30 a < 40 <sup>b</sup>	1 200	77 (1,3)	2 700	167 (2,8)
da ≥ 40 a < 60	2 400	114 (1,9)	3 000	140 (2,4)
da ≥ 60 a < 100	2 700	102 (1,7)	3 300	120 (2,0)
≥ 100	3 000	108 (1,8)	3 600	132 (2,2)

<sup>a</sup> Peso corporeo al momento del trattamento.

<sup>b</sup> Solo per le indicazioni EPN e SEUa.

**Tabella 9: Velocità di somministrazione delle dosi supplementari di Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione**

Intervallo di peso corporeo (kg) <sup>a</sup>	Dose supplementare <sup>b</sup> (mg)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 40 a < 60	600	30 (0,5)
	1 200	60 (1,0)
	1 500	72 (1,2)
da ≥ 60 a < 100	600	23 (0,4)
	1 500	60 (1,0)
	1 800	65 (1,1)
≥ 100	600	22 (0,4)
	1 500	60 (1,0)
	1 800	65 (1,1)

<sup>a</sup> Peso corporeo al momento del trattamento.

<sup>b</sup> Fare riferimento alla Tabella 4 per la scelta della dose supplementare di ravulizumab.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con infezione da *Neisseria meningitidis* non risolta all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti non attualmente vaccinati contro *Neisseria meningitidis*, a meno che non abbiano ricevuto un trattamento profilattico con antibiotici appropriati fino a 2 settimane dopo la vaccinazione (vedere paragrafo 4.4).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Infezione meningococcica grave

A causa del suo meccanismo d'azione, l'uso di ravulizumab aumenta la suscettibilità del paziente all'infezione/sepsi meningococcica (*Neisseria meningitidis*). Può verificarsi un'infezione meningococcica dovuta a qualsiasi sierogruppo (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre il rischio di infezione, tutti i pazienti devono essere vaccinati contro l'infezione meningococcica almeno due settimane prima di iniziare il trattamento con ravulizumab, a meno che il rischio di ritardare la terapia con ravulizumab non superi il rischio di sviluppare un'infezione meningococcica. I pazienti che iniziano il trattamento con ravulizumab prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino contro il meningococco devono ricevere una profilassi antibiotica appropriata fino a 2 settimane dopo la vaccinazione. Per prevenire i sierogruppi meningococcici comunemente patogeni, si raccomandano i vaccini contro i sierogruppi A, C, Y, W135 e B, ove disponibili. I pazienti devono essere vaccinati o rivaccinati in accordo alle linee guida nazionali sulla vaccinazione vigenti. Se il paziente passa dal trattamento con eculizumab a quello con ravulizumab, i medici devono verificare che la vaccinazione contro il meningococco sia ancora valida in base alle linee guida nazionali sulla vaccinazione.

La vaccinazione può non essere sufficiente a prevenire l'infezione meningococcica. Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici. Casi di infezione/sepsi meningococcica gravi o fatali sono stati segnalati in pazienti trattati con ravulizumab e in pazienti trattati con altri inibitori del complemento terminale. Tutti i pazienti devono essere monitorati per rilevare segni precoci di infezione e sepsi meningococcica, valutati immediatamente in caso di sospetta infezione e trattati con antibiotici appropriati. I pazienti devono essere informati di questi segni e sintomi e della necessità di consultare immediatamente il medico. I medici devono fornire ai pazienti un opuscolo informativo e una Scheda per il paziente.

#### Immunizzazione

Prima di iniziare la terapia con ravulizumab, si raccomanda di procedere alla vaccinazione dei pazienti in accordo alle linee guida di vaccinazione vigenti.

La vaccinazione può attivare ulteriormente il complemento. Di conseguenza, i pazienti con malattie complemento-mediate possono manifestare un aumento di segni e sintomi della malattia sottostante. Pertanto, i pazienti devono essere attentamente monitorati in relazione ai sintomi della malattia dopo la vaccinazione raccomandata.

I pazienti di età inferiore a 18 anni devono essere vaccinati contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e pneumococco e devono aderire rigorosamente alle raccomandazioni nazionali sulla vaccinazione per ogni fascia d'età.



### Altre infezioni sistemiche

La terapia con ravulizumab deve essere somministrata con cautela in pazienti con infezioni sistemiche in fase attiva. Ravulizumab blocca l'attivazione del complemento terminale; pertanto, i pazienti possono manifestare una maggiore suscettibilità alle infezioni causate da batteri della specie *Neisseria* e da batteri capsulati. Sono state segnalate infezioni gravi da batteri della specie *Neisseria* (diversi da *Neisseria meningitidis*), incluse infezioni gonococciche disseminate.

Ai pazienti devono essere fornite le informazioni presenti nel foglio illustrativo, al fine di sensibilizzarli in merito alle potenziali infezioni gravi e ai relativi segni e sintomi. I medici devono fornire consulenza ai pazienti in merito alla prevenzione della gonorrea.

### Reazioni correlate a infusione

La somministrazione di ravulizumab può provocare reazioni sistemiche correlate a infusione e reazioni allergiche o da ipersensibilità, inclusa anafilassi (vedere paragrafo 4.8).

In caso di reazione sistemica correlata a infusione, se compaiono segni di instabilità cardiovascolare o compromissione respiratoria, la somministrazione di ravulizumab deve essere interrotta e devono essere istituite adeguate misure di supporto.

### Interruzione del trattamento per l'EPN

Se i pazienti affetti da EPN sospendono il trattamento con ravulizumab, devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di emolisi intravascolare grave, identificata da livelli di LDH (lattato deidrogenasi) elevati accompagnati da un'improvvisa riduzione delle dimensioni del clone EPN o dell'emoglobina, oppure dalla ricomparsa di sintomi quali stanchezza, emoglobinuria, dolore addominale, respiro affannoso (dispnea), evento avverso vascolare importante (inclusa trombosi), disfagia o disfunzione erettile. I pazienti che interrompono il trattamento con ravulizumab devono essere monitorati per almeno 16 settimane al fine di rilevare emolisi e altre reazioni. Se compaiono segni e sintomi di emolisi dopo l'interruzione, inclusi elevati livelli di LDH, considerare la ripresa del trattamento con ravulizumab.

### Interruzione del trattamento per la SEUa

Non esistono dati specifici sull'interruzione di ravulizumab. In uno studio osservazionale prospettico a lungo termine, l'interruzione del trattamento con inibitori della frazione C5 del complemento (eculizumab) ha determinato un tasso di recidiva di MT 13,5 volte superiore e ha evidenziato una tendenza alla riduzione della funzionalità renale, rispetto ai pazienti che hanno continuato il trattamento.

Qualora sia necessario interrompere il trattamento con ravulizumab, i pazienti devono essere strettamente e continuativamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di MT. Tuttavia, il monitoraggio può essere insufficiente a prevedere o prevenire le complicanze gravi della MT. Le complicanze della MT post-interruzione possono essere identificate da una delle seguenti osservazioni:

- Vengono osservati in concomitanza almeno due dei seguenti risultati di laboratorio: diminuzione della conta piastrinica del 25% o più rispetto al basale o alla conta piastrinica di picco durante il trattamento con ravulizumab; aumento della creatinina sierica del 25% o più rispetto al basale o al nadir durante il trattamento con ravulizumab; oppure aumento dell'LDH sierica del 25% o più rispetto al basale o al nadir durante il trattamento con ravulizumab (i risultati devono essere confermati da una seconda misurazione)
- uno dei seguenti sintomi di MT: alterazione dello stato mentale o crisi convulsive, o altre manifestazioni extrarenali della MT, incluse anomalie cardiovascolari, pericardite, sintomi gastrointestinali/diarrea; o trombosi.

Qualora si verificano complicanze della MT dopo l'interruzione di ravulizumab, si dovrebbe considerare la ripresa del trattamento con ravulizumab iniziando con la dose di carico e con la dose di mantenimento (vedere paragrafo 4.2).

### Interruzione del trattamento per MGg

Poiché la MGg è una malattia cronica, i pazienti che traggono beneficio dal trattamento con ravulizumab e interrompono tale trattamento devono essere monitorati per i sintomi della malattia sottostante. Se i sintomi di MGg si manifestano dopo l'interruzione del trattamento, deve essere considerato il riavvio del trattamento con ravulizumab.

### Interruzione del trattamento per la NMOSD

Poiché la NMOSD è una malattia cronica, i pazienti che traggono beneficio dal trattamento con ravulizumab e interrompono tale trattamento devono essere monitorati per i sintomi di una recidiva della NMOSD. Se i sintomi di NMOSD si ripresentano dopo l'interruzione del trattamento, deve essere considerato il riavvio del trattamento con ravulizumab.

### Passaggio da eculizumab a ravulizumab

Nei pazienti affetti da MGg che non rispondono al regime posologico approvato di eculizumab, il trattamento con ravulizumab non è raccomandato.

### Contenuto di sodio

*Ultomiris 300 mg/3 mL e 1 100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione*

Dopo diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), questo medicinale contiene 0,18 g di sodio per 72 mL alla dose massima equivalente a 9,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

*Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione*

Dopo diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), questo medicinale contiene 2,65 g di sodio per 720 mL alla dose massima equivalente a 133% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Sulla base del potenziale effetto inibitorio di ravulizumab sulla citotossicità complemento-dipendente di rituximab, ravulizumab può ridurre gli effetti farmacodinamici attesi di rituximab.

Vedere paragrafo 4.2 per una guida in caso di trattamento concomitante con SP, PP o IVIg.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 8 mesi dopo il trattamento.

### Gravidanza

I dati clinici relativi all'uso di ravulizumab in donne in gravidanza non esistono.

Non sono stati condotti studi preclinici di tossicologia riproduttiva con ravulizumab (vedere paragrafo 5.3). Sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva nel topo utilizzando la molecola surrogata murina BB5.1, per valutare l'effetto del blocco di C5 sul sistema riproduttivo. In questi studi non sono state individuate tossicità riproduttive specifiche correlate alla sostanza in esame. È noto che

le IgG umane attraversano la barriera placentare umana; di conseguenza, ravulizumab può provocare un'inibizione del complemento terminale nella circolazione fetale.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nelle donne in gravidanza l'uso di ravulizumab può essere considerato dopo una valutazione dei rischi e dei benefici.

#### Allattamento

Non è noto se ravulizumab sia escreto nel latte materno. Studi preclinici di tossicologia riproduttiva, condotti nel topo con la molecola surrogata murina BB5.1, non hanno evidenziato sulla prole eventi avversi derivanti dal consumo di latte delle madri trattate.

Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Poiché molti medicinali e immunoglobuline sono escreti nel latte materno umano e a causa delle potenziali reazioni avverse gravi nei lattanti, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con ravulizumab e fino a 8 mesi dopo il trattamento.

#### Fertilità

Non sono stati condotti studi preclinici specifici sulla fertilità con ravulizumab.

Gli studi preclinici di tossicologia riproduttiva condotti nei topi con una molecola surrogata murina (BB5.1) non hanno individuato effetti avversi sulla fertilità per le femmine o i maschi trattati.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Ultomiris non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni con ravulizumab (formulazione endovenosa) sono cefalea (24,0%), infezione delle vie respiratorie superiori (14,4%), nasofaringite (13,8%) e diarrea (11,9%). Le reazioni avverse più gravi sono infezione meningococcica (0,6%) incluse sepsi meningococcica ed encefalite meningococcica (vedere paragrafo 4.4).

##### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 10 riporta le reazioni avverse osservate negli studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione (formulazioni endovenose).

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 10: Reazioni avverse negli studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite	Infezione delle vie urinarie	Infezione meningococcica <sup>a</sup> , infezione gonococcica <sup>b</sup>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazione anafilattica <sup>c</sup> ipersensibilità <sup>d</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Capogiro	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Vomito, dolore addominale, nausea, dispepsia	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Orticaria, prurito, eruzione cutanea	
<b>Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Artralgia, dolore dorsale, mialgia, spasmi muscolari	
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Piressia, malattia simil-influenzale, brividi, astenia, stanchezza	
<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>		Reazione correlata a infusione	

<sup>a</sup> Infezione meningococcica comprende i termini preferiti infezione meningococcica, sepsi meningococcica ed encefalite meningococcica

<sup>b</sup> Infezione gonococcica comprende infezione gonococcica disseminata

<sup>c</sup> Stimata sull'esperienza post commercializzazione

<sup>d</sup> Ipersensibilità è un termine di gruppo per il termine preferito ipersensibilità a farmaci con causalità correlata e termine preferito ipersensibilità

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Infezione/sepsi/encefalite meningococcica*

La vaccinazione riduce, ma non elimina, il rischio di infezioni meningococciche. Negli studi clinici lo < 1% dei pazienti ha sviluppato infezioni meningococciche gravi durante il trattamento con ravulizumab; tutti erano pazienti adulti affetti da EPN o NMOSD che erano stati vaccinati.

Per informazioni sulla prevenzione e sul trattamento di una sospetta infezione meningococcica, vedere il paragrafo 4.4. Nei pazienti trattati con ravulizumab, le infezioni meningococciche si sono presentate sotto forma di sepsi meningococcica ed encefalite meningococcica. I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi di infezione meningococcica e della necessità di consultare immediatamente il medico.

#### *Reazioni correlate a infusione*

Negli studi clinici le reazioni correlate a infusione sono state comuni (≥ 1%). Questi eventi, di severità da lieve a moderata e transitori, includevano dolore dorsale, dolore addominale, spasmi muscolari, riduzione della pressione arteriosa, aumento della pressione arteriosa, brividi febbrili, fastidio agli arti, ipersensibilità a farmaci (reazione allergica), disgeusia (gusto sgradevole) e sonnolenza. Queste reazioni non hanno richiesto l'interruzione di ravulizumab.

### *Immunogenicità*

Negli studi condotti in pazienti adulti con EPN (n = 475), in uno studio condotto sull'EPN in pazienti pediatrici (n = 13), negli studi condotti nella SEUa (n = 89), in uno studio condotto sulla MGg (n = 86) e in uno studio condotto sul NMOSD (n = 58), sono stati segnalati 2 casi (0,3%) di sviluppo di anticorpi anti-farmaco durante il trattamento con ravulizumab (1 paziente adulto affetto da EPN e 1 paziente adulto affetto da SEUa). Questi anticorpi sono stati di natura transitoria, a basso titolo e non correlati alla risposta clinica o ad eventi avversi.

### Popolazione pediatrica

#### *Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)*

Nei pazienti pediatrici affetti da EPN (età da 9 a 17 anni) arruolati nello studio pediatrico sull'EPN (ALXN1210-PNH-304), il profilo di sicurezza è sembrato simile a quello osservato nei pazienti adulti affetti da EPN. Le reazioni avverse più comuni riportate nei pazienti pediatrici affetti da EPN sono state dolore addominale e nasofaringite, verificatisi in 2 pazienti (15,4%).

#### *Sindrome emolitico uremica atipica (SEUa)*

Nei pazienti pediatrici con evidenza di SEUa (età da 10 mesi a meno di 18 anni) inclusi nello studio ALXN1210-aHUS-312, il profilo di sicurezza di ravulizumab è sembrato simile a quello osservato nei pazienti adulti con evidenza di SEUa. I profili di sicurezza nei differenti sottogruppi di pazienti in età pediatrica appaiono simili. I dati di sicurezza per i pazienti di età inferiore a 2 anni sono limitati a quattro pazienti. La reazione avversa più comune riportata nei pazienti pediatrici è stata la piresia (32,3%).

#### *Miastenia gravis generalizzata (MGg)*

Ravulizumab non è stato studiato in pazienti pediatrici affetti da MGg.

#### *Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD)*

Ravulizumab non è stato studiato in pazienti pediatrici affetti da NMOSD.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, l'infusione deve essere immediatamente sospesa e i pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per rilevare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito un trattamento sintomatico appropriato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA43

### Meccanismo d'azione

Ravulizumab è un anticorpo monoclonale IgG<sub>2/4k</sub> che si lega specificamente alla proteina C5 del complemento, inibendone così il clivaggio a C5a (l'anafilotossina proinfiammatoria) e a C5b (la subunità che avvia il complesso di attacco della membrana [MAC o C5b-9]) e prevenendo la formazione del complesso C5b-9. Ravulizumab mantiene le componenti precoci dell'attivazione del

complemento che sono essenziali per l'opsonizzazione dei microrganismi e la clearance degli immunocomplessi.

### Effetti farmacodinamici

Dopo il trattamento con ravulizumab sia in pazienti adulti e pediatrici naïve agli inibitori del complemento sia in pazienti trattati in precedenza con eculizumab affetti da EPN in studi di fase 3, è stata osservata un'immediata, completa e sostenuta inibizione di C5 libero nel siero (concentrazione < 0,5 µg/mL) alla fine della prima infusione, mantenuta durante l'intero periodo di trattamento di 26 settimane in tutti i pazienti. Un'immediata e completa inibizione di C5 libero nel siero è stata inoltre osservata in pazienti adulti e pediatrici affetti da SEUa, in pazienti adulti affetti da MGg e in pazienti adulti affetti da NMOSD alla fine della prima infusione e durante l'intero periodo di trattamento primario.

Per ravulizumab l'entità e la durata della risposta farmacodinamica nei pazienti con EPN, SEUa, MGg o NMOSD sono risultate dipendenti dall'esposizione. Livelli di C5 libero inferiori a 0,5 µg/mL erano correlati al massimo controllo dell'emolisi intravascolare e alla completa inibizione del complemento terminale. Nella MGg, l'attivazione terminale del complemento porta a deposizione di MAC alla giunzione neuromuscolare e alla compromissione della trasmissione neuromuscolare. Nel NMOSD, l'attivazione della porzione terminale della cascata del complemento porta alla formazione del MAC e a infiammazione dipendente da C5a, necrosi degli astrociti e danno alle cellule gliali e ai neuroni circostanti.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)*

La sicurezza e l'efficacia di ravulizumab in pazienti adulti con EPN sono state valutate in due studi di fase 3 in aperto, randomizzati, con controllo attivo:

- uno studio in pazienti adulti con EPN naïve agli inibitori del complemento,
- uno studio in pazienti adulti con EPN già trattati con eculizumab, clinicamente stabili in trattamento con eculizumab per almeno i 6 mesi precedenti.

Ravulizumab è stato somministrato in conformità allo schema posologico descritto al paragrafo 4.2 (4 infusioni di ravulizumab nell'arco di 26 settimane), mentre eculizumab è stato somministrato secondo il regime posologico approvato di eculizumab di 600 mg ogni settimana per le prime 4 settimane e di 900 mg ogni 2 settimane (15 infusioni nell'arco di 26 settimane).

I pazienti sono stati vaccinati contro l'infezione meningococcica prima o al momento di iniziare il trattamento con ravulizumab o eculizumab oppure sono stati sottoposti a una profilassi antibiotica appropriata per un periodo fino a 2 settimane dopo la vaccinazione.

Non vi erano differenze rilevanti nelle caratteristiche demografiche o al basale tra i gruppi di trattamento con ravulizumab o eculizumab in nessuno dei due studi di fase 3. L'anamnesi trasfusionale in 12 mesi era simile tra i gruppi di trattamento con ravulizumab ed eculizumab all'interno di ciascuno degli studi di fase 3.

#### *Studio in pazienti adulti affetti da EPN naïve agli inibitori del complemento (ALXN1210-PNH-301)*

Lo studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento era uno studio di fase 3 multicentrico, in aperto, randomizzato, con controllo attivo, della durata di 26 settimane, condotto in 246 pazienti naïve al trattamento con inibitori del complemento prima dell'ingresso nello studio. I pazienti eleggibili allo studio dovevano dimostrare un'elevata attività di malattia, definita come livello di LDH  $\geq 1,5$  volte il limite superiore della norma (ULN) allo screening unitamente alla presenza di 1 o più dei seguenti segni o sintomi correlati a EPN entro i 3 mesi precedenti lo screening: stanchezza, emoglobinuria, dolore addominale, respiro affannoso (dispnea), anemia (emoglobina < 10 g/dL), anamnesi positiva per evento avverso vascolare importante (inclusa trombosi), disfagia o disfunzione erettile; oppure storia di trasfusione di globuli rossi concentrati (pRBC) dovuta a EPN.

Più dell'80% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento aveva ricevuto una trasfusione nei 12 mesi precedenti l'ingresso nello studio. La maggioranza della popolazione dello studio in soggetti

naïve agli inibitori del complemento presentava elevata emolisi al basale; l'86,2% dei pazienti arruolati presentava LDH elevata  $\geq 3$  volte l'ULN, che è una misura diretta dell'emolisi intravascolare, nel contesto dell'EPN.

La Tabella 11 presenta le caratteristiche al basale dei pazienti con EPN arruolati nello studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento, senza evidenti differenze clinicamente significative osservate fra i bracci di trattamento.

**Tabella 11: Caratteristiche al basale nello Studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento**

Parametro	Statistica	Ravulizumab (n = 125)	Eculizumab (n = 121)
Età (anni) alla diagnosi di EPN	Media (DS) Mediana Min, max	37,9 (14,90) 34,0 15; 81	39,6 (16,65) 36,5 13; 82
Età (anni) alla prima infusione nello studio	Media (DS) Mediana Min, max	44,8 (15,16) 43,0 18; 83	46,2 (16,24) 45,0 18; 86
Sesso, n (%)	Maschio Femmina	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Livelli di LDH pre-trattamento	Media (DS) Mediana	1 633,5 (778,75) 1 513,5	1 578,3 (727,06) 1 445,0
Numero di pazienti con trasfusioni di globuli rossi concentrati (pRBC) nei 12 mesi precedenti la prima dose	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Unità di pRBC trasfuse nei 12 mesi precedenti la prima dose	Totale Media (DS) Mediana	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Dimensioni totali del clone EPN negli eritrociti	Mediana	33,6	34,2
Dimensioni totali del clone EPN nei granulociti	Mediana	93,8	92,4
Pazienti con qualsiasi condizione di EPN <sup>a</sup> prima del consenso informato	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anemia		103 (82,4)	105 (86,8)
Ematuria o emoglobinuria		81 (64,8)	75 (62,0)
Anemia aplastica		41 (32,8)	38 (31,4)
Insufficienza renale		19 (15,2)	11 (9,1)
Sindrome mielodisplastica		7 (5,6)	6 (5,0)
Complicazioni della gravidanza		3 (2,4)	4 (3,3)
Altro <sup>b</sup>		27 (21,6)	13 (10,7)

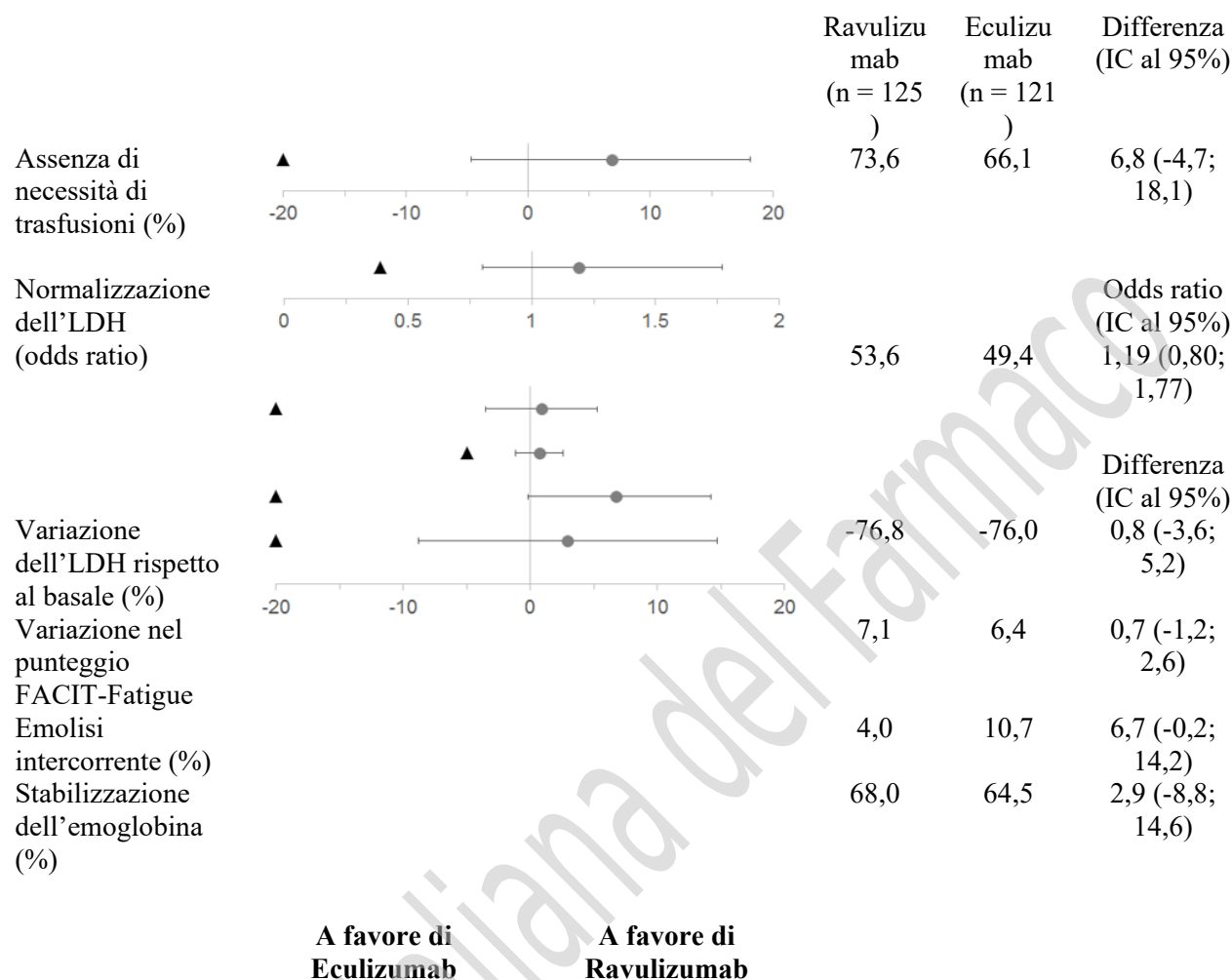
<sup>a</sup> In base all'anamnesi medica.

<sup>b</sup> "Altro" come specificato nella scheda di raccolta dati comprendeva trombocitopenia, malattia renale cronica e pancitopenia, oltre ad una serie di altre condizioni cliniche.

Gli endpoint co-primari erano assenza di necessità di trasfusioni ed emolisi, misurata direttamente dalla normalizzazione dei livelli di LDH (livelli di LDH  $\leq 1$  volta l'ULN; l'ULN per LDH è 246 U/L). Gli endpoint chiave secondari comprendevano la variazione percentuale dei livelli di LDH rispetto al basale, il cambiamento della qualità della vita (FACIT-Fatigue), la percentuale di pazienti con emolisi intercorrente (*breakthrough*) e la percentuale di pazienti con livelli stabili di emoglobina.

Ravulizumab è risultato non inferiore rispetto a eculizumab per entrambi gli endpoint co-primari, assenza di necessità di trasfusioni di pRBC secondo le linee guida specificate dal protocollo e normalizzazione del livello di LDH dal giorno 29 al giorno 183, e per tutti i 4 endpoint chiave secondari (Figura 1).

**Figura 1: Analisi degli endpoint co-primari e secondari – Set di dati per l’analisi completa (studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento)**



Nota: il triangolo nero indica i margini di non inferiorità, mentre i puntini grigi indicano le stime puntuali.

Nota: LDH = lattato deidrogenasi; IC = intervallo di confidenza; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.

Studio in pazienti adulti affetti da EPN precedentemente trattati con eculizumab (ALXN1210-PNH-302)

Lo studio in soggetti già trattati con eculizumab era uno studio di fase 3 multicentrico, in aperto, randomizzato, con controllo attivo, della durata di 26 settimane, condotto in 195 pazienti con EPN clinicamente stabili ( $LDH \leq 1,5$  volte l’ULN) in trattamento con eculizumab per almeno i 6 mesi precedenti.

L’anamnesi medica per EPN era simile tra i gruppi in trattamento con ravulizumab ed eculizumab. L’anamnesi trasfusionale a 12 mesi era simile tra i gruppi in trattamento con ravulizumab ed eculizumab e più dell’87% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento non aveva ricevuto una trasfusione nei 12 mesi precedenti l’arruolamento nello studio. La dimensione media totale del clone EPN negli eritrociti era pari al 60,05%, la dimensione media totale del clone EPN nei granulociti era pari all’83,30%, mentre la dimensione media totale del clone EPN nei monociti era dell’85,86%.

La Tabella 12 presenta le caratteristiche al basale dei pazienti con EPN arruolati nello studio in soggetti già trattati con eculizumab, senza evidenti differenze clinicamente significative osservate fra i bracci di trattamento.



**Tabella 12: Caratteristiche al basale nello studio in soggetti già trattati con eculizumab**

Parametro	Statistica	Ravulizumab (n = 97)	Eculizumab (n = 98)
Età (anni) alla diagnosi di EPN	Media (DS)	34,1 (14,41)	36,8 (14,14)
	Mediana	32,0	35,0
	Min, max	6, 73	11, 74
Età (anni) alla prima infusione nello studio	Media (DS)	46,6 (14,41)	48,8 (13,97)
	Mediana	45,0	49,0
	Min, max	18; 79	23; 77
Sesso, n (%)	Maschio	50 (51,5)	48 (49,0)
	Femmina	47 (48,5)	50 (51,0)
Livelli di LDH pre-trattamento	Media (DS)	228,0 (48,71)	235,2 (49,71)
	Mediana	224,0	234,0
Numero di pazienti con trasfusioni di pRBC/sangue intero nei 12 mesi precedenti la prima dose	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Unità di pRBC/sangue intero trasfuse nei 12 mesi precedenti la prima dose	Totale	103	50
	Media (DS)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)
	Mediana	4,0	2,5
Pazienti con qualsiasi condizione clinica di EPN <sup>a</sup> prima del consenso informato	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anemia		64 (66,0)	67 (68,4)
Ematuria o emoglobinuria		47 (48,5)	48 (49,0)
Anemia aplastica		34 (35,1)	39 (39,8)
Insufficienza renale		11 (11,3)	7 (7,1)
Sindrome mielodisplastica		3 (3,1)	6 (6,1)
Complicazioni della gravidanza		4 (4,1)	9 (9,2)
Altro <sup>b</sup>		14 (14,4)	14 (14,3)

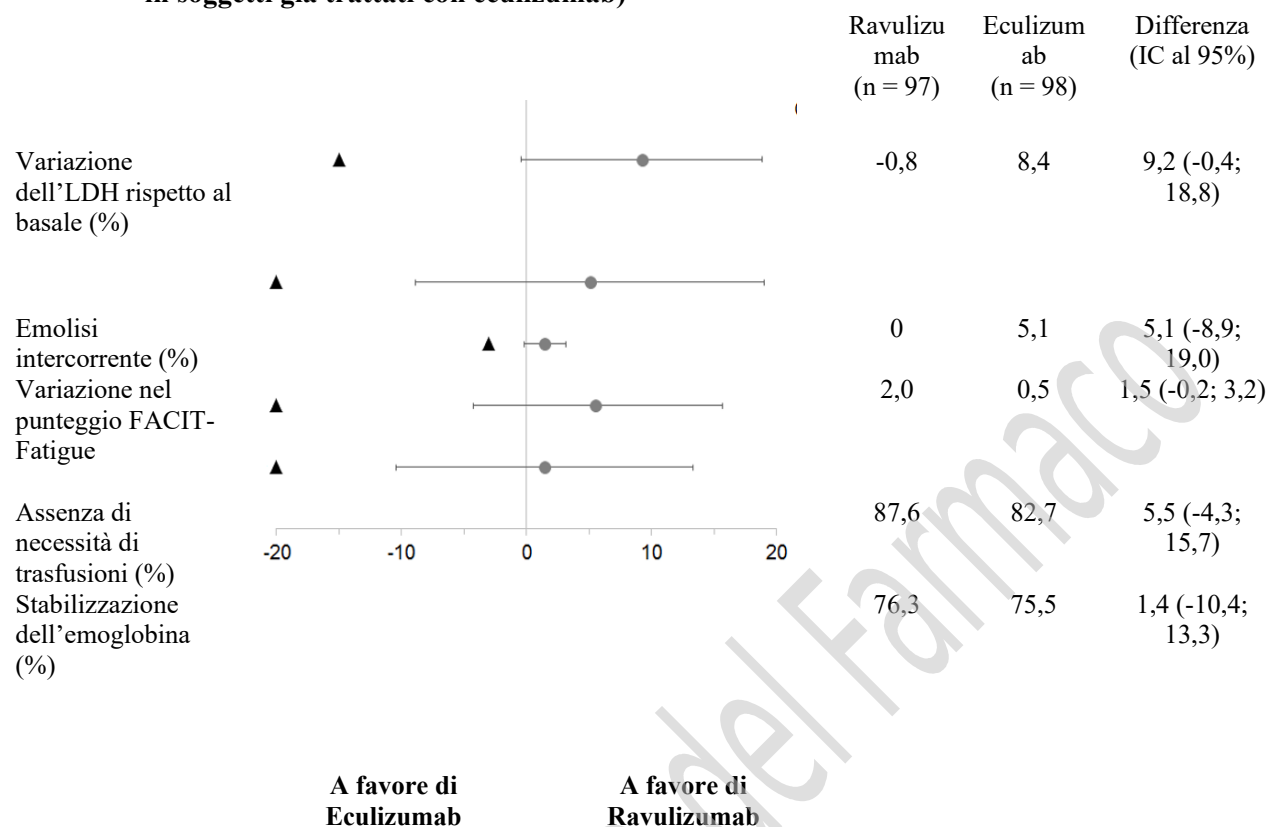
<sup>a</sup> In base all'anamnesi medica.

<sup>b</sup> La categoria "Altro" comprendeva neutropenia, disfunzione renale e trombocitopenia, oltre a una serie di altre condizioni cliniche.

L'endpoint primario era l'emolisi, misurata dalla variazione percentuale dell'LDH rispetto al basale. Gli endpoint secondari comprendevano la percentuale di pazienti con emolisi intercorrente, la qualità della vita (FACIT-Fatigue), l'assenza di necessità di trasfusioni (TA) e la percentuale di pazienti con livelli stabili di emoglobina.

Ravulizumab è risultato non inferiore rispetto a eculizumab per l'endpoint primario, variazione percentuale dell'LDH dal basale al giorno 183, e per tutti i 4 endpoint chiave secondari (Figura 2).

**Figura 2: Analisi degli endpoint primari e secondari – Set di dati per l'analisi completa (studio in soggetti già trattati con eculizumab)**



Nota: il triangolo nero indica i margini di non inferiorità, mentre il puntino grigio indica le stime puntuali.

Nota: LDH = lattato deidrogenasi; IC = intervallo di confidenza.

### *Sindrome emolitico uremica atipica (SEUa)*

#### Studio in pazienti adulti con SEUa (ALXN1210-aHUS-311)

Lo studio negli adulti era uno studio di fase 3 multicentrico, a braccio singolo, condotto in pazienti con SEUa documentata che erano naïve al trattamento con inibitori del complemento prima dell'ingresso nello studio e presentavano evidenza di microangiopatia trombotica (MT). Lo studio consisteva in un periodo di valutazione iniziale di 26 settimane, con la possibilità per i pazienti di partecipare a un periodo di estensione fino a 4,5 anni.

Sono stati arruolati in totale 58 pazienti con SEUa documentata. I criteri di arruolamento prevedevano l'esclusione di pazienti con MT dovuta a porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitico uremica correlata a *Escherichia coli* produttore la tossina Shiga (SEU da STEC). Due pazienti sono stati esclusi dal set di dati per l'analisi completa a causa di una diagnosi confermata di SEU da STEC. Il novantatré per cento dei pazienti presentava segni extrarenali (cardiovascolari, polmonari, del sistema nervoso centrale, gastrointestinali, cutanei, muscoloscheletrici) o sintomi di SEUa al basale.

La Tabella 13 presenta le caratteristiche demografiche e al basale dei 56 pazienti adulti arruolati nello Studio ALXN1210-aHUS-311 che hanno costituito il set di dati per l'analisi completa.

**Tabella 13: Caratteristiche al basale nello studio in pazienti adulti**

Parametro	Statistica	Ravulizumab (n = 56)
Età al momento della prima infusione (anni)	Media (DS) Min, max	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Sesso Maschio	n (%)	19 (33,9)

Origine etnica	n (%)	
Asiatici		15 (26,8)
Bianchi		29 (51,8)
Altro		12 (21,4)
Anamnesi positiva per trapianto	n (%)	8 (14,3)
Piastrine (10 <sup>9</sup> /L), sangue	n	56
	Mediana (min, max)	95,25 (18; 473)
Emoglobina (g/L), sangue	n	56
	Mediana (min, max)	85,00 (60,5; 140)
LDH (U/L), siero	n	56
	Mediana (min, max)	508,00 (229,5; 3249)
eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	n (%)	55
	Mediana (min, max)	10,00 (4; 80)
Pazienti dializzati	n (%)	29 (51,8)
Pazienti post-partum	n (%)	8 (14,3)

Nota: le percentuali si basano sul numero totale di pazienti.

Significati: eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; LDH = lattato deidrogenasi; max = massimo; min = minimo.

L'endpoint primario era la Risposta completa alla MT durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane, evidenziata dalla normalizzazione dei parametri ematologici (conta piastrinica  $\geq 150 \times 10^9/L$  e LDH  $\leq 246 U/L$ ) e dal miglioramento  $\geq 25\%$  della creatinina sierica rispetto al basale. I pazienti dovevano soddisfare ciascuno dei criteri di Risposta completa alla MT in 2 valutazioni separate, eseguite a distanza di almeno 4 settimane (28 giorni), e in un'eventuale misurazione intermedia.

La Risposta completa alla MT è stata osservata in 30 dei 56 pazienti (53,6%) durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane, come riportato nella Tabella 14.

**Tabella 14: Analisi della Risposta completa alla MT e dei componenti della Risposta completa alla MT durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane (ALXN1210-aHUS-311)**

	Totale	Responder	
		n	Percentuale (IC al 95%) <sup>a</sup>
Risposta completa alla MT	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Componenti della Risposta completa alla MT			
Normalizzazione della conta piastrinica	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Normalizzazione dell'LDH	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
Miglioramento $\geq 25\%$ della creatinina sierica rispetto al basale	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Normalizzazione ematologica	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

<sup>a</sup> Gli IC al 95% per la percentuale si basavano sul metodo di approssimazione gaussiana asintotico con una correzione di continuità.

Significati: IC = intervallo di confidenza; LDH = lattato deidrogenasi; MT = microangiopatia trombotica.

Altri quattro pazienti hanno avuto una Risposta completa alla MT, confermata dopo il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane (con una Risposta completa alla MT conseguita ai giorni 169, 302, 401 e 407), con conseguente Risposta completa alla MT complessiva in 34 dei 56 pazienti (60,7%, IC al 95%: 47,0%; 74,4%). La risposta dei singoli componenti risultò aumentata a 48 (85,7%; IC al 95%: 75,7%; 95,8%) pazienti per la normalizzazione della conta piastrinica, a 47 (83,9%; IC al 95%: 73,4%; 94,4%) pazienti per la normalizzazione dell'LDH e a 35 (62,5%; IC al 95%: 48,9%; 76,1%) pazienti per il miglioramento della funzionalità renale.

La Risposta completa alla MT è stata conseguita a un tempo mediano di 86 giorni (da 7 a 169 giorni). Un aumento della conta piastrinica media è stato osservato rapidamente dopo l'inizio di ravulizumab, con un incremento da  $118,52 \times 10^9/L$  al basale a  $240,34 \times 10^9/L$  al giorno 8 e un mantenimento oltre

$227 \times 10^9/L$  in tutte le visite successive nel periodo di valutazione iniziale (26 settimane). Analogamente, il valore medio di LDH è diminuito rispetto al basale nell'arco dei primi 2 mesi di trattamento ed è stato mantenuto per l'intera durata del periodo di valutazione iniziale (26 settimane).

Dei pazienti che presentavano CKD di stadio 5, il 67,6% (23/34) ha evidenziato un miglioramento di 1 o più stadi della CKD. Lo stadio della malattia renale cronica ha continuato a migliorare per molti pazienti (19/30) dopo il conseguimento della Risposta completa alla MT durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane. 17 dei 29 pazienti che necessitavano di dialisi all'ingresso nello studio hanno potuto interromperla al termine del follow-up disponibile, mentre 6 dei 27 pazienti non dializzati al basale erano in dialisi all'ultimo follow-up disponibile. La Tabella 15 riassume gli endpoint di efficacia secondari per lo Studio ALXN1210-aHUS-311.

**Tabella 15: Endpoint di efficacia secondari per lo Studio ALXN1210-aHUS-311**

Parametri	Studio ALXN1210-aHUS-311 (n = 56)	
	Valore osservato (n = 48)	Variazione rispetto al basale (n = 48)
Parametri ematologici della MT, giorno 183		
Piastrine ( $10^9/L$ ), sangue	237,96 (73,528)	
Media (DS)	232,00	114,79 (105,568)
Mediana		125,00
LDH (U/L), siero	194,46 (58,099)	
Media (DS)	176,50	-519,83 (572,467)
Mediana		-310,75
Aumento dell'emoglobina $\geq 20$ g/L rispetto al basale, con risultato confermato per tutto il periodo di valutazione iniziale		
m/n		40/56
percentuale (IC al 95%)*		0,714 (0,587; 0,842)
Variazione dello stadio della CKD rispetto al basale, giorno 183		
Migliorato <sup>a</sup>		
m/n		32/47
Percentuale (IC al 95%)*		0,681 (0,529; 0,809)
Peggiorato <sup>b</sup>		
m/n		2/13
Percentuale (IC al 95%)*		0,154 (0,019; 0,454)
eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), giorno 183	Valore osservato (n = 48)	Variazione rispetto al basale (n = 47)
Media (DS)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Mediana	40,00	29,00

Nota: n: numero di pazienti con dati disponibili per la valutazione specifica alla visita del giorno 183. m: numero di pazienti che soddisfano un criterio specifico. Lo stadio della malattia renale cronica (CKD) è determinato sulla base del Chronic Kidney Disease Stage della National Kidney Foundation. Lo stadio 5 è considerato lo stadio peggiore, mentre lo stadio 1 è considerato il migliore. Il valore al basale è derivato sulla scorta dell'ultima eGFR disponibile prima di iniziare il trattamento. Migliorato/Peggiorato: rispetto allo stadio della CKD al basale. \*Gli intervalli di confidenza al 95% (IC al 95%) si basano sui limiti di confidenza esatti utilizzando il metodo di Clopper-Pearson. <sup>a</sup>Esclude i pazienti con CKD di stadio 1 al basale, data l'impossibilità di miglioramento. <sup>b</sup>Esclude i pazienti con CKD di stadio 5 al basale, data l'impossibilità di peggioramento. Sigle: eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; LDH = lattato deidrogenasi; MT = microangiopatia trombotica.

### *Miastenia gravis generalizzata (MGg)*

#### Studio in pazienti adulti affetti da MGg

L'efficacia e la sicurezza di ravulizumab in pazienti adulti affetti da MGg è stata valutata in uno studio di fase 3 multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo (ALXN1210-MG-306). Ai pazienti partecipanti a questo studio è stato successivamente consentito di passare a un periodo di estensione in aperto, durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto ravulizumab.

Pazienti affetti da MGg (diagnosticata da almeno 6 mesi) con test sierologico positivo per gli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR), di classe II-IV secondo la classificazione clinica della MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) e con sintomatologia residua come evidenziato da un punteggio totale della scala *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MG-ADL)  $\geq 6$  sono stati randomizzati a ricevere ravulizumab (n = 86) o placebo (n = 89). Ai pazienti che ricevevano terapie immunosoppressive (corticosteroidi, azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetile o tacrolimus) è stato consentito di proseguire la terapia per l'intera durata dello studio. Inoltre, era consentita la terapia di salvataggio (compresi corticosteroidi ad alte dosi, PE/PP o IVIg) in caso di deterioramento clinico di un paziente, come definito dal protocollo dello studio.

In totale, 162 (92,6%) pazienti hanno completato il periodo randomizzato e controllato di 26 settimane dello Studio ALXN1210-MG-306. Le caratteristiche dei pazienti al basale sono presentate nella Tabella 16. La maggior parte (97%) dei pazienti inclusi nello studio era stata trattata con almeno una terapia immunomodulatoria, comprese terapie immunosoppressive, PE/PP o IVIg negli ultimi due anni prima dell'arruolamento.

**Tabella 16: Caratteristiche di malattia al basale nello Studio ALXN1210-MG-306**

Parametro	Statistica	Placebo (n = 89)	Ravulizumab (n = 86)
<b>Sesso</b>	n (%)		
Maschio		44 (49,4)	42 (48,8)
Femmina		45 (50,6)	44 (51,2)
<b>Età alla prima dose del farmaco in studio (anni)</b>	Media (DS) (min, max)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
<b>Anziani (<math>\geq 65</math> anni di età) all'ingresso nello studio</b>	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
<b>Durata della MG dalla diagnosi (anni)</b>	Media (DS) (min, max) Mediana	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
<b>Punteggio MG-ADL al basale</b>	Media (DS) (min, max) Mediana	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
<b>Punteggio QMG al basale</b>	Media (DS) (min, max) Mediana	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
<b>Classificazione MGFA al basale</b>	n (%)		
Classe II (debolezza lieve)		39 (44)	39 (45)
Classe III (debolezza moderata)		45 (51)	41 (48)
Classe IV (debolezza grave)		5 (6)	6 (7)
<b>Eventuali intubazioni pregresse dalla diagnosi (classe V MGFA)</b>	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
<b>Numero di pazienti con precedenti crisi di MG dalla diagnosi</b>	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
<b>Numero di terapie immunosoppressive stabili<sup>b</sup> all'ingresso nello studio</b>	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
$\geq 2$		47 (52,8)	36 (41,9)

<sup>a</sup> Le informazioni sulle precedenti crisi di MG sono state raccolte nell'ambito dell'anamnesi medica e non valutate in base alla definizione del protocollo clinico.

<sup>b</sup> Le terapie immunosoppressive includono corticosteroidi, azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetile o tacrolimus.

Sigle: max = massimo; min = minimo; MG = miastenia gravis; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; DS = deviazione standard.

L'endpoint primario era la variazione dal basale alla settimana 26 nel punteggio totale MG-ADL.

Gli endpoint secondari, anch'essi valutati come variazioni dal basale alla settimana 26, includevano la variazione nel punteggio totale *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG), la percentuale di pazienti con

miglioramenti rispettivamente di almeno 5 e 3 punti nei punteggi totali QMG e MG-ADL, nonché le variazioni nelle valutazioni della qualità della vita.

Ravulizumab ha dimostrato una variazione statisticamente significativa nel punteggio totale MG-ADL rispetto al placebo. I risultati per gli endpoint primario e secondari sono presentati nella Tabella 17.

**Tabella 17: Analisi degli endpoint primario e secondari di efficacia**

Endpoint di efficacia alla settimana 26	Placebo (n = 89) Media MQ (ESM)	Ravulizumab (n = 86) Media MQ (ESM)	Statistica per confronto	Effetto del trattamento (IC al 95%)	Valore p (usando misure ripetute a effetto misto)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Differenza nella variazione dal basale	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Differenza nella variazione dal basale	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Differenza nella variazione dal basale	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-fatigue	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Differenza nella variazione dal basale	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> L'endpoint non è stato testato formalmente per la significatività statistica; è stato riferito un valore p nominale. Sigle: IC = intervallo di confidenza; MQ = minimi quadrati; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r = scala di 15 item Revised Myasthenia Gravis Quality of Life; Neuro-QoL-fatigue = Neurological Quality of Life Fatigue; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; ESM = errore standard della media.

Nello Studio ALXN1210-MG-306, un responder clinico in base al punteggio totale MG-ADL era definito come un soggetto con un miglioramento di almeno 3 punti. La percentuale dei responder clinici alla settimana 26 era 56,7% per ravulizumab rispetto a 34,1% per il placebo (p nominale = 0,0049). Un responder clinico in base al punteggio totale QMG era definito come un soggetto con un miglioramento di almeno 5 punti. La percentuale dei responder clinici alla settimana 26 era 30,0% per ravulizumab rispetto a 11,3% per il placebo (p = 0,0052).

La Tabella 18 presenta una panoramica dei pazienti con peggioramento clinico e dei pazienti che hanno necessitato di terapia di salvataggio nell'arco del periodo randomizzato e controllato di 26 settimane.

**Tabella 18: Peggioramento clinico e terapia di salvataggio**

Variabile	Statistica	Placebo (n = 89)	Ravulizumab (n = 86)
Numero totale di pazienti con peggioramento clinico	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Numero totale di pazienti che hanno necessitato di terapia di salvataggio <sup>a</sup>	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

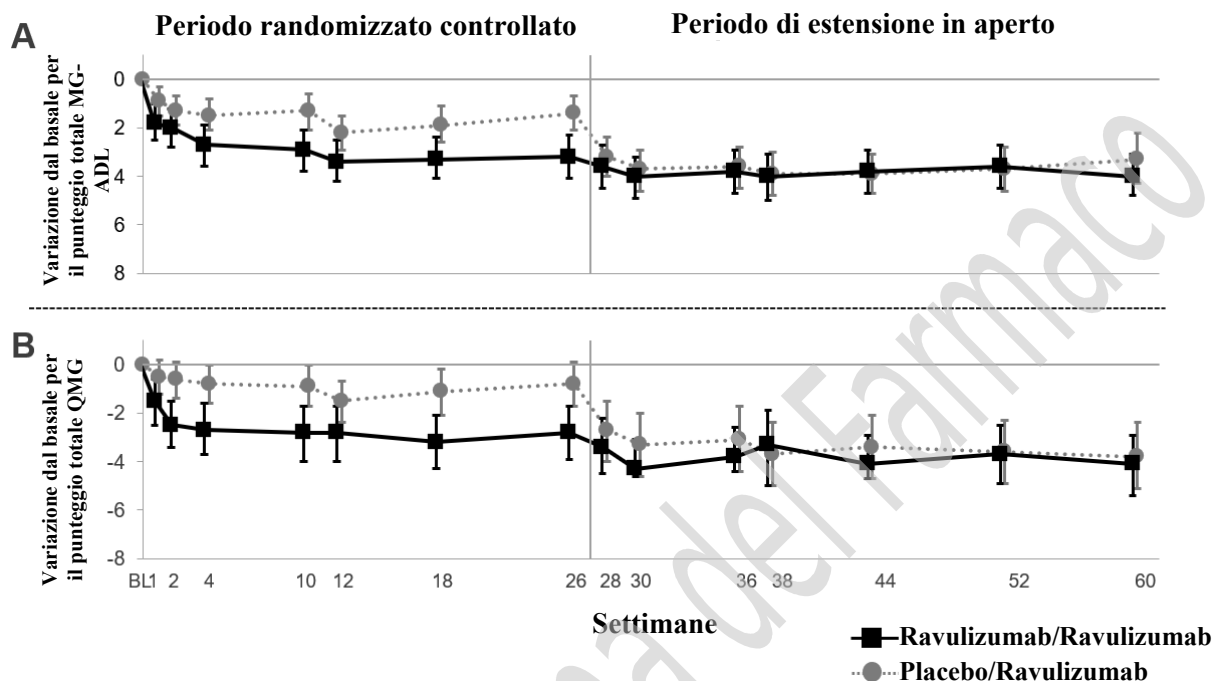
<sup>a</sup>La terapia di salvataggio includeva corticosteroidi ad alte dosi, scambio plasmatico/plasmaferesi o immunoglobulina per via endovenosa.

Alla data dell'analisi, 150 dei 158 pazienti inclusi nel periodo di estensione in aperto stavano proseguendo lo studio.

Nei pazienti che hanno ricevuto inizialmente ULTOMIRIS durante il periodo randomizzato e controllato e che hanno continuato a ricevere ULTOMIRIS durante le prime 26 settimane del periodo

di estensione in aperto, l'effetto del trattamento è stato prolungato (Figura 3). Nei pazienti che hanno ricevuto inizialmente il placebo durante il periodo randomizzato e controllato di 34 settimane e che hanno avviato il trattamento con ULTOMIRIS durante il periodo di estensione in aperto, è stata osservata una risposta rapida e prolungata al trattamento (Figura 3).

**Figura 3:** Variazione dal basale del periodo randomizzato e controllato nel punteggio totale per MG-ADL (A) e nel punteggio totale per QMG (B) fino alla settimana 60 compresa (media e IC al 95%)



Sigle: IC = intervallo di confidenza; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis.

Nel periodo di estensione in aperto dello studio i medici avevano la facoltà di aggiustare le terapie immunosoppressive. Nei pazienti seguiti per 34 settimane nel periodo di estensione in aperto, il 28,0% dei soggetti ha ridotto la propria dose giornaliera della terapia con corticosteroidi e il 6,2% ha interrotto la terapia con corticosteroidi. Il motivo più comune per il cambiamento delle terapie con corticosteroidi era il miglioramento dei sintomi della MG nel corso del trattamento con ravulizumab.

#### *Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD)*

##### Studio in pazienti adulti affetti da NMOSD

L'efficacia di ravulizumab in pazienti adulti affetti da NMOSD positivo per gli anticorpi anti-AQP4 è stata valutata in uno studio clinico globale in aperto (ALXN1210-NMO-307).

Nello studio ALXN1210-NMO-307 sono stati arruolati 58 pazienti affetti da NMOSD con test sierologico positivo per gli anticorpi anti-AQP4, almeno 1 recidiva nei 12 mesi precedenti il periodo di screening, e un punteggio alla scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)  $\leq 7$ . Il precedente trattamento con terapie immunosoppressive non era richiesto per l'arruolamento e il 51,7% dei pazienti era sottoposto a monoterapia con ravulizumab. Ai pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive selezionate (ad esempio corticosteroidi, azatioprina, micofenolato mofetile, tacrolimus) è stato consentito di continuare la terapia in associazione con ravulizumab, con il requisito di una posologia stabile fino al raggiungimento della settimana 106 dello studio. Inoltre, la terapia acuta per il trattamento delle recidive (inclusi corticosteroidi ad alta dose, SP/PP e IVIg) era consentita se il paziente manifestava una recidiva durante lo studio.

I pazienti inclusi nello studio avevano un'età media di 47,4 anni (intervallo: da 18 a 74 anni) ed erano per la maggior parte di sesso femminile (90%). L'età mediana alla presentazione clinica iniziale della NMOSD era di 42,5 anni, con un intervallo compreso tra 16 e 73 anni. Le caratteristiche della malattia al basale sono riportate nella Tabella 19.

**Tabella 19: Anamnesi patologica e caratteristiche al basale dei pazienti nello studio ALXN1210-NMO-307**

Variabile	Statistica	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (n = 58)
Tempo dalla presentazione clinica iniziale del NMOSD alla prima dose del farmaco in studio (anni)	Media (DS)	5,2 (6,38)
	Mediana	2,0
	Min, Max	0,19; 24,49
ARR storico nei 24 mesi precedenti lo screening	Media (DS)	1,87 (1,59)
	Mediana	1,44
	Min, Max	0,5; 6,9
Punteggio HAI al basale	Media (DS)	1,2 (1,42)
	Mediana	1,0
	Min, Max	0; 7
Punteggio EDSS al basale	Media (DS)	3,30 (1,58)
	Mediana	3,25
	Min, Max	0,0; 7,0
Eventuale utilizzo di rituximab in anamnesi	n (%)	21 (36,2)
Numero di pazienti sottoposti a terapia stabile con solo corticosteroidi all'ingresso nello studio	n (%)	12 (20,7)
Numero di pazienti non sottoposti ad IST all'ingresso nello studio	n (%)	30 (51,7)

Signale: ARR = tasso di recidiva annualizzato (*annualized relapse rate*); EDSS = Expanded Disability Status Scale; HAI = Hauser Ambulation Index; IST = terapia immunosoppressiva (*immunosuppressant therapy*); Max = massimo; Min = minimo; NMOSD = disturbo dello spettro della neuromielite ottica (*neuromyelitis optica spectrum disorder*); DS = deviazione standard.

L'endpoint primario dello studio ALXN1210-NMO-307 è stato il tempo alla prima recidiva confermata nel corso dello studio, determinata da un comitato indipendente. Nessuna recidiva confermata nel corso dello studio è stata osservata nei pazienti trattati con ravulizumab durante il periodo di trattamento primario. Tutti i pazienti trattati con ravulizumab sono rimasti liberi da recidiva nell'arco del follow-up mediano di 90,93 settimane. I pazienti trattati con ravulizumab hanno conseguito un risultato coerente all'endpoint primario di libertà da recidive con o senza trattamento IST concomitante.

Ravulizumab non è stato studiato per il trattamento acuto delle recidive nei pazienti affetti da NMOSD.

#### Popolazione pediatrica

##### *Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)*

##### Studio in pazienti pediatrici con EPN (ALXN1210-PNH-304)

Lo studio pediatrico (ALXN1210-PNH-304) è uno studio di fase 3 multicentrico, in aperto, condotto in pazienti pediatrici affetti da EPN già trattati con eculizumab e naïve agli inibitori del complemento. Dai risultati ad interim, in totale 13 pazienti pediatrici affetti da EPN hanno completato il trattamento con ravulizumab durante il periodo di valutazione primario (26 settimane) dello studio ALXN1210-PNH-304. Cinque dei 13 pazienti non erano mai stati trattati con un inibitore del



complemento, mentre 8 pazienti avevano ricevuto il trattamento con eculizumab prima dell'ingresso nello studio.

La maggior parte dei pazienti aveva un'età compresa tra 12 e 17 anni alla prima infusione (media: 14,4 anni), con 2 pazienti sotto i 12 anni (11 anni e 9 anni). Otto dei 13 pazienti erano di sesso femminile. Il peso medio al basale era di 56 kg, compreso in un intervallo tra 37 e 72 kg. La Tabella 20 presenta l'anamnesi patologica e le caratteristiche al basale dei pazienti pediatrici arruolati nello studio ALXN1210-PNH-304.

**Tabella 20: Anamnesi patologica e caratteristiche al basale (Set di dati per l'analisi completa)**

Variabile	Pazienti naïve agli inibitori del complemento (n = 5)	Pazienti già trattati con eculizumab (n = 8)
Dimensioni totali del clone EPN negli eritrociti (%) Mediana (min, max)	(n = 4) 40,05 (6,9; 68,1)	(n = 6) 71,15 (21,2; 85,4)
Dimensioni totali del clone EPN nei granulociti (%) Mediana (min, max)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Numero di pazienti con trasfusioni di pRBC/sangue intero nei 12 mesi precedenti la prima dose, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Numero di trasfusioni di pRBC/sangue intero nei 12 mesi precedenti la prima dose Totale Mediana (min, max)	10 5,0 (4; 6)	2 1,0 (1; 1)
Unità di pRBC/sangue intero trasfuse nei 12 mesi precedenti la prima dose Totale Mediana (min, max)	14 7,0 (3; 11)	2 2,0 (2; 2)
Pazienti con qualsiasi condizione associata a EPN prima del consenso informato, n (%)	5 (100)	8 (100)
Anemia	2 (40,0)	5 (62,5)
Ematuria o emoglobinuria	2 (40,0)	5 (62,5)
Anemia aplastica	3 (60,0)	1 (12,5)
Insufficienza renale	2 (40,0)	2 (25,0)
Altro <sup>a</sup>	0	1 (12,5)
Livelli di LDH pre-trattamento (U/L) Mediana (min, max)	588,50 (444; 2 269,7)	251,50 (140,5; 487)

<sup>a</sup> Altre condizioni associate a EPN sono state segnalate come "infarti renali e splenici" e "lesioni multiple relative a processo embolico".

Nota: le percentuali si basavano sul numero totale di pazienti in ciascuna coorte.

Sigle: LDH = lattato deidrogenasi; max = massimo; min = minimo; EPN = emoglobinuria parossistica notturna; pRBC = eritrociti concentrati; RBC = globulo rosso.

In base al peso corporeo, i pazienti hanno ricevuto una dose di carico di ravulizumab il giorno 1, seguita dal trattamento di mantenimento il giorno 15 e una volta ogni 8 settimane (q8w) successivamente per i pazienti di peso  $\geq 20$  kg, oppure una volta ogni 4 settimane (q4w) per i pazienti di peso  $< 20$  kg. Per i pazienti che seguivano la terapia con eculizumab all'ingresso dello studio, il giorno 1 del trattamento era previsto 2 settimane dopo l'ultima dose di eculizumab del paziente.

Il regime posologico con ravulizumab basato sul peso corporeo ha fornito un'inibizione immediata, completa e sostenuta del complemento terminale per tutto il periodo di valutazione primaria di 26 settimane, indipendentemente dalla precedente esperienza di trattamento con eculizumab. Dopo l'inizio del trattamento con ravulizumab, le concentrazioni sieriche terapeutiche di ravulizumab allo *steady-state* sono state raggiunte subito dopo la prima dose e mantenute per tutto il periodo di

valutazione primaria di 26 settimane in entrambe le coorti. Non vi sono stati eventi di emolisi intercorrente nello studio e nessun paziente aveva livelli post-basali di C5 libero superiori a 0,5 µg/mL. La variazione percentuale media rispetto al basale dell'LDH è stata pari a -47,91% il giorno 183 nella coorte naïve agli inibitori del complemento ed è rimasta stabile nella coorte già trattata con eculizumab durante il periodo di valutazione primaria di 26 settimane. Rispettivamente il sessanta per cento (3/5) dei pazienti naïve agli inibitori del complemento e il 75% (6/8) dei pazienti già trattati con eculizumab hanno conseguito una stabilizzazione dell'emoglobina alla settimana 26. L'assenza di necessità di trasfusioni è stata raggiunta dall'84,6% (11/13) dei pazienti durante il periodo di valutazione primaria di 26 settimane. Questi risultati di efficacia ad interim sono presentati nella Tabella 21 seguente.

**Tabella 21: Esiti di efficacia ad interim dello studio pediatrico nei pazienti con EPN (ALXN1210-PNH-304) - periodo di valutazione primaria di 26 settimane**

Endpoint	Ravulizumab (naïve, n = 5)	Ravulizumab (passaggio da altra terapia, n = 8)
LDH - variazione percentuale rispetto al basale Media (DS)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Assenza di necessità di trasfusioni Percentuale (IC al 95%)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Stabilizzazione dell'emoglobina Percentuale (IC al 95%)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Emolisi intercorrente (%)	0	0

Sigle: LDH = lattato deidrogenasi.

Sulla base dei dati derivati da questi risultati ad interim, l'efficacia di ravulizumab nei pazienti pediatrici affetti da EPN appare simile a quella osservata nei pazienti adulti con EPN.

#### *Sindrome emolitico uremica atipica (SEUa)*

L'uso di Ultomiris in pazienti pediatrici per il trattamento della SEUa è corroborato dalle evidenze derivate da uno studio clinico pediatrico (sono stati arruolati in totale 31 pazienti con SEUa documentata; 28 pazienti di età compresa tra 10 mesi e 17 anni sono stati inclusi nel set di dati per l'analisi completa).

#### Studio in pazienti pediatrici con SEUa (ALXN1210-aHUS-312)

Lo studio pediatrico è uno studio di fase 3 multicentrico, a braccio singolo, della durata di 26 settimane, in corso, condotto in pazienti pediatrici.

Sono stati arruolati in totale 21 pazienti naïve a eculizumab con diagnosi documentata di SEUa ed evidenza di MT, di cui 18 sono stati inclusi nel set di dati per l'analisi completa. I criteri di arruolamento prevedevano l'esclusione di pazienti con MT dovuta a TTP e SEU da STEC. Due pazienti a cui era stata somministrata una dose singola, e un paziente che aveva ricevuto 2 dosi, hanno poi interrotto il trattamento e sono stati esclusi dal set di dati per l'analisi completa perché la diagnosi di SEUa non era stata confermata. Il peso medio complessivo al basale era 22,2 kg; la maggior parte dei pazienti rientrava nella categoria di peso basale da  $\geq 10$  a  $< 20$  kg. La maggior parte dei pazienti (72,2%) presentava segni extrarenali pre-trattamento (cardiovascolari, polmonari, del sistema nervoso centrale, gastrointestinali, cutanei, muscoloscheletrici) o sintomi di SEUa al basale. Al basale, il 33,3% (n = 6) dei pazienti aveva CKD di stadio 5.

Sono stati arruolati in totale 10 pazienti, che sono passati da eculizumab a ravulizumab e avevano diagnosi documentata di SEUa ed evidenza di MT. I pazienti dovevano presentare una risposta clinica a eculizumab prima dell'arruolamento (ossia LDH  $< 1,5$  volte l'ULN e conta piastrinica  $\geq 150\ 000/\mu\text{L}$ , ed eGFR  $> 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Di conseguenza, non vi sono informazioni sull'uso di ravulizumab in pazienti refrattari a eculizumab.

La Tabella 22 presenta le caratteristiche al basale dei pazienti pediatrici arruolati nello Studio ALXN1210-aHUS-312.

**Tabella 22: Caratteristiche demografiche e al basale nello Studio ALXN1210-aHUS-312**

Parametro	Statistica	Ravulizumab (naïve, n = 18)	Ravulizumab (passaggio da altra terapia, n = 10)
Età al momento della prima infusione (anni), categoria	n (%)		
Dalla nascita a < 2 anni		2 (11,1)	1 (10,0)
Da 2 a < 6 anni		9 (50,0)	1 (10,0)
Da 6 a < 12 anni		5 (27,8)	1 (10,0)
Da 12 a < 18 anni		2 (11,1)	7 (70,0)
Sesso	n (%)		
Maschio		8 (44,4)	9 (90,0)
Origine etnica <sup>a</sup>	n (%)		
Nativi americani o dell'Alaska		1 (5,6)	0 (0,0)
Asiatici		5 (27,8)	4 (40,0)
Neri o afroamericani		3 (16,7)	1 (10,0)
Bianchi		9 (50,0)	5 (50,0)
Non nota		1 (5,6)	0 (0,0)
Anamnesi positiva per trapianto	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Piastrine (10 <sup>9</sup> /L), sangue	Mediana (min, max)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Emoglobina (g/L)	Mediana (min, max)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH (U/L)	Mediana (min, max)	1 963,0 (772; 4985)	206,5 (138,5; 356)
eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Mediana (min, max)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136,5)
Necessità di dialisi al basale	n (%)	6 (33,3)	0 (0,0)

Nota: le percentuali si basano sul numero totale di pazienti.

<sup>a</sup> Per i pazienti è possibile la selezione di più origini etniche.

Sigle: eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; LDH = lattato deidrogenasi; max = massimo; min = minimo.

L'endpoint primario era la Risposta completa alla MT durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane, evidenziata dalla normalizzazione dei parametri ematologici (conta piastrinica  $\geq 150 \times 10^9/L$  e LDH  $\leq 246 U/L$ ) e dal miglioramento  $\geq 25\%$  della creatinina sierica rispetto al basale. I pazienti dovevano soddisfare tutti i criteri di Risposta completa alla MT in 2 valutazioni separate, eseguite a distanza di almeno 4 settimane (28 giorni), e in un'eventuale misurazione intermedia.

La Risposta completa alla MT è stata osservata in 14 dei 18 pazienti naïve (77,8%) durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane, come riportato nella Tabella 23.

**Tabella 23: Analisi della Risposta completa alla MT e dei componenti della Risposta completa alla MT durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane (ALXN1210-aHUS-312)**

	Totale	Responder	
		n	Percentuale (IC al 95%) <sup>a</sup>
Risposta completa alla MT	18	14	0,778 (0,524; 0,936)
Componenti della Risposta completa alla MT			
Normalizzazione della conta piastrinica	18	17	0,944 (0,727; 0,999)
Normalizzazione dell'LDH	18	16	0,889 (0,653; 0,986)
Miglioramento $\geq 25\%$ della creatinina sierica rispetto al basale	18	15	0,833 (0,586; 0,964)
Normalizzazione ematologica	18	16	0,889 (0,653; 0,986)

Nota: 1 paziente si è ritirato dallo studio dopo avere ricevuto 2 dosi di ravulizumab.

<sup>a</sup> Gli IC al 95% per la percentuale si basavano sul metodo di approssimazione gaussiana asintotico con una correzione di continuità.

Sigle: IC = intervallo di confidenza; LDH = lattato deidrogenasi; MT = microangiopatia trombotica.

La Risposta completa alla MT durante il periodo di valutazione iniziale è stata conseguita a un tempo mediano di 30 giorni (da 15 a 97 giorni). Tutti i pazienti con Risposta completa alla MT l'hanno mantenuta per il periodo di valutazione iniziale, con miglioramenti continui osservati nella funzionalità renale. Un aumento della conta piastrinica media è stato osservato rapidamente dopo l'inizio di ravulizumab, con un incremento da  $60,50 \times 10^9/L$  al basale a  $296,67 \times 10^9/L$  al giorno 8 e un mantenimento oltre  $296 \times 10^9/L$  in tutte le visite successive nel periodo di valutazione iniziale (26 settimane).

Altri tre pazienti hanno avuto una Risposta completa alla MT, confermata dopo il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane (con una Risposta completa alla MT conseguita i giorni 291, 297 e 353); pertanto, 17 pazienti pediatrici su 18 (94,4%) (IC al 95%: 72,7%; 99,9%) hanno avuto una Risposta completa alla MT. La risposta dei singoli componenti è aumentata a 17 su 18 (94,4%; IC al 95%: 72,7%; 99,9%) pazienti per la normalizzazione della conta piastrinica, a 17 su 18 (94,4%; IC al 95%: 72,7%, 99,9%) pazienti per la normalizzazione dell'LDH e a 17 su 18 (94,4%; IC al 95%: 72,7%, 99,9%) pazienti per il miglioramento della funzionalità renale.

Tutti i 6 pazienti che necessitavano di dialisi all'ingresso nello studio hanno potuto interromperla, 5 dei quali già al giorno 43. Nessun paziente ha iniziato la dialisi durante lo studio. La maggior parte della popolazione di pazienti (15/17) è migliorata di 1 o più stadi della CKD entro il giorno 183, 14 pazienti sono migliorati di 2 o più stadi. La Tabella 24 riassume i risultati di efficacia secondari per lo Studio ALXN1210-aHUS-312.

**Tabella 24: Endpoint di efficacia secondari per lo Studio ALXN1210-aHUS-312**

Parametri	Studio ALXN1210-aHUS-312 (n = 18)	
	Valore osservato (n = 17)	Variazione rispetto al basale (n = 17)
Parametri ematologici della MT, giorno 183		
Piastrine ( $10^9/L$ ), sangue		
Media (DS)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Mediana	318,00	247,00
LDH (U/L), siero		
Media (DS)	262,41 (59,995)	-2 044,13 (1 328,059)
Mediana	247,00	-1 851,50
Aumento dell'emoglobina $\geq 20$ g/L rispetto al basale, con risultato confermato per tutto il periodo di valutazione iniziale		
m/N	16/18	
percentuale (IC al 95%)*	0,889 (0,653; 0,986)	
Variazione dello stadio della CKD rispetto al basale, giorno 183		
Migliorato <sup>a</sup>		
m/n	15/17	
Percentuale (IC al 95%)*	0,882 (0,636; 0,985)	
Peggiorato <sup>b</sup>		
m/n	0/11	
Percentuale (IC al 95%)*	0,000 (0,000; 0,285)	
eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), giorno 183	Valore osservato (n = 17)	Variazione rispetto al basale (n = 17)
Media (DS)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Mediana	108,0	80,0

Nota: n: numero di pazienti con dati disponibili per la valutazione specifica alla visita del giorno 183. m: numero di pazienti che soddisfano un criterio specifico. Lo stadio della malattia renale cronica (CKD) è determinato sulla base del Chronic Kidney Disease Stage della National Kidney Foundation. Lo stadio 1 è considerato lo stadio migliore, mentre lo stadio 5 è considerato il peggiore. Il valore al basale è derivato sulla scorta dell'ultima eGFR disponibile prima di iniziare il trattamento. Migliorato/Peggiorato: rispetto alla stadio della CKD al basale.

\*Gli intervalli di confidenza al 95% (IC al 95%) si basano sui limiti di confidenza esatti utilizzando il metodo di Clopper-Pearson.

<sup>a</sup> “Migliorato” esclude i pazienti con CKD di stadio 1 al basale, data l’impossibilità di miglioramento;  
<sup>b</sup> “Peggiorato” esclude i pazienti con CKD di stadio 5 al basale, data l’impossibilità di peggioramento.  
 Sigle: eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; LDH = lattato deidrogenasi; MT = microangiopatia trombotica.

In pazienti già trattati con eculizumab, il passaggio a ravulizumab ha consentito di mantenere il controllo della malattia, come evidenziato dalla stabilità dei parametri ematologici e renali, senza alcun impatto apparente sulla sicurezza.

L’efficacia di ravulizumab per il trattamento della SEUa appare simile nei pazienti pediatrici e adulti.

#### *Miastenia gravis generalizzata (MGg)*

L’Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con Ultomiris in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della miastenia gravis (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

#### *Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD)*

L’Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con Ultomiris in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del NMOSD (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Poiché la via di somministrazione di ravulizumab è l’infusione endovenosa e la forma farmaceutica è una soluzione, si considera biodisponibile il 100% della dose somministrata. Il tempo alla concentrazione massima osservata ( $t_{max}$ ) è previsto alla fine dell’infusione o subito dopo. Le concentrazioni terapeutiche del farmaco allo *steady-state* si raggiungono dopo la prima dose.

### Distribuzione

Il volume centrale e il volume di distribuzione medi (deviazione standard [DS]) allo *steady-state* per i pazienti adulti e pediatrici con EPN o SEUa e per i pazienti adulti con MGg o NMOSD sono presentati nella Tabella 25.

### Biotrasformazione ed eliminazione

Trattandosi di un anticorpo monoclonale immunoglobulina gamma (IgG), il metabolismo di ravulizumab è prevedibilmente identico a quello delle IgG endogene (degradazione in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso vie cataboliche) ed è soggetto a un’eliminazione simile. Ravulizumab contiene solo aminoacidi naturalmente presenti e non ha metaboliti attivi noti. I valori medi (DS) per l’emivita di eliminazione terminale e la clearance di ravulizumab in pazienti adulti e pediatrici con EPN, in pazienti adulti e pediatrici con SEUa e in pazienti adulti con MGg o NMOSD sono presentati nella Tabella 25.

**Tabella 25: Volume centrale stimato, parametri di distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione successivamente alla somministrazione di ravulizumab**

	<b>Pazienti adulti e pediatrici con EPN</b>	<b>Pazienti adulti e pediatrici con SEUa</b>	<b>Pazienti adulti con MGg</b>	<b>Pazienti adulti con NMOSD</b>
Volume centrale stimato (litri)	Adulti: 3,44 (0,66)	Adulti: 3,25 (0,61)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Media (DS)	Pediatrici: 2,87 (0,60)	Pediatrici: 1,14 (0,51)		

Volume di distribuzione allo <i>steady-state</i> (litri) Media (DS)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Emivita di eliminazione terminale (giorni) Media (DS)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Clearance (litri/die) Media (DS)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Sigle: SEUa = sindrome emolitico uremica atipica; MGg = miastenia gravis generalizzata; NMOSD = disturbo dello spettro della neuromielite ottica; EPN = emoglobinuria parossistica notturna; DS = deviazione standard.

### Linearità/Non linearità

Nell'ambito dell'intervallo di dose e regime studiati, ravulizumab ha presentato una farmacocinetica proporzionale alla dose e lineare nel tempo.

### Popolazioni speciali

#### *Peso*

Il peso corporeo è una covariata significativa nei pazienti con EPN, SEUa, MGg o NMOSD, determinando una riduzione dell'esposizione nei pazienti di peso maggiore. Una posologia basata sul peso è proposta nella Tabella 1, nella Tabella 3 e nella Tabella 4, paragrafo 4.2.

Non sono stati condotti studi formali dell'effetto di sesso, etnia, età (geriatrica), compromissione epatica o renale sulla farmacocinetica di ravulizumab. Tuttavia, in base a una valutazione di farmacocinetica di popolazione, non è stato individuato alcun impatto di sesso, età, etnia e funzionalità epatica o renale sulla farmacocinetica di ravulizumab, nei volontari sani, nei soggetti e nei pazienti con EPN, SEUa, MGg o NMOSD studiati; di conseguenza, non si ritiene necessario un aggiustamento della dose.

La farmacocinetica di ravulizumab è stata studiata nei pazienti affetti da SEUa con diversi livelli di compromissione renale, inclusi pazienti dializzati. Non si sono osservate differenze nei parametri farmacocinetici in queste sottopopolazioni di pazienti, inclusi pazienti con proteinuria.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati condotti studi di tossicologia riproduttiva con ravulizumab negli animali, ma sono stati effettuati degli studi con un anticorpo murino surrogato inibitore del complemento, BB5.1, nel topo. Negli studi di tossicologia riproduttiva condotti nel topo con il surrogato murino, non sono stati osservati chiari effetti correlati al trattamento o eventi avversi. Quando si è verificata l'esposizione materna all'anticorpo durante l'organogenesi, su una prole di 230 animali nati da madri esposte a una dose anticorpale maggiore (circa 4 volte la dose massima di ravulizumab raccomandata nell'uomo, calcolata in base a un confronto del peso corporeo) si sono osservati due casi di displasia retinica e un caso di ernia ombelicale; l'esposizione, tuttavia, non ha aumentato il numero degli aborti o delle morti neonatali.

Non sono stati condotti studi negli animali per valutare il potenziale genotossico e cancerogeno di ravulizumab.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi preclinici nel topo con molecola surrogata murina, BB5.1.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Ultomiris 300 mg/3 mL e 1 100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione

Sodio fosfato dibasico eptaidrato  
Sodio fosfato monobasico monoidrato  
Polisorbato 80  
Arginina  
Saccarosio  
Acqua per preparazioni iniettabili

#### Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

Sodio fosfato dibasico eptaidrato  
Sodio fosfato monobasico monoidrato  
Sodio cloruro  
Polisorbato 80  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Per la diluizione, deve essere utilizzata unicamente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) come diluente.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Ultomiris 300 mg/3 mL e 1 100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione

18 mesi.

Dopo la diluizione, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Tuttavia, la stabilità chimica e fisica del prodotto diluito è stata dimostrata per un periodo fino a 24 ore a 2 °C – 8 °C e fino a 4 ore a temperatura ambiente.

#### Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

30 mesi.

Dopo la diluizione, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Tuttavia, la stabilità chimica e fisica del prodotto diluito è stata dimostrata per un periodo fino a 24 ore a 2 °C – 8 °C e fino a 6 ore a temperatura ambiente.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C)

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezione da un flaconcino.

#### Ultomiris 300 mg/3 mL concentrato per soluzione per infusione

3 mL di concentrato sterile in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo e sigillo.

#### Ultomiris 1 110 mg/11 mL concentrato per soluzione per infusione

11 mL di concentrato sterile in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo e sigillo.

#### Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

30 mL di concentrato sterile in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo e sigillo.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

#### Ultomiris 300 mg/3 mL e 1 100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione

Questo medicinale richiede diluizione a una concentrazione finale di 50 mg/mL.

Deve essere utilizzata una tecnica in asepsi.

Preparare Ultomiris concentrato per soluzione per infusione nel modo seguente:

1. Il numero di flaconcini da diluire è stabilito in base al peso del singolo paziente e alla dose prescritta, vedere paragrafo 4.2.
2. Prima della diluizione, la soluzione nei flaconcini deve essere ispezionata visivamente; la soluzione deve essere priva di particelle o precipitato. Non utilizzare in presenza di particelle o precipitato.
3. Il volume calcolato di medicinale viene prelevato dal numero appropriato di flaconcini e diluito in una sacca da infusione, utilizzando una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) come diluente. Consultare le tabelle di riferimento per la somministrazione riportate di seguito. Il medicinale deve essere miscelato delicatamente, senza essere agitato.
4. Dopo la diluizione, la concentrazione finale della soluzione da infondere è 50 mg/mL.
5. La soluzione preparata deve essere somministrata immediatamente dopo la preparazione a meno che non sia conservata a una temperatura di 2 °C – 8 °C. Se conservata a 2 °C – 8 °C, lasciare scaldare la soluzione diluita a temperatura ambiente prima della somministrazione. Non somministrare come iniezione endovenosa rapida o in bolo. Per la durata minima dell'infusione consultare la Tabella 6 e la Tabella 7. L'infusione deve essere somministrata utilizzando un filtro da 0,2 µm.
6. Se il medicinale non è utilizzato immediatamente dopo la diluizione, i tempi di conservazione non devono superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C, o 4 ore a temperatura ambiente, tenendo conto del tempo di infusione previsto.



**Tabella 26: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di carico di Ultomiris 300 mg/3 mL e 1 100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione**

Intervallo di peso corporeo (kg) <sup>a</sup>	Dose di carico (mg)	Volume di Ultomiris (mL)	Volume di diluente NaCl <sup>b</sup> (mL)	Volume totale (mL)
da ≥ 10 a < 20	600	6	6	12
da ≥ 20 a < 30	900	9	9	18
da ≥ 30 a < 40	1 200	12	12	24
da ≥ 40 a < 60	2 400	24	24	48
da ≥ 60 a < 100	2 700	27	27	54
≥ 100	3 000	30	30	60

<sup>a</sup> Peso corporeo al momento del trattamento.

<sup>b</sup> Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

**Tabella 27: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di mantenimento di Ultomiris 300 mg/3 mL e 1 100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione**

Intervallo di peso corporeo (kg) <sup>a</sup>	Dose di mantenimento (mg)	Volume di Ultomiris (mL)	Volume di diluente NaCl <sup>b</sup> (mL)	Volume totale (mL)
da ≥ 10 a < 20	600	6	6	12
da ≥ 20 a < 30	2 100	21	21	42
da ≥ 30 a < 40	2 700	27	27	54
da ≥ 40 a < 60	3 000	30	30	60
da ≥ 60 a < 100	3 300	33	33	66
≥ 100	3 600	36	36	72

<sup>a</sup> Peso corporeo al momento del trattamento.

<sup>b</sup> Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

**Tabella 28: Tabella di riferimento per la somministrazione delle dosi supplementari di Ultomiris 300 mg/3 mL e 1 100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione**

Intervallo di peso corporeo (kg) <sup>a</sup>	Dose supplementare (mg)	Volume di ULTOMIRIS (mL)	Volume di diluente NaCl <sup>b</sup> (mL)	Volume totale (mL)
da ≥ 40 a < 60	600	6	6	12
	1 200	12	12	24
	1 500	15	15	30
da ≥ 60 a < 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36

<sup>a</sup> Peso corporeo al momento del trattamento.

<sup>b</sup> Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

Questo medicinale richiede diluizione a una concentrazione finale di 5 mg/mL.

Deve essere utilizzata una tecnica di asepsi.

Preparare Ultomiris concentrato per soluzione per infusione nel modo seguente:

1. Il numero di flaconcini da diluire è stabilito in base al peso del singolo paziente e alla dose prescritta, vedere paragrafo 4.2.
2. Prima della diluizione, la soluzione nei flaconcini deve essere ispezionata visivamente; la soluzione deve essere priva di particelle o precipitato. Non utilizzare in presenza di particelle o precipitato.
3. Il volume calcolato di medicinale viene prelevato da un numero appropriato di flaconcini e diluito in una sacca da infusione, utilizzando una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) come diluente. Consultare le tabelle di riferimento per la somministrazione riportate di seguito. Il medicinale deve essere miscelato delicatamente, senza essere agitato.
4. Dopo la diluizione, la concentrazione finale della soluzione da infondere è 5 mg/mL.
5. La soluzione preparata deve essere somministrata immediatamente dopo la preparazione a meno che non sia conservata a una temperatura di 2 °C – 8 °C. Se conservata a 2 °C – 8 °C, lasciare scaldare la soluzione diluita a temperatura ambiente prima della somministrazione. Non somministrare come iniezione endovenosa rapida o in bolo. Per la durata minima dell'infusione consultare la tabella 8 e la tabella 9. L'infusione deve essere somministrata tramite un filtro da 0,2 µm.
6. Se il medicinale non è utilizzato immediatamente dopo la diluizione, i tempi di conservazione non devono superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C, o 6 ore a temperatura ambiente, tenendo conto del tempo di infusione previsto.

**Tabella 29: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di carico di Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione**

Intervallo di peso corporeo (kg) <sup>a</sup>	Dose di carico (mg)	Volume di Ultomiris (mL)	Volume di diluente NaCl <sup>b</sup> (mL)	Volume totale (mL)
da ≥ 10 a < 20	600	60	60	120
da ≥ 20 a < 30	900	90	90	180
da ≥ 30 a < 40	1 200	120	120	240
da ≥ 40 a < 60	2 400	240	240	480
da ≥ 60 a < 100	2 700	270	270	540
≥ 100	3 000	300	300	600

<sup>a</sup> Peso corporeo al momento del trattamento.

<sup>b</sup> Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

**Tabella 30: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di mantenimento di Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione**

Intervallo di peso corporeo (kg) <sup>a</sup>	Dose di mantenimento (mg)	Volume di Ultomiris (mL)	Volume di diluente NaCl <sup>b</sup> (mL)	Volume totale (mL)
da ≥ 10 a < 20	600	60	60	120
da ≥ 20 a < 30	2 100	210	210	420
da ≥ 30 a < 40	2 700	270	270	540
da ≥ 40 a < 60	3 000	300	300	600
da ≥ 60 a < 100	3 300	330	330	660
≥ 100	3 600	360	360	720

<sup>a</sup> Peso corporeo al momento del trattamento.

<sup>b</sup> Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

**Tabella 31: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose supplementare di Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione**

Intervallo di peso corporeo (kg) <sup>a</sup>	Dose supplementare (mg)	Volume di ULTOMIRIS (mL)	Volume di diluente NaCl <sup>b</sup> (mL)	Volume totale (mL)
da $\geq 40$ a $< 60$	600	60	60	120
	1 200	120	120	240
	1 500	150	150	300
da $\geq 60$ a $< 100$	600	60	60	120
	1 500	150	150	300
	1 800	180	180	360
$\geq 100$	600	60	60	120
	1 500	150	150	300
	1 800	180	180	360

<sup>a</sup> Peso corporeo al momento del trattamento.

<sup>b</sup> Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alexion Europe SAS  
103-105, rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
FRANCIA

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1371/001  
EU/1/19/1371/002  
EU/1/19/1371/003

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 luglio 2019

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ultomiris 245 mg soluzione iniettabile in cartuccia

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ultomiris è una formulazione a base di ravulizumab, prodotto in colture cellulari di ovaio di criceto cinese (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Ogni cartuccia preriempita contiene 245 mg di ravulizumab in 3,5 mL di soluzione (70 mg/mL).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettore on-body).

Soluzione traslucida, da limpida a colore giallastro, con pH 7,4.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ultomiris è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN):

- in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività di malattia
- in pazienti clinicamente stabili dopo trattamento con eculizumab per almeno gli ultimi 6 mesi.

Ultomiris è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da sindrome emolitico uremica atipica (SEUa) che sono *naïve* agli inibitori del complemento o che sono stati trattati con eculizumab per almeno 3 mesi e hanno evidenziato una risposta a eculizumab.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ravulizumab soluzione iniettabile è destinato all'uso sotto la guida e la supervisione di un medico esperto nella gestione di pazienti con patologie ematologiche o renali.

#### Posologia

*Pazienti adulti con EPN e SEUa*

#### Dose di carico di ravulizumab in formulazione endovenosa

Per i pazienti *naïve* al trattamento con inibitori del complemento o i pazienti che provengono dalla terapia con eculizumab, prima di iniziare la terapia di mantenimento con ravulizumab in formulazione sottocutanea è richiesta una dose di carico di ravulizumab in formulazione endovenosa in base al peso corporeo. Per informazioni sulla posologia in base al peso corporeo per la dose di carico endovenosa, vedere paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Ultomiris concentrato per soluzione per infusione.

### Dosi di mantenimento di ravulizumab in formulazione sottocutanea

La dose di mantenimento raccomandata in pazienti adulti con EPN o SEUa con peso corporeo pari o superiore a 40 kg è 490 mg, somministrata una volta alla settimana, a partire da 2 settimane dopo la dose di carico.

Lo schema di somministrazione di ravulizumab soluzione iniettabile può variare occasionalmente di  $\pm 1$  giorno rispetto al giorno della dose programmato, ma la dose successiva deve essere somministrata secondo lo schema originario.

Le istruzioni per l'inizio del trattamento in pazienti naïve al trattamento con inibitori del complemento o che provengono dalla terapia con ravulizumab in formulazione endovenosa o eculizumab sono riportate nella Tabella 1.

**Tabella 1: Istruzioni per l'inizio del trattamento con ravulizumab**

<b>Popolazione</b>	<b>Dose di carico di ravulizumab in formulazione endovenosa in base al peso corporeo</b>	<b>Tempistica della prima dose di mantenimento di ravulizumab in formulazione sottocutanea</b>
Attualmente non in trattamento con ravulizumab in formulazione endovenosa o eculizumab	All'inizio del trattamento	2 settimane dopo la dose di carico endovenosa di ravulizumab
Attualmente in trattamento con eculizumab	Al momento della dose successiva di eculizumab programmata	2 settimane dopo la dose di carico per via endovenosa di ravulizumab
Attualmente in trattamento con ravulizumab in formulazione endovenosa	Non pertinente	8 settimane dopo l'ultima dose di mantenimento endovenosa di ravulizumab

<sup>a</sup> per la dose di carico per via endovenosa di ravulizumab in base al peso corporeo in pazienti con peso  $\geq 40$  kg, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di ravulizumab in formulazione endovenosa.

La somministrazione di PP/SP (plasmaferesi o scambio plasmatico, o infusione di plasma fresco congelato) o di immunoglobulina umana per via endovenosa (IVIg) può ridurre i livelli sierici di ravulizumab.

L'EPN è una malattia cronica e si raccomanda di continuare il trattamento con ravulizumab per tutta la vita del paziente, a meno che l'interruzione di ravulizumab non sia clinicamente indicata (vedere paragrafo 4.4).

Nella SEUa, il trattamento con ravulizumab per risolvere le manifestazioni di microangiopatia trombotica (MAT) deve avere una durata minima di 6 mesi, oltre la quale la durata del trattamento deve essere considerata singolarmente per ogni paziente. I pazienti che presentano un rischio più elevato di recidiva di MAT, come determinato dall'operatore sanitario curante (o come clinicamente indicato), possono richiedere una terapia cronica (vedere paragrafo 4.4).

### *Passaggio dal trattamento con ravulizumab in formulazione sottocutanea al trattamento con ravulizumab in formulazione endovenosa*

I pazienti in trattamento di mantenimento con ravulizumab in formulazione sottocutanea hanno la possibilità di passare a ravulizumab in formulazione endovenosa, in accordo con il medico curante. Per maggiori dettagli, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Ultomiris concentrati per soluzione per infusione.

Le istruzioni per l'inizio del trattamento con ravulizumab in formulazione endovenosa nei pazienti trattati con ravulizumab in formulazione sottocutanea sono riportate nella Tabella 2.

**Tabella 2: Istruzioni per l'inizio del trattamento con ravulizumab in formulazione endovenosa**

<b>Popolazione</b>	<b>Dose di carico endovenosa di ravulizumab in base al peso corporeo</b>	<b>Tempistica della prima dose di mantenimento endovenosa di ravulizumab in base al peso corporeo</b>
Attualmente in trattamento con ravulizumab in formulazione sottocutanea	Non pertinente	1 settimana dopo l'ultima dose di mantenimento sottocutanea di ravulizumab

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Non esistono prove che indichino la necessità di adottare precauzioni particolari per il trattamento della popolazione geriatrica, sebbene l'esperienza con ravulizumab nei pazienti anziani sia limitata.

#### *Compromissione renale*

Non è richiesto un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

La sicurezza e l'efficacia di ravulizumab non sono state studiate in pazienti con compromissione epatica; tuttavia, i dati farmacocinetici suggeriscono che non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ravulizumab nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Ravulizumab in formulazione sottocutanea non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 18 anni.

### Modo di somministrazione

Per iniezione sottocutanea.

Ravulizumab soluzione iniettabile può essere autosomministrato o somministrato da una da una persona che assiste il paziente (caregiver) o un operatore sanitario dopo un'adeguata formazione.

La soluzione iniettabile in cartuccia è somministrata con un dispositivo corporeo di iniezione monouso.

Questo medicinale è destinato alla somministrazione sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella zona esterna della parte superiore del braccio. Le sedi di iniezione devono essere alternate e le iniezioni non devono essere eseguite in zone in cui la cute presenta dolorabilità, lividi, arrossamento o indurimento. L'iniezione in aree con cicatrici o smagliature deve essere evitata.

La dose di ravulizumab di 490 mg viene erogata utilizzando due sistemi di somministrazione on-body. Ogni sistema di somministrazione on-body è costituito da un iniettore on-body e una cartuccia preriempita contenente 245 mg di ravulizumab. L'erogazione con i due sistemi di somministrazione on-body può essere eseguita in concomitanza o in sequenza. Ogni iniezione viene somministrata in circa 10 minuti.

Ogni cartuccia preriempita e iniettore on-body di Ultomiris è esclusivamente monouso.

Ravulizumab soluzione iniettabile in cartuccia non è destinato alla somministrazione endovenosa.

Ultomiris 245 mg soluzione iniettabile in cartuccia non richiede diluizione prima della somministrazione.

*Istruzioni dettagliate per la somministrazione:*

1. Estrarre due confezioni dal frigorifero. Per una dose completa sono necessari due iniettori on-body e due cartucce.
2. Ispezionare la confezione. Gli iniettori on-body o le cartucce non devono essere usati se sono stati fatti cadere o appaiono rotti o danneggiati.
3. Attendere almeno 45 minuti perché gli iniettori on-body e le cartucce preriempite nelle confezioni raggiungano naturalmente la temperatura ambiente. Non rimettere in frigorifero. Eliminare il medicinale dopo 3 giorni a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C).
4. Prima della somministrazione, ispezionare visivamente la soluzione. La soluzione non deve essere somministrata se contiene scaglie o particelle o se presenta torbidità o alterazione del colore.
5. Caricare la prima cartuccia pulita nel primo iniettore on-body e fissare in posizione prima di chiudere lo sportello della cartuccia sull'iniettore. Non inserire la cartuccia più di 5 minuti prima dell'iniezione per evitare che la soluzione si secchi.
6. Staccare il supporto adesivo del primo iniettore on-body e applicare l'iniettore sulla sede o sulle sedi di iniezione selezionate che devono essere pulite e asciutte (coscia, addome o parte superiore del braccio).
7. Iniziare l'iniezione premendo con decisione e rilasciando il pulsante di avvio blu.
8. Ripetere per il secondo iniettore on-body.
9. Non rimuovere fino al completamento dell'iniezione (si accende la spia di stato verde, vengono emessi 3 segnali acustici e lo stantuffo bianco riempie la finestra del medicinale).

Per istruzioni dettagliate sull'uso dell'iniettore on-body, vedere le istruzioni per l'uso fornite con l'iniettore on-body.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Pazienti con infezione da *Neisseria meningitidis* non risolta all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti non attualmente vaccinati contro *Neisseria meningitidis*, a meno che non abbiano ricevuto un trattamento profilattico con antibiotici appropriati fino a 2 settimane dopo la vaccinazione (vedere paragrafo 4.4).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Infezione meningococcica grave

A causa del suo meccanismo d'azione, l'uso di ravulizumab aumenta la suscettibilità del paziente all'infezione/sepsi meningococcica (*Neisseria meningitidis*). Può verificarsi un'infezione meningococcica dovuta a qualsiasi sierogruppo. Per ridurre il rischio di infezione, tutti i pazienti devono essere vaccinati contro l'infezione meningococcica almeno due settimane prima di iniziare il trattamento con ravulizumab, a meno che il rischio di ritardare la terapia con ravulizumab non superi il rischio di sviluppare un'infezione meningococcica. I pazienti che iniziano il trattamento con ravulizumab prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino contro il meningococco devono ricevere una profilassi antibiotica appropriata fino a 2 settimane dopo la vaccinazione. Per prevenire i sierogruppi meningococcici comunemente patogeni, si raccomandano i vaccini contro i sierogruppi A, C, Y, W135 e B, ove disponibili. I pazienti devono essere vaccinati o

rivaccinati in accordo alle linee guida nazionali sulla vaccinazione vigenti. Se il paziente passa dal trattamento con eculizumab a quello con ravulizumab, i medici devono verificare che la vaccinazione contro il meningococco sia ancora valida in base alle linee guida nazionali sulla vaccinazione.

La vaccinazione può non essere sufficiente a prevenire l'infezione meningococcica. Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici. Casi di infezione/sepsi meningococcica gravi o fatali sono stati segnalati in pazienti trattati con ravulizumab e in pazienti trattati con altri inibitori del complemento terminale. Tutti i pazienti devono essere monitorati per rilevare segni precoci di infezione e sepsi meningococcica, valutati immediatamente in caso di sospetta infezione e trattati con antibiotici appropriati. I pazienti devono essere informati di questi segni e sintomi e della necessità di consultare immediatamente il medico. I medici devono fornire ai pazienti un opuscolo informativo e una Scheda per il paziente.

### Immunizzazione

Prima di iniziare la terapia con ravulizumab, si raccomanda di procedere alla vaccinazione dei pazienti con EPN e SEUa in accordo alle linee guida di vaccinazione vigenti.

La vaccinazione può attivare ulteriormente il complemento. Di conseguenza, i pazienti con malattie complemento-mediate possono manifestare un aumento di segni e sintomi della malattia sottostante, ad esempio emolisi. Pertanto, i pazienti devono essere attentamente monitorati in relazione ai sintomi della malattia dopo la vaccinazione raccomandata.

### Altre infezioni sistemiche

La terapia con ravulizumab deve essere somministrata con cautela in pazienti con infezioni sistemiche in fase attiva. Ravulizumab blocca l'attivazione del complemento terminale; pertanto, i pazienti possono manifestare una maggiore suscettibilità alle infezioni causate da batteri della specie *Neisseria* e da batteri capsulati. Sono state segnalate infezioni gravi da batteri della specie *Neisseria* (diversi da *Neisseria meningitidis*), incluse infezioni gonococciche disseminate.

Ai pazienti devono essere fornite informazioni (ad esempio, il foglio illustrativo) al fine di sensibilizzarli in merito alle potenziali infezioni gravi e ai relativi segni e sintomi. I medici devono fornire consulenza ai pazienti in merito alla prevenzione della gonorrea.

### Reazioni correlate a infusione

La somministrazione di ravulizumab può provocare reazioni sistemiche correlate a infusione e reazioni allergiche o da ipersensibilità, inclusa anafilassi (vedere paragrafo 4.8).

In caso di reazione sistemica correlata a infusione se compaiono segni di instabilità cardiovascolare o compromissione respiratoria, la somministrazione di ravulizumab deve essere interrotta e devono essere istituite adeguate misure di supporto.

### Allergie agli adesivi acrilici

L'iniettore on-body di ravulizumab in formulazione sottocutanea usa un adesivo acrilico. Nei pazienti con allergia nota agli adesivi acrilici, l'uso di questo prodotto può provocare una reazione allergica. Può essere considerata una premedicazione e/o devono essere istituite misure di supporto se si manifestano segni di allergia.

### Interruzione del trattamento per l'EPN

Se i pazienti affetti da EPN sospendono il trattamento con ravulizumab, devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di emolisi, identificata da livelli di LDH (lattato



deidrogenasi) elevati accompagnati da un'improvvisa riduzione delle dimensioni del clone EPN o dell'emoglobina, oppure dalla ricomparsa di sintomi quali stanchezza, emoglobinuria, dolore addominale, respiro affannoso (dispnea), evento avverso vascolare importante (inclusa trombosi), disfagia o disfunzione erettile. I pazienti che interrompono il trattamento con ravulizumab devono essere monitorati per almeno 16 settimane al fine di rilevare emolisi e altre reazioni. Se compaiono segni e sintomi di emolisi dopo l'interruzione, inclusi elevati livelli di LDH, considerare la ripresa del trattamento con ravulizumab.

#### Interruzione del trattamento per la SEUa

Non esistono dati specifici sull'interruzione di ravulizumab. In uno studio osservazionale prospettico a lungo termine, l'interruzione del trattamento con inibitori della frazione C5 del complemento (eculizumab) ha determinato un tasso di recidiva di microangiopatia trombotica (MT) 13,5 volte superiore e ha evidenziato una tendenza alla riduzione della funzionalità renale, rispetto ai pazienti che hanno continuato il trattamento.

Qualora sia necessario interrompere il trattamento con ravulizumab, i pazienti devono essere strettamente e continuativamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di MT. Tuttavia, il monitoraggio può essere insufficiente a prevedere o prevenire le complicanze gravi della MT.

Le complicanze della MT post-interruzione possono essere identificate da una delle seguenti osservazioni:

- Vengono osservati in concomitanza almeno due dei seguenti risultati di laboratorio: diminuzione della conta piastrinica del 25% o più rispetto al basale o alla conta piastrinica di picco durante il trattamento con ravulizumab; aumento della creatinina sierica del 25% o più rispetto al basale o al nadir durante il trattamento con ravulizumab; oppure aumento dell'LDH sierica del 25% o più rispetto al basale o al nadir durante il trattamento con ravulizumab; (i risultati devono essere confermati da una seconda misurazione)
- uno dei seguenti sintomi di MT: alterazione dello stato mentale o crisi convulsive, o altre manifestazioni extrarenali della MT, incluse anomalie cardiovascolari, pericardite, sintomi gastrointestinali/diarrea; o trombosi.

Qualora si verificano complicanze della MT dopo l'interruzione di ravulizumab, si deve considerare la ripresa di ravulizumab iniziando con la dose di carico e con la dose di mantenimento descritte al paragrafo 4.2.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità posologica, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Il trattamento cronico con immunoglobulina umana per via endovenosa (IVIg) può interferire con il meccanismo di riciclo endosomiale del recettore Fc neonatale (FcRn) degli anticorpi monoclonali come ravulizumab, riducendo così le concentrazioni sieriche di ravulizumab.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 8 mesi dopo il trattamento.

## Gravidanza

I dati clinici relativi all'uso di ravulizumab in donne in gravidanza non esistono.

Non sono stati condotti studi preclinici di tossicologia riproduttiva con ravulizumab (vedere paragrafo 5.3). Sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva nel topo utilizzando la molecola surrogata murina BB5.1, per valutare l'effetto del blocco di C5 sul sistema riproduttivo. In questi studi non sono state individuate tossicità riproduttive specifiche correlate alla sostanza in esame. È noto che le IgG umane attraversano la barriera placentare umana; di conseguenza, ravulizumab può provocare un'inibizione del complemento terminale nella circolazione fetale.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nelle donne in gravidanza l'uso di ravulizumab può essere considerato dopo una valutazione dei rischi e dei benefici.

## Allattamento

Non è noto se ravulizumab sia escreto nel latte materno. Studi preclinici di tossicologia riproduttiva, condotti nel topo con la molecola surrogata murina BB5.1, non hanno evidenziato sulla prole eventi avversi derivanti dal consumo di latte delle madri trattate.

Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Poiché molti medicinali e immunoglobuline sono escreti nel latte materno umano e a causa delle potenziali reazioni avverse gravi nei lattanti, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con ravulizumab e fino a 8 mesi dopo il trattamento.

## Fertilità

Non sono stati condotti studi preclinici specifici sulla fertilità con ravulizumab.

Gli studi preclinici di tossicologia riproduttiva condotti nei topi con una molecola surrogata murina (BB5.1) non hanno individuato effetti avversi sulla fertilità per le femmine o i maschi trattati.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Ravulizumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni con ravulizumab in formulazione endovenosa o sottocutanea sono cefalea (25,5%), reazioni in sede di iniezione (25%), nasofaringite (15,7%), infezione delle vie respiratorie superiori (15,6%), piressia (12,7%), diarrea (12,6%), nausea (10,3%) e dolore addominale (10,2%). Le reazioni avverse più gravi nei pazienti sono infezione meningococcica (0,3%) e sepsi meningococcica (0,1%).

Il profilo di sicurezza di ravulizumab in formulazione sottocutanea è apparso simile a quello di ravulizumab in formulazione endovenosa.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione (formulazione endovenosa o sottocutanea) sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi e termine preferito nella Tabella 3 seguente, secondo la convenzione MedDRA sulla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,

< 1/1 000); molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 3: Reazioni avverse negli studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite		Infezione meningococcica <sup>a</sup> , infezione gonococcica <sup>b</sup>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Ipersensibilità <sup>c</sup>	Reazione anafilattica <sup>d</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Capogiro	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea, dolore addominale, nausea	Vomito, dispepsia	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Prurito, eruzione cutanea	Orticaria
<b>Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Artralgia, dolore dorsale mialgia, spasmi muscolari	
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Piressia, reazione in sede di iniezione <sup>e,f</sup>	Malattia simil-influenzale, astenia, stanchezza	Brividi
<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>		Reazione correlata a infusione	

<sup>a</sup> Infezione meningococcica comprende i termini preferiti infezione meningococcica e sepsi meningococcica

<sup>b</sup> Infezione gonococcica comprende infezione gonococcica disseminata

<sup>c</sup> Ipersensibilità è un termine di gruppo per il termine preferito ipersensibilità a farmaci con causalità correlata e termine preferito ipersensibilità

<sup>d</sup> Stimata sulla base dell'esperienza post-commercializzazione con la formulazione endovenosa

<sup>e</sup> Verificatasi con la somministrazione sottocutanea di ravulizumab.

<sup>f</sup> Reazioni in sede di iniezione comprendono i seguenti termini associati a iniezione durante o entro 24 ore post-iniezione sottocutanea: reazioni a iniezione (non altrimenti specificate), eritema, eruzione cutanea, tumefazione, prurito, ecchimosi, dolore, ematoma, indurimento, livido, orticaria e infiammazione.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Infezioni/sepsi meningococciche*

La vaccinazione riduce, ma non elimina, il rischio di infezioni meningococciche. Negli studi clinici lo 0,4% dei pazienti ha sviluppato infezioni/sepsi meningococciche gravi durante il trattamento con ravulizumab. Tutti erano pazienti adulti affetti da EPN che erano stati vaccinati. In tutti i pazienti l'evento si è risolto senza interruzione del trattamento con ravulizumab. Per informazioni sulla prevenzione e sul trattamento di una sospetta infezione meningococcica, vedere il paragrafo 4.4. Nei pazienti trattati con ravulizumab, le infezioni meningococciche si sono presentate sotto forma di sepsi meningococcica. I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi di setticemia meningococcica e della necessità di consultare immediatamente il medico.

### *Reazioni correlate a infusione*

Negli studi clinici le reazioni correlate a infusione sono state comuni ( $\geq 1\%$ ). Sono state di severità da lieve a moderata e transitorie (ad esempio, dolore dorso-lombare, riduzione della pressione arteriosa, aumento della pressione arteriosa, fastidio agli arti, ipersensibilità a farmaci [reazione allergica], disgeusia [gusto sgradevole] e sonnolenza. Queste reazioni non hanno richiesto l'interruzione di Ultomiris.

### *Immunogenicità*

Negli studi condotti in pazienti adulti con EPN (n = 475), in uno studio condotto sull'EPN in pazienti pediatrici (n = 13) e negli studi condotti nella SEUa (n = 89), sono stati segnalati 2 casi (0,3%) di sviluppo di anticorpi anti-farmaco durante il trattamento con ravulizumab e.v. (1 paziente adulto affetto da EPN e 1 paziente adulto affetto da SEUa). Questi anticorpi sono stati di natura transitoria, a basso titolo e non correlati alla risposta clinica o ad eventi avversi.

Nello studio condotto con ravulizumab per via sottocutanea nell'EPN (n = 128), non sono stati osservati anticorpi anti-farmaco emergenti dal trattamento.

### *Reazioni in sede di iniezione*

Negli studi clinici per l'EPN con somministrazione sottocutanea di ravulizumab tramite l'iniettore on-body, reazioni locali in sede di iniezione sono state segnalate nel 25% dei partecipanti. Le reazioni in sede di iniezione comprendevano eritema, eruzione cutanea, tumefazione, prurito, ecchimosi, dolore, ematoma, indurimento, livido, orticaria e infiammazione in sede di iniezione. Queste reazioni sono state di severità lieve e transitorie e non hanno richiesto l'interruzione di ravulizumab.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ravulizumab in formulazione sottocutanea nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, l'iniezione deve essere immediatamente sospesa e i pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per rilevare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito un trattamento sintomatico appropriato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA43

### Meccanismo d'azione

Ravulizumab è un anticorpo monoclonale IgG<sub>2/4k</sub> che si lega specificamente alla proteina C5 del complemento, inibendone così il clivaggio a C5a (l'anafilotossina proinfiammatoria) e a C5b (la subunità che avvia il complesso terminale del complemento [C5b-9]) e prevenendo la formazione del complesso C5b-9. Ravulizumab mantiene le componenti precoci dell'attivazione del complemento che sono essenziali per l'opsonizzazione dei microrganismi e la clearance degli immunocomplessi.

## Effetti farmacodinamici

Dopo il trattamento sottocutaneo con ravulizumab, è stata osservata un'immediata e completa inibizione del complemento terminale in pazienti adulti già trattati con eculizumab affetti da EPN alla fine della prima dose; tale inibizione è stata mantenuta durante il periodo di trattamento di 1 anno. I risultati di farmacodinamica in seguito al trattamento con ravulizumab per via sottocutanea sono coerenti con i risultati precedenti osservati in pazienti adulti affetti da EPN e SEUa trattati con ravulizumab per via endovenosa.

L'entità e la durata della risposta farmacodinamica sono state dipendenti dall'esposizione nei pazienti con EPN o SEUa dopo il trattamento con ravulizumab. Livelli di C5 libero  $< 0,5 \mu\text{g/mL}$  erano correlati al massimo controllo dell'emolisi intravascolare e alla completa inibizione del complemento terminale.

## Efficacia e sicurezza clinica

### *Formulazione sottocutanea*

#### Studio della somministrazione sottocutanea in pazienti adulti con EPN (ALXN1210-PNH-303)

La somministrazione sottocutanea di ravulizumab è stata valutata in uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in aperto, condotto in pazienti adulti con EPN clinicamente stabili ( $\text{LDH} \leq 1,5$  volte l'ULN) dopo il trattamento con eculizumab per almeno tre mesi prima dell'ingresso nello studio. Lo studio ha arruolato 136 pazienti, 129 dei quali sono stati inclusi nelle analisi di efficacia e sicurezza. La misura di esito principale dello Studio ALXN1210-PNH-303 era la non inferiorità della  $C_{\text{trough}}$  di ravulizumab somministrato per via sottocutanea (s.c.) con un iniettore on-body, rispetto a ravulizumab somministrato per via endovenosa (e.v.). Lo studio era stato concepito per collegare i dati di efficacia e sicurezza di ravulizumab somministrato per via endovenosa con quelli di ravulizumab somministrato per via sottocutanea.

I pazienti che hanno completato il periodo di trattamento randomizzato di 10 settimane sono stati seguiti per un massimo di 172 settimane nel periodo di estensione a lungo termine. Durante il periodo di trattamento randomizzato, i pazienti sono stati stratificati per gruppo di peso (da  $\geq 40 \text{ kg}$  a  $< 60 \text{ kg}$  e da  $\geq 60 \text{ kg}$  a  $< 100 \text{ kg}$ ) e randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere ravulizumab in formulazione sottocutanea o in formulazione endovenosa. Il Giorno 1, tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di carico endovenosa di ravulizumab in base al peso corporeo. Il Giorno 15, i pazienti randomizzati al gruppo ravulizumab in formulazione sottocutanea hanno ricevuto dosi di mantenimento sottocutanee (490 mg) una volta alla settimana, mentre i pazienti randomizzati al gruppo ravulizumab in formulazione endovenosa hanno ricevuto la dose di mantenimento endovenosa approvata in base al peso corporeo. Dopo il periodo di trattamento randomizzato (il Giorno 71), i pazienti randomizzati al gruppo formulazione endovenosa sono passati a ricevere 490 mg di ravulizumab in formulazione sottocutanea una volta alla settimana, fino al termine del periodo di estensione.

La dimensione media totale del clone EPN negli eritrociti era pari al 48,35%, con una dimensione media totale del clone EPN nei granulociti del 77,22% e una dimensione media totale del clone EPN nei monociti dell'80,18% al basale. Il novantadue per cento dei pazienti aveva condizioni associate a EPN documentate, diagnosticate prima del consenso informato. Nel complesso, l'anamnesi patologica e le caratteristiche al basale erano ben equilibrate fra i due gruppi di trattamento. La Tabella 4 presenta le caratteristiche al basale dei pazienti con EPN arruolati nello Studio ALXN1210-PNH 303.

**Tabella 4: Caratteristiche al basale (Studio ALXN1210-PNH 303)**

Variabile	Ravulizumab (e.v.) (n = 45)	Ravulizumab (s.c.) (n = 84)	Totale (n = 129)
Sesso, n (%)			
Maschio	20 (44,4)	40 (47,6)	60 (46,5)
Femmina	25 (55,6)	44 (52,4)	69 (53,5)
Origine etnica, n (%)			

Variabile	Ravulizumab (e.v.) (n = 45)	Ravulizumab (s.c.) (n = 84)	Totale (n = 129)
Bianchi	29 (64,4)	63 (75,0)	92 (71,3)
Non segnalata	6 (13,3)	13 (15,5)	19 (14,7)
Neri o afroamericani	4 (8,9)	3 (3,6)	7 (5,4)
Asiatici	2 (4,4)	0	2 (1,6)
Non nota o altro	3 (6,7)	5 (6,0)	8 (6,2)
Nativi americani o dell'Alaska	1 (2,2)	0	1 (0,8)
Età (anni) al consenso informato			
Media (DS)	46,4 (13,22)	45,3 (14,47)	45,7 (14,00)
Mediana	44,0	42,5	44,0
Min, max	24; 77	18; 79	18; 79
Categoria di età (anni) al consenso informato, n (%)			
> 65	4 (8,9)	9 (10,7)	13 (10,1)
Peso al basale (kg)			
Media (DS)	73,68 (12,655)	72,52 (12,611)	72,92 (12,589)
Mediana	73,00	72,15	72,30
Min, max	52,0; 98,4	43,5; 98,0	43,5; 98,4
Categoria di peso al basale (kg), n (%)			
da ≥ 40 a < 60	8 (17,8)	13 (15,5)	21 (16,3)
da ≥ 60 a < 100	37 (82,2)	71 (84,5)	108 (83,7)
LDH al basale (U/L)			
Media (DS)	267,4 (83,47)	270,0 (174,53)	269,1 (148,83)
Mediana	253,0	236,0	240,0
Min, max	90; 519	125; 1 260	90; 1 260

Le percentuali si basano sul numero totale di pazienti. I pazienti possono essere conteggiati in più di una categoria per l'origine etnica. In totale 7 pazienti sono stati esclusi dalle analisi a causa di deviazioni nei documenti originali.

Nello Studio ALXN1210-PNH-303, il trattamento con ravulizumab in formulazione sottocutanea ha raggiunto la non inferiorità farmacocinetica, rispetto al trattamento con ravulizumab in formulazione endovenosa, per la  $C_{trough}$  sierica di ravulizumab al Giorno 71, con un rapporto della media geometrica dei minimi quadrati di 1,257 (IC al 90%: 1,160; 1,361). Le concentrazioni sieriche di C5 libero si sono mantenute al di sotto della soglia target (< 0,5 µg/mL) in tutti i pazienti.

**Tabella 5: Esiti di efficacia a 10 settimane (Giorno 71) del periodo di trattamento randomizzato e fino a 1 anno di trattamento con ravulizumab in formulazione sottocutanea**

Esiti di efficacia a 10 settimane del periodo di trattamento randomizzato			
Endpoint	Statistica	Ravulizumab (e.v.) (n = 45)	Ravulizumab (s.c.) (n = 84)
LDH - variazione percentuale rispetto al basale	Media (DS) Intervallo	(n = 43) 5,73% (29,716) -42,6; 174,1	(n = 82) 2,57% (33,883) -82,6; 179,5
Emolisi episodica <sup>a</sup>	n (%) IC al 95%	1 (2,2) 0,06; 11,77	1 (1,2) 0,03; 6,46
Assenza di necessità di trasfusioni	n (%) IC al 95%	39 (86,7) 73,21; 94,95	79 (94,0) 86,65; 98,04
Stabilizzazione dell'emoglobina	n (%) IC al 95%	(n = 44) 36 (81,8) 67,29; 91,81	(n = 78) 73 (93,6) 85,67; 97,89
FACIT-Fatigue – variazione rispetto al basale	Media (DS)	(n = 44) -0,83 (7,378)	(n = 80) 1,21 (7,882)

Esiti di efficacia a 10 settimane del periodo di trattamento randomizzato			
Endpoint	Statistica	Ravulizumab (e.v.) (n = 45)	Ravulizumab (s.c.) (n = 84)
	Intervallo	-26,0; 15,4	-32,0; 33,0
Esiti di efficacia fino a 1 anno di trattamento con ravulizumab in formulazione sottocutanea			
Endpoint	Totale	Statistica	Ravulizumab (sc)
LDH – variazione percentuale rispetto al basale	107	Media (DS) IC al 95%	0,92 (20,49) -3,004; 4,85
Emolisi intercorrente <sup>a</sup>	128	n (%) IC al 95%	5 (3,9) 1,28; 8,88
Assenza di necessità di trasfusioni	128	n (%) IC al 95%	107 (83,6) 76,02; 89,55
Stabilizzazione dell'emoglobina	123	n (%) IC al 95%	98 (79,7) 71,48; 86,39
FACIT-Fatigue – variazione rispetto al basale	70	Media (DS) IC al 95%	2,6 (7,18) 0,86; 4,28

<sup>a</sup> Emolisi intercorrente (*breakthrough haemolysis*, BTH) è definita come almeno 1 sintomo o segno nuovo o in aggravamento di emolisi intravascolare (stanchezza, emoglobinuria, dolore addominale, respiro affannoso [dispnea], anemia [emoglobina < 10 g/dL], evento avverso cardiovascolare maggiore (MAVE) incluse trombosi, disfagia o disfunzione erettile) in presenza di LDH elevata  $\geq 2$  volte l'ULN, valutata dal laboratorio centrale. Un paziente nel gruppo e.v. ha manifestato BTH il Giorno 57. Per questo paziente non è stato ottenuto un campione di C5 libero alla visita del Giorno 57; tuttavia, un controllo del C5 completo è stato dimostrato in tutti gli altri punti temporali di campionamento.

Sigle: IC = intervallo di confidenza; LDH = lattato deidrogenasi; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; s.c. = sottocutaneo; e.v. = endovenoso.

Nel complesso, l'efficacia di ravulizumab in formulazione sottocutanea è risultata simile a quella di ravulizumab in formulazione endovenosa durante il periodo di valutazione primaria. Al Giorno 71, tutti i pazienti nel gruppo ravulizumab in formulazione endovenosa sono passati alla somministrazione sottocutanea per la restante parte dello studio. L'efficacia è stata mantenuta per 1 anno di trattamento e non vi sono state differenze significative nella sicurezza fra i bracci trattati con ravulizumab in formulazione sottocutanea e ravulizumab in formulazione endovenosa, a parte le reazioni in sede di iniezione associate alla via di somministrazione sottocutanea (vedere paragrafo 4.8).

I risultati del questionario TASQ (*Treatment Administration Satisfaction Questionnaire*), un questionario sugli esiti riferiti dai pazienti che valuta la soddisfazione rispetto alla somministrazione del trattamento, ha indicato nei pazienti trattati con ravulizumab in formulazione sottocutanea una maggiore soddisfazione per la via di somministrazione sottocutanea rispetto alla via di somministrazione endovenosa per eculizumab.

#### Formulazione endovenosa

##### Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)

La sicurezza e l'efficacia di ravulizumab in pazienti adulti con EPN sono state valutate in due studi di fase 3 in aperto, randomizzati, con controllo attivo:

- uno studio in pazienti adulti con EPN naïve agli inibitori del complemento (Studio ALX1210-PNH-301),
- uno studio in pazienti con EPN già trattati con eculizumab, clinicamente stabili in trattamento con eculizumab per almeno i 6 mesi precedenti (Studio ALX1210-PNH-302),.

Ravulizumab è stato somministrato in conformità allo schema posologico descritto nel regime approvato di Ultomiris (4 infusioni di ravulizumab nell'arco di 26 settimane), mentre eculizumab è stato somministrato secondo il regime posologico approvato di eculizumab di 600 mg ogni settimana per le prime 4 settimane e di 900 mg ogni 2 settimane (15 infusioni nell'arco di 26 settimane).

I pazienti sono stati vaccinati contro l'infezione meningococcica prima o al momento di iniziare il trattamento con ravulizumab o eculizumab, oppure sono stati sottoposti a una profilassi antibiotica appropriata per un periodo fino a 2 settimane dopo la vaccinazione.

Non vi erano differenze rilevanti nelle caratteristiche demografiche o al basale tra i gruppi di trattamento con ravulizumab o eculizumab in nessuno dei due studi di fase 3. L'anamnesi trasfusionale a 12 mesi era simile tra i gruppi di trattamento con ravulizumab ed eculizumab all'interno di ciascuno degli studi di fase 3.

*Studio in pazienti adulti affetti da EPN naïve agli inibitori del complemento (ALXN1210-PNH-301)*

Lo studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento era uno studio di fase 3 multicentrico, in aperto, randomizzato, con controllo attivo, della durata di 26 settimane, condotto in 246 pazienti naïve al trattamento con inibitori del complemento prima dell'ingresso nello studio. I pazienti eleggibili allo studio dovevano dimostrare un'elevata attività di malattia, definita come livello di LDH  $\geq 1,5$  volte il limite superiore della norma (ULN) allo screening unitamente alla presenza di 1 o più dei seguenti segni o sintomi correlati a EPN entro i 3 mesi precedenti lo screening: stanchezza, emoglobinuria, dolore addominale, respiro affannoso (dispnea), anemia (emoglobina  $< 10$  g/dL), anamnesi positiva per evento avverso vascolare importante (inclusa trombosi), disfagia o disfunzione erettile; oppure storia di trasfusione di globuli rossi concentrati (pRBC) dovuta a EPN.

Più dell'80% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento aveva ricevuto una trasfusione nei 12 mesi precedenti l'ingresso nello studio. La maggioranza della popolazione dello studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento presentava elevata emolisi al basale; l'86,2% dei pazienti arruolati presentava LDH elevata  $\geq 3$  volte l'ULN, che è una misura diretta dell'emolisi intravascolare, nel contesto dell'EPN.

La Tabella 6 presenta le caratteristiche al basale dei pazienti con EPN arruolati nello studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento, senza evidenti differenze clinicamente significative osservate fra i bracci di trattamento.

**Tabella 6: Caratteristiche al basale nello Studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento**

Parametro	Statistica	Ravulizumab (n = 125)	Eculizumab (n = 121)
Età (anni) alla diagnosi di EPN	Media (DS)	37,9 (14,90)	39,6 (16,65)
	Mediana	34,0	36,5
	Min, max	15; 81	13; 82
Età (anni) alla prima infusione nello studio	Media (DS)	44,8 (15,16)	46,2 (16,24)
	Mediana	43,0	45,0
	Min, max	18; 83	18; 86
Sesso, n (%)	Maschio	65 (52,0)	69 (57,0)
	Femmina	60 (48,0)	52 (43,0)
Livelli di LDH pre-trattamento	Media (DS)	1 633,5 (778,75)	1 578,3 (727,06)
	Mediana	1 513,5	1 445,0
Numero di pazienti con trasfusioni di globuli rossi concentrati (pRBC) nei 12 mesi precedenti la prima dose	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Unità di pRBC trasfuse nei 12 mesi precedenti la prima dose	Totale	925	861
	Media (DS)	9,0 (7,74)	8,6 (7,90)
	Mediana	6,0	6,0
Dimensioni totali del clone EPN negli eritrociti	Mediana	33,6	34,2
Dimensioni totali del clone EPN nei granulociti	Mediana	93,8	92,4



Parametro	Statistica	Ravulizumab (n = 125)	Eculizumab (n = 121)
Pazienti con qualsiasi condizione di EPN <sup>a</sup> prima del consenso informato	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anemia		103 (82,4)	105 (86,8)
Ematuria o emoglobinuria		81 (64,8)	75 (62,0)
Anemia aplastica		41 (32,8)	38 (31,4)
Insufficienza renale		19 (15,2)	11 (9,1)
Sindrome mielodisplastica		7 (5,6)	6 (5,0)
Complicazioni della gravidanza		3 (2,4)	4 (3,3)
Altro <sup>b</sup>		27 (21,6)	13 (10,7)

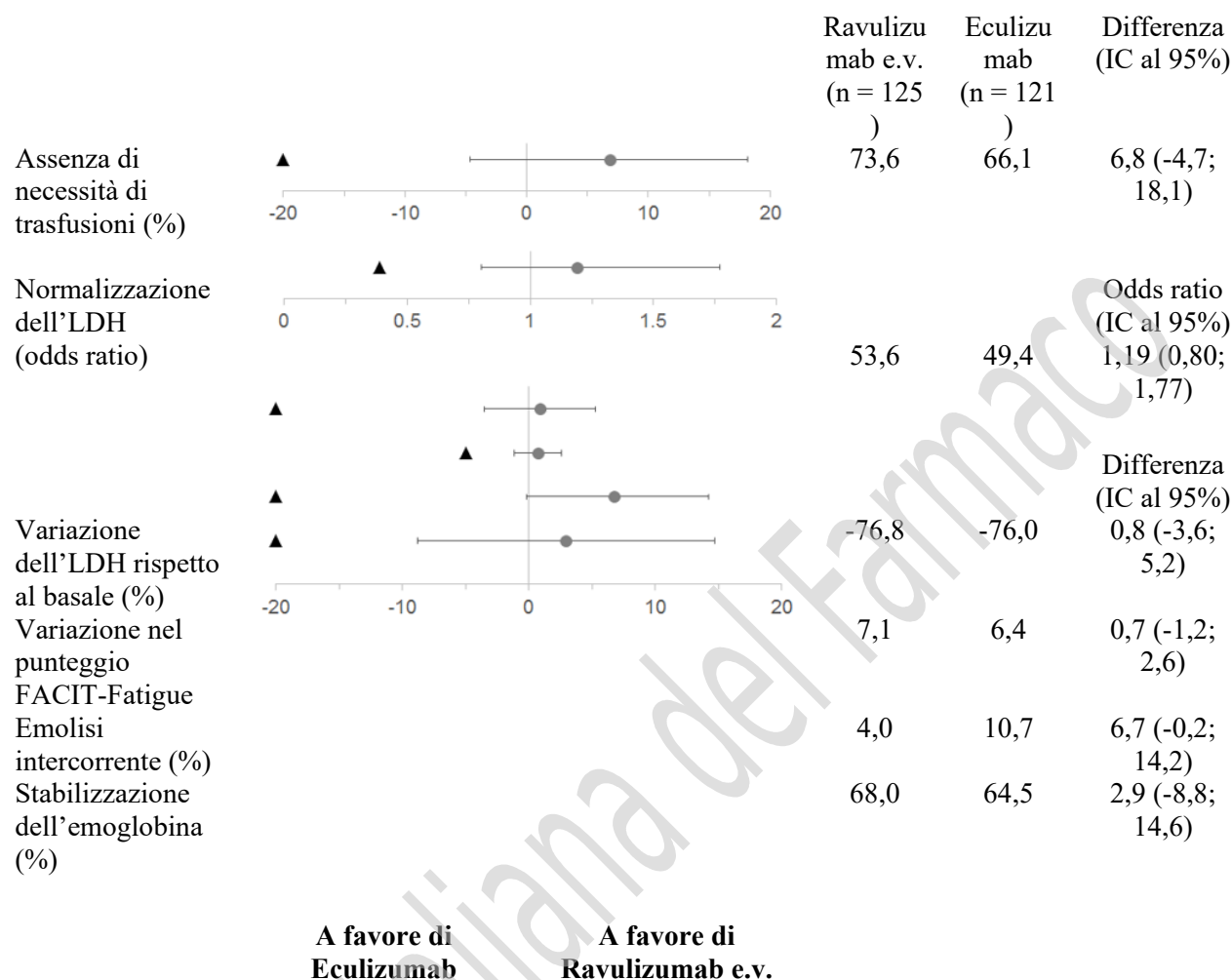
<sup>a</sup> In base all'anamnesi medica.

<sup>b</sup> "Altro" come specificato nella scheda di raccolta dati comprendeva trombocitopenia, malattia renale cronica e pancitopenia, oltre ad una serie di altre condizioni cliniche.

Gli endpoint co-primari erano assenza di necessità di trasfusioni ed emolisi, misurata direttamente dalla normalizzazione dei livelli di LDH (livelli di LDH  $\leq$  1 volta l'ULN; l'ULN per LDH è 246 U/L). Gli endpoint chiave secondari comprendevano la variazione percentuale dei livelli di LDH rispetto al basale, il cambiamento della qualità della vita (FACIT-Fatigue), la percentuale di pazienti con emolisi intercorrente (*breakthrough*) e la percentuale di pazienti con livelli stabili di emoglobina.

Ravulizumab è risultato non inferiore rispetto a eculizumab per entrambi gli endpoint co-primari, assenza di necessità di trasfusioni di pRBC secondo le linee guida specificate dal protocollo e normalizzazione del livello di LDH dal giorno 29 al giorno 183, e per tutti i 4 endpoint chiave secondari (Figura 1).

**Figura 1: Analisi degli endpoint co-primari e secondari – Set di dati per l’analisi completa (studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento)**



Nota: il triangolo nero indica i margini di non inferiorità, mentre i puntini grigi indicano le stime puntuali.

Nota: LDH = lattato deidrogenasi; IC = intervallo di confidenza; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.

Studio in pazienti adulti affetti da EPN precedentemente trattati con eculizumab (ALXN1210-PNH-302)

Lo studio in soggetti già trattati con eculizumab era uno studio di fase 3 multicentrico, in aperto, randomizzato, con controllo attivo, della durata di 26 settimane, condotto in 195 pazienti con EPN clinicamente stabili ( $LDH \leq 1,5$  volte l’ULN) in trattamento con eculizumab per almeno i 6 mesi precedenti.

L’anamnesi medica per EPN era simile tra i gruppi in trattamento con ravulizumab e.v. ed eculizumab. L’anamnesi trasfusionale a 12 mesi era simile tra i gruppi in trattamento con ravulizumab e.v. ed eculizumab e più dell’87% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento non aveva ricevuto una trasfusione nei 12 mesi precedenti l’arruolamento nello studio. La dimensione media totale del clone EPN negli eritrociti era pari al 60,05%, la dimensione media totale del clone EPN nei granulociti era pari all’83,30%, mentre la dimensione media totale del clone EPN nei monociti era dell’85,86%.

La Tabella 7 presenta le caratteristiche al basale dei pazienti con EPN arruolati nello studio in soggetti già trattati con eculizumab, senza evidenti differenze clinicamente significative osservate fra i bracci di trattamento.

**Tabella 7: Caratteristiche al basale nello studio in soggetti già trattati con eculizumab**

Parametro	Statistica	Ravulizumab (n = 97)	Eculizumab (n = 98)
Età (anni) alla diagnosi di EPN	Media (DS)	34,1 (14,41)	36,8 (14,14)
	Mediana	32,0	35,0
	Min, max	6; 73	11; 74
Età (anni) alla prima infusione nello studio	Media (DS)	46,6 (14,41)	48,8 (13,97)
	Mediana	45,0	49,0
	Min, max	18; 79	23; 77
Sesso, n (%)	Maschio	50 (51,5)	48 (49,0)
	Femmina	47 (48,5)	50 (51,0)
Livelli di LDH pre-trattamento	Media (DS)	228,0 (48,71)	235,2 (49,71)
	Mediana	224,0	234,0
Numero di pazienti con trasfusioni di pRBC/sangue intero nei 12 mesi precedenti la prima dose	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Unità di pRBC/sangue intero trasfuse nei 12 mesi precedenti la prima dose	Totale	103	50
	Media (DS)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)
	Mediana	4,0	2,5
Pazienti con qualsiasi condizione clinica di EPN <sup>a</sup> prima del consenso informato	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anemia		64 (66,0)	67 (68,4)
Ematuria o emoglobinuria		47 (48,5)	48 (49,0)
Anemia aplastica		34 (35,1)	39 (39,8)
Insufficienza renale		11 (11,3)	7 (7,1)
Sindrome mielodisplastica		3 (3,1)	6 (6,1)
Complicazioni della gravidanza		4 (4,1)	9 (9,2)
Altro <sup>b</sup>		14 (14,4)	14 (14,3)

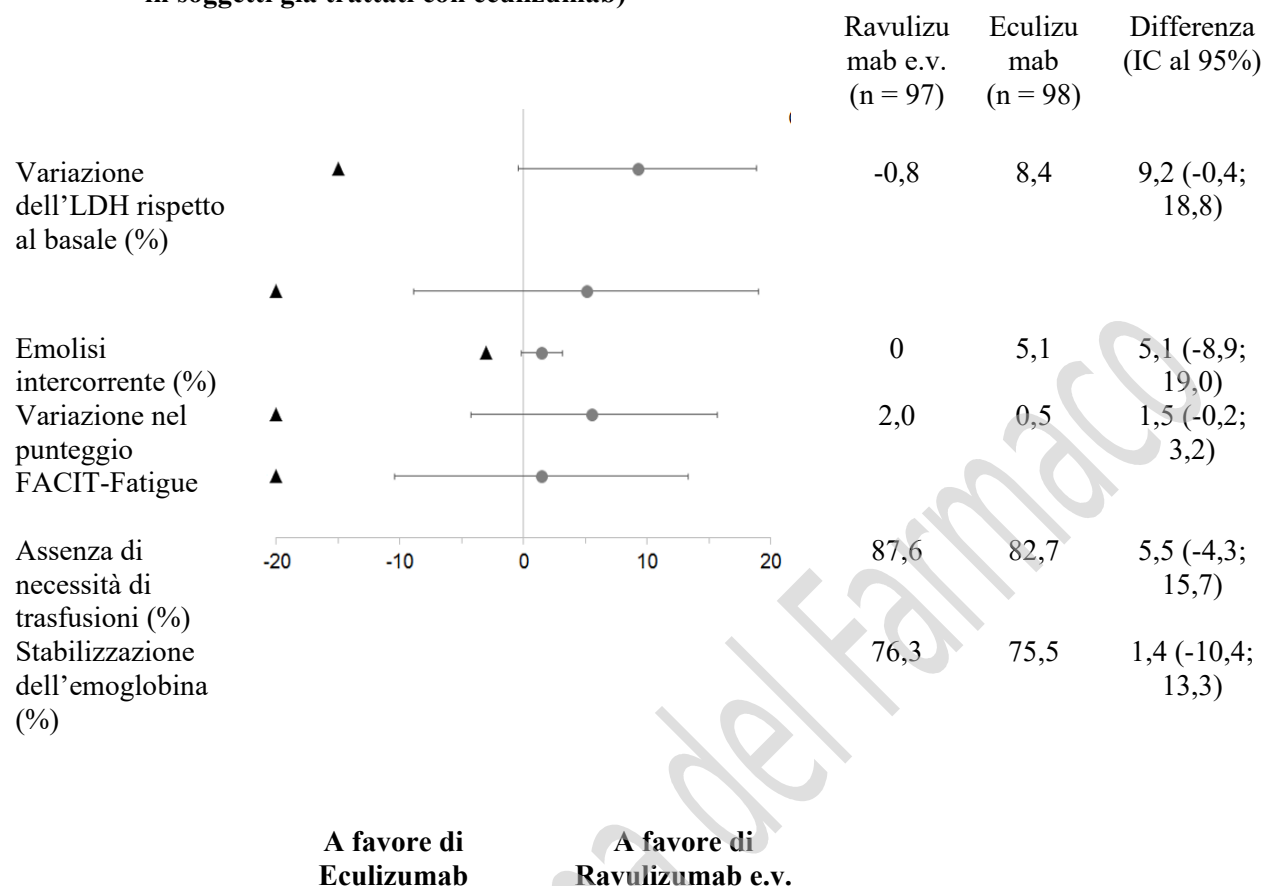
<sup>a</sup> In base all'anamnesi medica.

<sup>b</sup> La categoria "Altro" comprendeva neutropenia, disfunzione renale e trombocitopenia, oltre a una serie di altre condizioni cliniche.

L'endpoint primario era l'emolisi, misurata dalla variazione percentuale dell'LDH rispetto al basale. Gli endpoint secondari comprendevano la percentuale di pazienti con emolisi intercorrente, la qualità della vita (FACIT-Fatigue), l'assenza di necessità di trasfusioni (TA) e la percentuale di pazienti con livelli stabili di emoglobina.

Ravulizumab è risultato non inferiore rispetto a eculizumab per l'endpoint primario, variazione percentuale dell'LDH dal basale al giorno 183, e per tutti i 4 endpoint chiave secondari (Figura 2).

**Figura 2: Analisi degli endpoint primari e secondari – Set di dati per l'analisi completa (studio in soggetti già trattati con eculizumab)**



Nota: il triangolo nero indica i margini di non inferiorità, mentre il puntino grigio indica le stime puntuali.

Nota: LDH = lattato deidrogenasi; IC = intervallo di confidenza.

### *Sindrome emolitico uremica atipica (SEUa)*

#### Studio in pazienti adulti con SEUa (ALXN1210-aHUS-311)

Lo studio negli adulti era uno studio di fase 3 multicentrico, a braccio singolo, condotto in pazienti con SEUa documentata che erano naïve al trattamento con inibitori del complemento prima dell'ingresso nello studio e presentavano evidenza di MAT. Lo studio consisteva in un periodo di valutazione iniziale di 26 settimane, con la possibilità per i pazienti di partecipare a un periodo di estensione fino a 4,5 anni.

Sono stati arruolati in totale 58 pazienti con SEUa documentata. I criteri di arruolamento prevedevano l'esclusione di pazienti con MT dovuta a porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitico uremica correlata a *Escherichia coli* produttore la tossina Shiga (SEU da STEC). Due pazienti sono stati esclusi dal set di dati per l'analisi completa a causa di una diagnosi confermata di SEU da STEC. Il novantatré per cento dei pazienti presentava segni extrarenali (cardiovascolari, polmonari, del sistema nervoso centrale, gastrointestinali, cutanei, muscoloscheletrici) o sintomi di SEUa al basale.

La Tabella 8 presenta le caratteristiche demografiche e al basale dei 56 pazienti adulti arruolati nello Studio ALXN1210-aHUS-311 che hanno costituito il set di dati per l'analisi completa.

**Tabella 8: Caratteristiche al basale nello studio in pazienti adulti**

Parametro	Statistica	Ravulizumab (n = 56)
Età al momento della prima infusione (anni)	Media (DS) Min, max	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Sesso		
Maschio	n (%)	19 (33,9)
Origine etnica <sup>a</sup>	n (%)	
Asiatici		15 (26,8)
Bianchi		29 (51,8)
Altro		12 (21,4)
Anamnesi positiva per trapianto	n (%)	8 (14,3)
Piastrine (10 <sup>9</sup> /L), sangue	n Mediana (min, max)	56 95,25 (18; 473)
Emoglobina (g/L), sangue	n Mediana (min, max)	56 85,00 (60,5; 140)
LDH (U/L), siero	n Mediana (min, max)	56 508,00 (229,5; 3 249)
eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	n (%) Mediana (min, max)	55 10,00 (4; 80)
Pazienti dializzati	n (%)	29 (51,8)
Pazienti post-partum	n (%)	8 (14,3)

Nota: le percentuali si basano sul numero totale di pazienti.

Sigle: eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; LDH = lattato deidrogenasi; max = massimo; min = minimo.

L'endpoint primario era la Risposta completa alla MT durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane, evidenziata dalla normalizzazione dei parametri ematologici (conta piastrinica  $\geq 150 \times 10^9/L$  e LDH  $\leq 246 U/L$ ) e dal miglioramento  $\geq 25\%$  della creatinina sierica rispetto al basale. I pazienti dovevano soddisfare ciascuno dei criteri di Risposta completa alla MT in 2 valutazioni separate, eseguite a distanza di almeno 4 settimane (28 giorni), e in un'eventuale misurazione intermedia.

La Risposta completa alla MT è stata osservata in 30 dei 56 pazienti (53,6%) durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane, come riportato nella Tabella 9.

**Tabella 9: Analisi della Risposta completa alla MT e dei componenti della Risposta completa alla MT durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane (ALXN1210-aHUS-311)**

	Totale	Responder	
		n	Percentuale (IC al 95%) <sup>a</sup>
Risposta completa alla MT	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Componenti della Risposta completa alla MT			
Normalizzazione della conta piastrinica	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Normalizzazione dell'LDH	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
Miglioramento $\geq 25\%$ della creatinina sierica rispetto al basale	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Normalizzazione ematologica	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

<sup>a</sup> Gli IC al 95% per la percentuale si basavano sul metodo di approssimazione gaussiana asintotico con una correzione di continuità.

Sigle: IC = intervallo di confidenza; LDH = lattato deidrogenasi; MAT = microangiopatia trombotica.

Altri quattro pazienti hanno avuto una Risposta completa alla MT, confermata dopo il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane (con una Risposta completa alla MT conseguita ai giorni 169, 302, 401 e 407), con conseguente Risposta completa alla MT complessiva in 34 dei 56 pazienti (60,7%, IC al 95%: 47,0%; 74,4%). La risposta dei singoli componenti risultò aumentata a 48 pazienti (85,7%; IC

al 95%: 75,7%; 95,8%) per la normalizzazione della conta piastrinica, a 47 pazienti (83,9%; IC al 95%: 73,4%; 94,4%) per la normalizzazione dell'LDH e a 35 pazienti (62,5%; IC al 95%: 48,9%; 76,1%) per il miglioramento della funzionalità renale.

La Risposta completa alla MT è stata conseguita a un tempo mediano di 86 giorni (da 7 a 169 giorni). Un aumento della conta piastrinica media è stato osservato rapidamente dopo l'inizio di ravulizumab, con un incremento da  $118,52 \times 10^9/L$  al basale a  $240,34 \times 10^9/L$  al giorno 8 e un mantenimento oltre  $227 \times 10^9/L$  in tutte le visite successive nel periodo di valutazione iniziale (26 settimane). Analogamente, il valore medio di LDH è diminuito rispetto al basale nell'arco dei primi 2 mesi di trattamento ed è stato mantenuto per l'intera durata del periodo di valutazione iniziale (26 settimane).

Dei pazienti che presentavano CKD di stadio 5, il 67,6% (23/34) ha evidenziato un miglioramento di 1 o più stadi della CKD. Lo stadio della malattia renale cronica ha continuato a migliorare per molti pazienti (19/30) dopo il conseguimento della Risposta completa alla MT durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane. 17 dei 29 pazienti che necessitavano di dialisi all'ingresso nello studio hanno potuto interromperla al termine del follow-up disponibile, mentre 6 dei 27 pazienti non dializzati al basale erano in dialisi all'ultimo follow-up disponibile. La Tabella 10 riassume gli endpoint di efficacia secondari per lo Studio ALXN1210-aHUS-311.

**Tabella 10: Endpoint di efficacia secondari per lo Studio ALXN1210-aHUS-311**

Parametri	Studio ALXN1210-aHUS-311 (n = 56)	
	Valore osservato (n = 48)	Variazione rispetto al basale (n = 48)
Parametri ematologici della MT, giorno 183		
Piastrine ( $10^9/L$ ), sangue	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Media (DS)	232,00	125,00
Mediana		
LDH (U/L), siero	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Media (DS)	176,50	-310,75
Mediana		
Aumento dell'emoglobina $\geq 20$ g/L rispetto al basale, con risultato confermato per tutto il periodo di valutazione iniziale		
m/n	40/56	
percentuale (IC al 95%)**	0,714 (0,587; 0,842)	
Variazione dello stadio della CKD rispetto al basale, giorno 183		
Migliorato <sup>a</sup>		
m/n	32/47	
Percentuale (IC al 95%)*	0,681 (0,529; 0,809)	
Peggiorato <sup>b</sup>		
m/n	2/13	
Percentuale (IC al 95%)*	0,154 (0,019; 0,454)	
eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), giorno 183		
Valore osservato (n = 48)		Variazione rispetto al basale (n = 47)
Media (DS)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Mediana	40,00	29,00

Nota: n: numero di pazienti con dati disponibili per la valutazione specifica alla visita del giorno 183. m: numero di pazienti che soddisfano un criterio specifico. Lo stadio della malattia renale cronica (CKD) è determinato sulla base del Chronic Kidney Disease Stage della National Kidney Foundation. Lo stadio 5 è considerato lo stadio peggiore, mentre lo stadio 1 è considerato il migliore. Il valore al basale è derivato sulla scorta dell'ultima eGFR disponibile prima di iniziare il trattamento. Migliorato/Peggiorato: rispetto allo stadio della CKD al basale. \*Gli intervalli di confidenza al 95% (IC al 95%) si basano sui limiti di confidenza esatti utilizzando il metodo di Clopper-Pearson. <sup>a</sup>Esclude i pazienti con CKD di stadio 1 al basale, data l'impossibilità di miglioramento. <sup>b</sup>Esclude i pazienti con CKD di stadio 5 al basale, data l'impossibilità di peggioramento. Sigle: eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; LDH = lattato deidrogenasi; MAT = microangiopatia trombotica.

## Popolazione pediatrica

Ravulizumab s.c. non è stato valutato in pazienti pediatrici.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La biodisponibilità stimata di ravulizumab in formulazione sottocutanea è di circa il 79% nei pazienti adulti con EPN. Le concentrazioni terapeutiche si raggiungono immediatamente dopo la prima dose del trattamento con ravulizumab.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione medio (deviazione standard [DS]) allo stato stazionario (*steady-state*) per i pazienti trattati con ravulizumab per via endovenosa (ossia pazienti con EPN; pazienti adulti e pediatrici con SEUa) e per i pazienti trattati con ravulizumab per via sottocutanea (ossia pazienti adulti con EPN) sono presentati nella Tabella 11.

### Biotrasformazione ed eliminazione

Trattandosi di un anticorpo monoclonale immunoglobulina gamma (IgG), il metabolismo di ravulizumab è prevedibilmente identico a quello delle IgG endogene (degradazione in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso vie cataboliche) ed è soggetto a un'eliminazione simile. Ravulizumab contiene solo aminoacidi naturalmente presenti e non ha metaboliti attivi noti. I valori medi (DS) per l'emivita di eliminazione terminale e la clearance di ravulizumab in pazienti trattati con ravulizumab per via endovenosa (ossia pazienti adulti con EPN; pazienti adulti e pediatrici con SEUa) e in pazienti trattati con ravulizumab per via sottocutanea (ossia pazienti adulti con EPN) sono presentati nella Tabella 11.

**Tabella 11: Parametri di distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione successivamente al trattamento con ravulizumab**

	<b>Pazienti adulti con EPN (e.v.)</b>	<b>Pazienti adulti con EPN (s.c.)</b>	<b>Pazienti adulti e pediatrici con SEUa (e.v.)</b>
Volume di distribuzione allo <i>steady-state</i> (litri) Media (DS)	5,35 (0,92)	5,30 (0,95)	5,22 (1,85)
Emivita di eliminazione terminale (giorni) Media (DS)	49,7 (9,0)	52,4 (9,72)	51,8 (16,2)
Clearance (litri/die) Media (DS)	0,08 (0,022)	0,07 (0,02)	0,08 (0,04)

### Linearità/Non linearità

Nell'ambito dell'intervallo di dose e regime studiati, ravulizumab ha presentato una farmacocinetica proporzionale alla dose e lineare nel tempo.

### Popolazioni speciali

#### *Peso*

Il peso corporeo è una covariata significativa sulla farmacocinetica di ravulizumab nei pazienti con EPN e SEUa.

Non sono stati condotti studi formali dell'effetto di sesso, etnia, età (geriatrica), compromissione epatica o renale sulla farmacocinetica di ravulizumab. Tuttavia, in base a una valutazione di

farmacocinetica di popolazione, non è stato individuato alcun impatto di sesso, età, etnia e funzionalità epatica o renale sulla farmacocinetica di ravulizumab, nei pazienti con EPN o SEUa; di conseguenza, non si ritiene necessario un aggiustamento della dose.

La farmacocinetica di ravulizumab e.v. è stata studiata nei pazienti affetti da SEUa con diversi livelli di compromissione renale ed età, inclusi pazienti dializzati. Non si sono osservate differenze nei parametri farmacocinetici in queste sottopopolazioni, inclusi pazienti con proteinuria.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati condotti studi di tossicologia riproduttiva con ravulizumab negli animali, ma sono stati effettuati degli studi con un anticorpo murino surrogato inibitore del complemento, BB5.1, nel topo. Negli studi di tossicologia riproduttiva condotti nel topo con il surrogato murino, non sono stati osservati chiari effetti correlati al trattamento o eventi avversi. Quando si è verificata l'esposizione materna all'anticorpo durante l'organogenesi, su una prole di 230 animali nati da madri esposte a una dose anticorpale maggiore (circa 4 volte la dose massima di ravulizumab raccomandata nell'uomo, calcolata in base a un confronto del peso corporeo) si sono osservati due casi di displasia retinica e un caso di ernia ombelicale; l'esposizione, tuttavia, non ha aumentato il numero degli aborti o delle morti neonatali.

Non sono stati condotti studi negli animali per valutare il potenziale genotossico e cancerogeno di ravulizumab.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi preclinici nel topo con molecola surrogata murina, BB5.1.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio fosfato dibasico eptaidrato  
Sodio fosfato monobasico monoidrato  
Polisorbato 80  
Arginina  
Saccarosio  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C)

Non congelare.

La soluzione iniettabile in cartuccia preriempita non deve essere agitata o fatta cadere.

Tenere la cartuccia preriempita nell'imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta estratto dal frigorifero, Ultomiris può essere conservato nella confezione di cartone originale a temperatura ambiente compresa tra 20 °C e 25 °C per un massimo di 3 giorni. Non rimettere in frigorifero. Se non utilizzato, gettare il medicinale dopo 3 giorni.



## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezione da una cartuccia preriempita e un iniettore on-body per confezione di cartone.

3,5 mL di soluzione sterile in una cartuccia preriempita monodose (polimero di olefina ciclica con setto e stantuffo di elastomero) con cappuccio in resina. La cartuccia preriempita è assemblata con una vite telescopica.

La cartuccia preriempita è confezionata insieme a un iniettore on-body. L'iniettore on-body è destinato esclusivamente all'uso con la cartuccia preriempita da 3,5 mL fornita.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alexion Europe SAS  
103-105, rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
FRANCIA

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/19/1371/004

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 02 luglio 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies U.S.A., Inc.  
6051 George Watts Hill Drive  
Research Triangle Park, North Carolina 27709  
STATI UNITI

Patheon Biologics LLC  
4766 La Guardia Drive  
St. Louis, Missouri 63134  
STATI UNITI

Lonza Biologics Porriño, S.L.  
C/ La Relba, s/n.  
Porriño  
Pontevedra 36400  
SPAGNA

Alexion Pharma International Operations Limited  
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown Road North  
Dublin 15, D15 R925  
IRLANDA

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Alexion Pharma International Operations Limited  
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown Road North  
Dublin 15, D15 R925  
IRLANDA

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co. Louth A91 P9KD  
IRLANDA

Almac Pharma Services Limited  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon, Armagh BT63 5QD  
REGNO UNITO

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### • Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

### • Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### • Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio/utilizzo di Ultomiris in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo e di distribuzione controllata, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto pertinente.

Il programma educativo e di distribuzione controllata ha lo scopo di fornire informazioni e istruzioni agli operatori sanitari/ai pazienti in merito al rilevamento, all'attento monitoraggio e/o alla corretta gestione di rischi per la sicurezza associati a Ultomiris.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui Ultomiris è in commercio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti che hanno l'intenzione di prescrivere, dispensare o utilizzare Ultomiris abbiano accesso a/ricevano il pacchetto educativo seguente, distribuito attraverso gli organismi professionali:

- Materiale educativo per i medici
- Pacchetto informativo per i pazienti

**Il materiale educativo per i medici** deve contenere:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- La Guida per gli operatori sanitari

- **La Guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi chiave:
  - Affrontare i rischi relativi a infezione meningococcica, grave emolisi dopo la sospensione del medicinale nei pazienti affetti da EPN, complicanze gravi della MT in pazienti affetti da SEUa dopo l'interruzione di ravulizumab, immunogenicità, infezioni gravi, tumori maligni e anomalie ematologiche nei pazienti affetti da EPN, uso nelle donne durante la gravidanza e in allattamento.
  - Il trattamento con ravulizumab aumenta il rischio di infezioni da *N. meningitidis*.
  - Tutti i pazienti devono essere monitorati per verificare la comparsa di segni di meningite.
  - La necessità per i pazienti di essere vaccinati contro *N. meningitidis* due settimane prima di ricevere ravulizumab e/o di ricevere profilassi antibiotica.
  - Il rischio di immunogenicità e i consigli sul monitoraggio post infusione.
  - Il rischio di sviluppare anticorpi contro ravulizumab.
  - Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Ravulizumab deve essere somministrato in gravidanza soltanto se strettamente necessario. La necessità per le donne in età fertile di usare misure contraccettive efficaci durante e fino a otto mesi dopo il trattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante e fino a otto mesi dopo il trattamento.
  - Il rischio di grave emolisi dopo la sospensione e il posticipo della somministrazione di ravulizumab, i relativi parametri, il monitoraggio post-trattamento richiesto e la gestione proposta (solo EPN).
  - Il rischio di complicanze gravi della MT in seguito all'interruzione e al posticipo della somministrazione di ravulizumab, i relativi parametri, il monitoraggio e la gestione (solo SEUa).
  - La necessità di spiegare e di garantire che i pazienti comprendano:
    - il rischio associato al trattamento con ravulizumab (inclusi i potenziali rischi di tumori maligni e anomalie ematologiche nei pazienti con EPN e di infezioni gravi)
    - i segni e sintomi di infezione meningococcica e quali azioni intraprendere
    - le guide per il paziente/i genitori e il loro contenuto
    - la necessità di portare con sé la Scheda per il paziente e di comunicare a ogni operatore sanitario che si è in trattamento con ravulizumab
    - la necessità di vaccinazioni/profilassi antibiotica prima del trattamento
    - l'arruolamento nei registri EPN e SEUa
  - Informazioni dettagliate sul registro EPN e sul registro SEUa e come arruolare i pazienti

**Il Pacchetto informativo per i pazienti/i genitori** deve contenere:

- Foglio illustrativo
  - Guida per il paziente
  - Guida per il genitore
  - Scheda per il paziente
- **La guida per il paziente** dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:
    - Affrontare i rischi relativi a infezione meningococcica, grave emolisi dopo la sospensione del medicinale nei pazienti affetti da EPN, complicanze gravi della MT in pazienti affetti da SEUa dopo l'interruzione di ravulizumab, immunogenicità, infezioni gravi, tumori maligni e anomalie ematologiche nei pazienti affetti da EPN, uso nelle donne durante la gravidanza e in allattamento.
    - Il trattamento con ravulizumab aumenta il rischio di infezioni da *N. meningitidis*.
    - Segni e sintomi di infezione meningococcica e la necessità di ricorrere a cure mediche urgenti.
    - La scheda di sicurezza per il paziente e la necessità di portarla con sé e comunicare a ogni operatore sanitario che si è in trattamento con ravulizumab.
    - L'importanza della vaccinazione anti-meningococcica prima del trattamento e/o di ricevere profilassi antibiotica.
    - Il rischio di immunogenicità con ravulizumab, compresa l'anafilassi, e la necessità di un monitoraggio clinico post-infusione.
    - La necessità di usare misure contraccettive efficaci durante e fino a otto mesi dopo il trattamento, per le donne in età fertile, e di interrompere l'allattamento durante e fino a otto

- mesi dopo il trattamento.
- Il rischio di emolisi grave in seguito alla sospensione/posticipo delle somministrazioni di ravulizumab, i relativi segni e sintomi e la raccomandazione di consultare il medico prima di interrompere/posticipare le somministrazioni di ravulizumab (solo EPN).
  - Il rischio di complicanze gravi della MT in seguito all'interruzione/al posticipo della somministrazione di ravulizumab, i relativi segni e sintomi e la raccomandazione di consultare il medico prima di interrompere/posticipare la somministrazione di ravulizumab (solo SEUa).
  - I potenziali rischi di gravi infezioni non dovute a *Neisseria*, di tumori maligni e di anomalie ematologiche nei pazienti affetti da EPN trattati con ravulizumab.
  - L'arruolamento nei registri EPN e SEUa.
  - **La guida per i genitori** (fornita insieme alla guida per i pazienti, solo per la formulazione endovenosa) dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:
    - Affrontare i rischi di infezione meningococcica e infezioni gravi in neonati e bambini.
  - **La scheda per il paziente** dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:
    - Segni e sintomi di infezione meningococcica
    - L'avvertimento di richiedere immediatamente assistenza medica in caso di comparsa di quanto indicato sopra
    - L'informazione che il paziente sta ricevendo ravulizumab
    - I recapiti a cui si può rivolgere un operatore sanitario per ricevere ulteriori informazioni
    - La scheda per il paziente deve essere conservata per 8 mesi dopo l'ultima dose di ravulizumab.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare annualmente ai medici o ai farmacisti che prescrivono/dispensano ravulizumab un promemoria in modo che il medico/farmacista controlli se è necessario rivaccinare contro *Neisseria meningitidis* i pazienti in trattamento con ravulizumab.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni Stato membro in cui Ultomiris è in commercio, sia previsto un sistema finalizzato alla distribuzione controllata di Ultomiris, addizionale rispetto alle misure di minimizzazione del rischio di routine. Prima della dispensazione del medicinale devono essere soddisfatti i seguenti requisiti:

- Presentazione di una conferma scritta che il paziente è stato sottoposto a vaccinazione contro tutti i sierotipi di *N. meningitidis* responsabili di infezione meningococcica disponibili e/o a profilassi antibiotica in conformità alle linee guida di vaccinazione nazionali.