

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Produkt leczniczy Ultomiris to postać rawulizumabu wytwarzanego w hodowli komórek jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO) drogą rekombinacji DNA.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiolka o pojemności 3 ml zawiera 300 mg rawulizumabu (100 mg/ml).
Po rozcieńczeniu końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 50 mg/ml.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sód (4,6 mg na fiolkę o pojemności 3 ml), polisorbat 80 (1,5 mg na fiolkę)

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiolka o pojemności 11 ml zawiera 1100 mg rawulizumabu (100 mg/ml).
Po rozcieńczeniu końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 50 mg/ml.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sód (16,8 mg na fiolkę o pojemności 11 ml), polisorbat 80 (5,5 mg na fiolkę)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przejrzysty roztwór, bezbarwny do żółtawego, o pH 7,4 i osmolalności około 250 – 350 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Napadowa nocna hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH)

Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 10 kg lub większej z PNH:

- u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby;
- u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *atypical haemolytic uremic syndrome*, aHUS)

Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 10 kg z aHUS, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.

Uogólniona miastenia (ang. *generalised myasthenia gravis*, gMG)

Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (ang. *anti-acetylcholine receptor*, AChR).

Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD)

Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (ang. *aquaporin-4*, AQP4) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rawulizumab musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi.

U pacjentów, którzy dobrze tolerują infuzje podawane w placówce medycznej, można rozważyć podawanie wlewu w warunkach domowych. Decyzję o wykonywaniu infuzji w domu pacjenta należy podjąć na podstawie oceny i zalecenia lekarza prowadzącego. Infuzje w warunkach domowych powinien wykonywać wykwalifikowany personel medyczny.

Dawkowanie

Dorośli pacjenci z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD

Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta, w sposób przedstawiony w Tabeli 1. U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej.

Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu), lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem.

Tabela 1. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)*	Odstęp między dawkami
od ≥ 40 do < 60	2400	3000	Co 8 tygodni
od ≥ 60 do < 100	2700	3300	Co 8 tygodni
≥ 100	3000	3600	Co 8 tygodni

* Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się 2 tygodnie po dawce nasycającej.

Instrukcje dotyczące rozpoczynania leczenia u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub którzy przechodzą z leczenia ekulizumabem, znajdują się w Tabeli 2.

Tabela 2. Instrukcje dotyczące rozpoczynania leczenia rawulizumabem

Populacja	Dawka nasycająca rawulizumabu w oparciu o masę ciała	Czas podania pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu w oparciu o masę ciała
Pacjenci obecnie nieleczeni rawulizumabem lub ekulizumabem	Na początku leczenia	2 tygodnie po dawce nasycającej rawulizumabu
Pacjenci obecnie leczeni ekulizumabem	W porze przyjęcia następnej zaplanowanej dawki ekulizumabu	2 tygodnie po dawce nasycającej rawulizumabu

Dzieci i młodzież z PNH lub aHUS

Dzieci i młodzież o masie ciała ≥ 40 kg

Tych pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami dawkowania dla osób dorosłych (patrz Tabela 1).

Dzieci i młodzież o masie ciała od ≥ 10 kg do < 40 kg

Dawki zależne od masy ciała i odstępy między dawkami stosowane u dzieci i młodzieży o masie ciała od ≥ 10 kg do < 40 kg przedstawiono w Tabeli 3.

U pacjentów zmieniających leczenie ekulizumabem na leczenie rawulizumabem dawkę nasycającą rawulizumabu należy podać 2 tygodnie po ostatnim wlewie ekulizumabu, a następnie podawać dawki podtrzymujące zgodnie ze schematem dawkowania opartym na masie ciała przedstawionym w Tabeli 3, rozpoczynając 2 tygodnie po podaniu dawki nasycającej.

Tabela 3.2 Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dzieci i młodzieży z PNH lub aHUS o masie ciała poniżej 40 kg

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)*	Odstęp między dawkami
od ≥ 10 do < 20	600	600	Co 4 tygodnie
od ≥ 20 do < 30	900	2100	Co 8 tygodni
od ≥ 30 do < 40	1200	2700	Co 8 tygodni

* Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się 2 tygodnie po dawce nasycającej.

Rawulizumabu nie badano u dzieci i młodzieży z PNH o masie ciała poniżej 30 kg. Zalecane dawkowanie w przypadku tych pacjentów jest oparte na dawkowaniu stosowanym u dzieci i młodzieży z aHUS, na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (PK/PD) dostępnych dla pacjentów z aHUS i PNH leczonych rawulizumabem.

PNH to choroba przewlekła, dlatego zaleca się stosowanie rawulizumabu przez cały okres życia pacjenta, chyba że przerwanie leczenia jest wskazane ze względów klinicznych (patrz punkt 4.4).

W przypadku aHUS leczenie rawulizumabem w celu zniesienia objawów mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA) powinno trwać minimum 6 miesięcy, po czym długość leczenia należy rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta. Pacjenci narażeni na wyższe ryzyko nawrotu TMA stwierdzone przez lekarza prowadzącego leczenie (lub w razie wskazań klinicznych) mogą wymagać przewlekłego leczenia (patrz punkt 4.4).

U pacjentów dorosłych z gMG lub NMOSD leczenie rawulizumabem badano wyłącznie w przypadku podawania przewlekłego (patrz punkt 4.4).

Rawulizumabu nie badano u pacjentów z gMG klasy V wg MGFA.

Dawkowanie uzupełniające po leczeniu z zastosowaniem wymiany osocza (ang. plasma exchange, PE), plazmaferezy (ang. plasmapheresis, PP) lub dożylnego preparatu immunoglobulin (ang. intravenous immunoglobulin, IVIg)

Wykazano, że wymiana osocza (PE), plazmafereza (PP) i dożylny preparat immunoglobulin (IVIg) zmniejszają stężenie rawulizumabu w surowicy. W przypadku PE, PP lub IVIg wymagana jest uzupełniająca dawka rawulizumabu (Tabela 4).

Tabela 4. Uzupełniająca dawka rawulizumabu po PP, PE lub IVIg

Zakres masy ciała (kg)	Ostatnia dawka rawulizumabu (mg)	Dawka uzupełniająca (mg) po każdym zabiegu PE lub PP	Dawka uzupełniająca (mg) po zakończeniu cyklu IVIg
od ≥ 40 do < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
od ≥ 60 do < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Czas podania uzupełniającej dawki rawulizumabu		W ciągu 4 godzin po każdym zabiegu PE lub PP	W ciągu 4 godzin po zakończeniu cyklu IVIg

Skróty: IVIg = dożylny preparat immunoglobulin, kg = kilogram, PE = wymiana osocza, PP = plazmafereza

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD w wieku 65 lat i powyżej. Nie ma danych wskazujących na konieczność stosowania specjalnych środków ostrożności w przypadku leczenia osób w podeszłym wieku, jednak doświadczenie ze stosowania rawulizumabu w badaniach klinicznych w grupie pacjentów w podeszłym wieku z PNH, aHUS lub NMOSD jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rawulizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak dane farmakokinetyczne sugerują brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rawulizumabu u dzieci i młodzieży z PNH lub aHUS o masie ciała poniżej 10 kg. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, ale nie jest możliwe sformułowanie zaleceń.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rawulizumabu u dzieci i młodzieży z gMG ani NMOSD. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do infuzji dożylniej.

Produkt leczniczy należy podawać przez filtr o średnicy porów $0,2 \mu\text{m}$ i nie należy go podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu (bolus). Po podaniu produktu leczniczego Ultomiris należy przepłukać całą linię 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań zgodnym z USP.

Ultomiris koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest dostarczany w fiolkach o pojemności 3 ml i 11 ml i konieczne jest jego rozcieńczenie do końcowego stężenia 50 mg/ml. Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Ultomiris należy podawać drogą infuzji dożylną za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Minimalny czas infuzji wynosi od 0,17 do 1,3 godziny (od 10 do 75 minut) w zależności od masy ciała (patrz Tabela 5 i Tabela 6 poniżej).

Tabela 5. Szybkość podawania dawek produktu leczniczego Ultomiris

Zakres masy ciała (kg) ^a	Dawka nasycająca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)	Dawka podtrzymująca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)
od ≥ 10 do $< 20^b$	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
od ≥ 20 do $< 30^b$	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
od ≥ 30 do $< 40^b$	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
od ≥ 40 do < 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
od ≥ 60 do < 100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥ 100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

^a Masa ciała w czasie leczenia.

^b Wyłącznie dla wskazań PNH i aHUS.

Tabela 6. Szybkość podawania uzupełniających dawek produktu leczniczego Ultomiris

Zakres masy ciała (kg) ^a	Dawka uzupełniająca ^b (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)
od ≥ 40 do < 60	600	15 (0,25)
	1200	25 (0,42)
	1500	30 (0,50)
od ≥ 60 do < 100	600	12 (0,20)
	1500	22 (0,36)
	1800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1500	15 (0,25)
	1800	17 (0,28)

^a Masa ciała w czasie leczenia.

^b Dobór uzupełniającej dawki rawulizumabu – patrz Tabela 4.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis* w momencie rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci niemający aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis*, chyba że będą otrzymywać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie po zaszczepieniu (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ciężkie zakażenie meningokokowe

Ze względu na mechanizm działania rawulizumabu jego stosowanie zwiększa podatność pacjenta na zakażenie meningokokowe/posocznicę meningokokową (wywołane przez *Neisseria meningitidis*). Możliwe jest wystąpienie choroby meningokokowej wywołanej przez dowolną grupę serologiczną (patrz punkt 4.8). W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia konieczne jest zaszczepienie wszystkich pacjentów przeciwko zakażeniom meningokokowym na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, chyba że ryzyko związane z opóźnieniem leczenia rawulizumabem przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie rawulizumabem wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu zaszczepienia przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko wszystkim dostępnym grupom serologicznym, w tym A, C, Y, W 135 i B. Pacjenci muszą być zaszczepieni i powtórnie zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek. Jeśli u pacjenta dokonywana jest zmiana leczenia z ekulizumabu, lekarz powinien sprawdzić, czy pacjent ma aktualne szczepienie przeciwko meningokokom według krajowych wytycznych w zakresie stosowania szczepionek.

Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U pacjentów leczonych rawulizumabem i u pacjentów leczonych innymi inhibitorami końcowej fazy aktywacji dopełniacza zgłaszano występowanie ciężkich lub śmiertelnych przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. Każdego pacjenta należy monitorować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i posocznicy meningokokowej. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, a także o konieczności podjęcia działań celem niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz powinien wręczyć pacjentowi Przewodnik dla pacjenta oraz Kartę dla pacjenta.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem zaleca się rozpoczęcie szczepień pacjentów zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami wyzwalanymi przez dopełniacz, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej. Dlatego po wykonaniu zalecanego szczepienia należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów chorobowych.

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat muszą zostać zaszczepieni przeciwko zakażeniom wywołanym przez bakterie *Haemophilus influenzae* i pneumokoki, przy czym w każdej grupie wiekowej należy się ściśle stosować do krajowych zaleceń dotyczących szczepień.

Inne zakażenia układowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania rawulizumabu pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. Rawulizumab hamuje końcową fazę aktywacji dopełniacza, dlatego pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju *Neisseria* i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju *Neisseria* (innymi niż *Neisseria meningitidis*), w tym rozsiane zakażenia gonokokowe.

Pacjentom należy udostępnić informacje znajdujące się w ulotce dla pacjenta w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych ciężkich zakażeniach oraz ich objawach przedmiotowych i podmiotowych. Lekarze powinni informować pacjentów o sposobach zapobiegania rzeżączce.

Reakcje związane z infuzją

Podanie rawulizumabu może wywołać ogólnoustrojowe reakcje związane z infuzją oraz reakcje alergiczne lub reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8).

W przypadku ogólnoustrojowych reakcji związanych z infuzją, jeżeli dojdzie do wystąpienia objawów niestabilności układu sercowo-naczyniowego lub niewydolności układu oddechowego, należy przerwać podawanie rawulizumabu i wdrożyć odpowiednie środki wspomagające.

Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH

Jeśli pacjent z PNH przerwie leczenie rawulizumabem, należy go ściśle monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej, rozpoznawanej na podstawie zwiększenia aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH) w połączeniu z nagłym zmniejszeniem rozmiaru klonu PNH lub stężenia hemoglobiny, bądź ponownego wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, ciężkie niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), zaburzenia połykania lub zaburzenia wzroku. Każdego pacjenta przerywającego leczenie rawulizumabem należy monitorować przez co najmniej 16 tygodni, aby umożliwić wykrycie hemolizy i innych reakcji. Jeśli po przerwaniu leczenia wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe hemolizy, w tym zwiększona aktywność LDH, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia rawulizumabem.

Przerwanie leczenia u pacjentów z aHUS

Brak jest danych dotyczących przerwania leczenia rawulizumabem. W długoterminowym, prospektywnym badaniu obserwacyjnym przerwanie leczenia inhibitorem białka dopełniacza C5 (ekulizumabem) skutkowało 13,5-krotnie wyższą częstością nawrotów TMA i wiązało się z trendem w kierunku zmniejszonej czynności nerek w porównaniu z pacjentami kontynuującymi leczenie. Jeśli u pacjentów konieczne jest przerwanie leczenia rawulizumabem, należy ich na bieżąco dokładnie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych TMA. Monitorowanie może jednak okazać się niewystarczające, aby przewidzieć ciężkie powikłania w postaci TMA lub im zapobiec.

Powikłania w postaci TMA po przerwaniu leczenia można rozpoznać na podstawie obecności dowolnego z poniższych objawów:

- Jednoczesne występowanie co najmniej 2 z następujących wyników badań laboratoryjnych: zmniejszenie liczby płytek krwi o co najmniej 25% w porównaniu z wartością początkową lub maksymalną liczbą płytek krwi podczas leczenia rawulizumabem; zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o co najmniej 25% w porównaniu z wartością początkową lub wartością minimalną obserwowaną podczas leczenia rawulizumabem; zwiększenie aktywności LDH w surowicy o co najmniej 25% w porównaniu z wartością początkową lub wartością minimalną obserwowaną podczas leczenia rawulizumabem (wyniki należy potwierdzić drugim pomiarem)

lub

- Dowolny z następujących objawów TMA: zmiana stanu psychicznego lub drgawki bądź inne pozanerkowe objawy TMA, w tym nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego, zapalenie osierdzia, objawy ze strony układu pokarmowego/biegunka lub zakrzepica.

Jeśli powikłania w postaci TMA wystąpią po przerwaniu leczenia rawulizumabem, należy rozważyć wznowienie leczenia rawulizumabem, zaczynając od dawki nasycającej, a następnie stosując dawki podtrzymujące (patrz punkt 4.2).

Przerwanie leczenia u pacjentów z gMG

Biorąc pod uwagę, że gMG jest chorobą przewlekłą, pacjentów osiągających korzyść z leczenia rawulizumabem, którzy przerywają leczenie, należy monitorować pod kątem objawów choroby podstawowej. Jeśli objawy gMG wystąpią po przerwaniu leczenia, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia rawulizumabem.

Przerwanie leczenia u pacjentów z NMOSD

Biorąc pod uwagę, że NMOSD jest chorobą przewlekłą, pacjentów osiągających korzyść z leczenia rawulizumabem, którzy przerywają leczenie, należy monitorować pod kątem nawrotu NMOSD. Jeśli objawy nawrotu NMOSD wystąpią po przerwaniu leczenia, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia rawulizumabem.

Zmiana leczenia ekulizumabem na leczenie rawulizumabem

U pacjentów z gMG, którzy nie wykazują odpowiedzi na zatwierdzony schemat dawkowania ekulizumabu, leczenie rawulizumabem nie jest zalecane.

Zawartość sodu

Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy zawiera 0,18 g sodu w 72 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 9,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zawartość polisorbatu 80

Ten produkt leczniczy zawiera 1,5 mg polisorbatu 80 w każdej fiołce 3 ml i 5,5 mg w każdej fiołce 11 ml, co odpowiada 0,53 mg/kg lub mniej w maksymalnej dawce dla pacjentów dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 10 kg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ze względu na potencjalny hamujący wpływ rawulizumabu na zależną od układu dopełniacza cytotoksyczność rytuksymabu, rawulizumab może zmniejszać spodziewane efekty farmakodynamiczne rytuksymabu.

Długotrwałe leczenie z zastosowaniem preparatu dożylnego ludzkich immunoglobulin (IVIg) może zakłócać związany z noworodkowym receptorem Fc (ang. *neonatal Fc receptor*, FcRn) endosomalny mechanizm recyklingu przeciwciał monoklonalnych, takich jak rawulizumab, zmniejszając w ten sposób stężenie rawulizumabu w surowicy.

Wskazówki dotyczące równoczesnego leczenia z zastosowaniem PE, PP lub IVIg, patrz punkt 4.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 8 miesięcy po okresie leczenia.

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania rawulizumabu u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono nieklinicznych badań dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję z zastosowaniem rawulizumabu (patrz punkt 5.3). Przeprowadzono badania dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję u myszy z zastosowaniem zastępczej mysiej cząsteczki BB5.1, w których oceniano wpływ hamowania białka C5 dopełniacza na układ rozrodczy. W badaniach tych nie stwierdzono swoistego szkodliwego wpływu na reprodukcję związanego z badanym produktem leczniczym. Ponieważ wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny G (IgG) przenikają przez barierę łożyska, rawulizumab może doprowadzić do zahamowania końcowej aktywacji dopełniacza w krążeniu płodowym.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

U kobiet w ciąży można rozważyć stosowanie rawulizumabu po dokonaniu oceny ryzyka i korzyści.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy rawulizumab przenika do mleka ludzkiego. W nieklinicznych badaniach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję przeprowadzonych na myszach z zastosowaniem zastępczej mysiej cząsteczki BB5.1 nie stwierdzono działań niepożądanych u potomstwa, wynikających ze spożycia mleka matek poddawanych leczeniu.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt.

Ze względu na to, że wiele produktów leczniczych oraz immunoglobulin jest wydzielanych do mleka ludzkiego, a także z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia rawulizumabem i przez 8 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Płodność

Nie przeprowadzono swoistych badań nieklinicznych dotyczących wpływu rawulizumabu na płodność.

W nieklinicznych badaniach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję przeprowadzonych na myszach z zastosowaniem zastępczej mysiej cząsteczki (BB5.1) nie stwierdzono działań niepożądanych wpływających na płodność u leczonych samic ani samców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ultomiris nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi rawulizumabu są: ból głowy (30,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (21,6%), zapalenie nosa i gardła (20,4%), biegunka (18,7%), gorączka (17,7%), nudności (15%), ból stawów (14,4%), ból pleców (13,6%), zmęczenie (13,3%), ból brzucha (12,3%), zawroty głowy (10,7%) i zakażenie dróg moczowych (10,7%). Najcięższymi działaniami niepożądanymi są zakażenie meningokokowe (0,7%), w tym posocznica meningokokowa, meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, meningokokowe zapalenie mózgu i zakażenie meningokokowe (patrz punkt 4.4), oraz rozsiane zakażenie gonokokowe (0,2%), w tym rozsiane zakażenie rzeżączkowe i zakażenie rzeżączkowe.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 7 zestawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 7. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła		Zakażenie meningokokowe ^b , rozsiane zakażenie gonokokowe ^c
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość ^e	Reakcja anafilaktyczna ^d
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, ból brzucha	Wymioty, niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka, świąd, wysypka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców	Ból mięśni, kurcze mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie	Choroba grypopodobna, dreszcze, osłabienie	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja związana z infuzją	

^a Zakażenie dróg moczowych jest terminem zbiorczym obejmującym preferowane terminy: „zakażenie dróg moczowych”, „bakteryjne zakażenie układu moczowego”, „enterokokowe zakażenie układu moczowego” i „zakażenie układu moczowego wywołane przez *Escherichia*”.

^b Zakażenie meningokokowe obejmuje preferowane terminy „zakażenie meningokokowe”, „posocznica meningokokowa”, „meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych” oraz „meningokokowe zapalenie mózgu”.

^c Rozsiane zakażenie gonokokowe obejmuje preferowane terminy „rozsiane zakażenie gonokokowe” i „zakażenie gonokokowe”.

^d Oszacowano na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

^e Nadwrażliwość jest terminem zbiorczym dla preferowanego terminu „nadwrażliwość na lek ze związkiem przyczynowym” i dla preferowanego terminu „nadwrażliwość”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenie meningokokowe/posocznica meningokokowa/zapalenie mózgu

Szczepienie obniża ryzyko rozwoju zakażeń meningokokowych, ale nie eliminuje go całkowicie. W badaniach klinicznych u <1% pacjentów wystąpiły ciężkie przypadki zakażenia meningokokowego w czasie leczenia rawulizumabem; wszyscy pacjenci byli dorosłymi pacjentami z PNH lub NMOSD i byli wcześniej zaszczepieni.

Szczegółowe informacje na temat zapobiegania zakażeniom meningokokowym i leczenia podejrzanego zakażenia meningokokowego, patrz punkt 4.4. U pacjentów leczonych rawulizumabem zakażenia meningokokowe miały postać posocznicy meningokokowej i meningokokowego zapalenia mózgu. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia meningokokowego, a także o konieczności niezwłocznego uzyskania pomocy lekarskiej w przypadku ich wystąpienia.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych reakcje związane z infuzją występowały często (≥1%). Zdarzenia te, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i przejściowym charakterze, obejmowały ból pleców, ból brzucha, kurcze mięśni, spadek ciśnienia tętniczego, podwyższenie ciśnienia tętniczego, dreszcze, dyskomfort w kończynach, nadwrażliwość (reakcja alergiczna), zaburzenia smaku i senność. Te reakcje nie wymagały przerwania leczenia rawulizumabem.

Immunogenność

W badaniach pacjentów dorosłych z PNH (N = 475), badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z PNH (N = 13), badaniach pacjentów z aHUS (N = 89), badaniu pacjentów z gMG (N = 86) i w badaniu pacjentów z NMOSD (N = 58) stwierdzono 2 (0,3%) przypadki występowania przeciwciał przeciwelekowych w czasie leczenia rawulizumabem (u jednego pacjenta dorosłego z PNH i u jednego pacjenta dorosłego z aHUS). Wystąpienie tych przeciwciał przeciwelekowych miało charakter przejściowy, miano przeciwciał było niskie, a ich obecność nie była skorelowana z odpowiedzią kliniczną ani zdarzeniami niepożądanymi.

Dzieci i młodzież

Napadowa nocna hemoglobinuria (PNH)

U dzieci i młodzieży z PNH (N = 13, w wieku od 9 do 17 lat) zakwalifikowanych do badania z udziałem dzieci i młodzieży z PNH (ALXN1210-PNH-304) profil bezpieczeństwa wydawał się podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów z PNH. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży z PNH były ból brzucha, nudności, zapalenie nosa i gardła oraz ból głowy, które wystąpiły u 3 pacjentów (23,1%).

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS)

U dzieci i młodzieży ze stwierdzonym aHUS (N = 34, w wieku od 10 miesięcy do poniżej 18 lat) zakwalifikowanych do badania ALXN1210-aHUS-312, profil bezpieczeństwa rawulizumabu wydawał się podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów z aHUS. Profil bezpieczeństwa w różnych podgrupach wiekowych dzieci i młodzieży wydaje się podobny. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku poniżej 2 lat są ograniczone do czterech pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 20%) u dzieci i młodzieży były gorączka, wymioty, biegunka, ból głowy, zapalenie nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i ból brzucha.

Uogólniona miastenia rzekomoporaźna (gMG)

Rawulizumabu nie badano u dzieci i młodzieży z gMG.

Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego

Rawulizumabu nie badano u dzieci i młodzieży z NMOSD.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów, u których doszło do przedawkowania, należy natychmiast przerwać infuzję, a pacjentów tych należy ściśle monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory układu dopełniacza, kod ATC: L04A J02

Mechanizm działania

Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG_{2/4K}, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie kompleksu atakującego błonę [ang. *membrane attack complex*, MAC lub C5b-9]) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach III fazy u pacjentów dorosłych, jak również u dzieci i młodzieży z PNH leczonych rawulizumabem, zarówno wcześniej nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza, jak i otrzymujących uprzednio ekulizumab, obserwowano natychmiastowe, całkowite i utrzymujące się zahamowanie wolnej postaci białka C5 w surowicy (stężenie <0,5 µg/ml) przed końcem pierwszej infuzji, które utrzymywało się przez cały 26-tygodniowy okres leczenia u wszystkich pacjentów. Obserwowano także natychmiastowe, całkowite zahamowanie wolnej postaci białka C5 w surowicy u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z aHUS, u dorosłych pacjentów z gMG i u dorosłych pacjentów z NMOSD przed końcem pierwszej infuzji, które utrzymywało się przez cały główny okres leczenia.

Zakres i czas trwania odpowiedzi farmakodynamicznej u pacjentów z PNH, aHUS, gMG i NMOSD zależały od ekspozycji na rawulizumab. Obserwowano korelację między wartością stężenia wolnej postaci białka C5 poniżej 0,5 µg/ml a maksymalną kontrolą hemolizy wewnątrznaczyniowej i całkowitym hamowaniem końcowej fazy aktywacji dopełniacza. U pacjentów z gMG aktywacja końcowego układu dopełniacza prowadzi do powstawania kompleksu atakującego błonę (MAC) na połączeniu nerwowo-mięśniowym i do upośledzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego. U pacjentów z NMOSD aktywacja końcowego układu dopełniacza prowadzi do powstawania kompleksu atakującego błonę (MAC) i powstawania stanu zapalnego zależnego od C5a, który skutkuje nekrozą astrocytów i uszkodzeniem otaczających komórek glejowych i neuronów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Napadowa nocna hemoglobinuria (PNH)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność rawulizumabu u dorosłych pacjentów z PNH oceniono w dwóch otwartych, randomizowanych badaniach III fazy z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu:

- w badaniu z udziałem osób wcześniej nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza, oceniającym dorosłych pacjentów z PNH wcześniej nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza;
- w badaniu z udziałem osób wcześniej leczonych ekulizumabem, oceniającym dorosłych pacjentów z PNH, którzy byli klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Rawulizumab podawano zgodnie z zalecanym dawkowaniem opisanym w punkcie 4.2 (4 infuzje rawulizumabu w ciągu 26 tygodni), natomiast ekulizumab podawano zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania ekulizumabu: 600 mg co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie 900 mg co 2 tygodnie (15 infuzji w ciągu 26 tygodni).

Przed rozpoczęciem lub w momencie rozpoczęcia leczenia rawulizumabem bądź ekulizumabem pacjenci byli szczepieni przeciwko zakażeniom meningokokowym lub otrzymywali zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

W żadnym z badań III fazy nie występowały znaczące różnice pomiędzy grupami leczenia otrzymującymi rawulizumab i ekulizumab pod względem charakterystyki demograficznej i początkowej. Wywiad z ostatnich 12 miesięcy w odniesieniu do przetoczeń był podobny w grupach leczenia otrzymujących rawulizumab i ekulizumab w obu badaniach III fazy.

Badanie z udziałem dorosłych pacjentów z PNH wcześniej nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza (ALXN1210-PNH-301)

Badanie z udziałem osób wcześniej nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza było trwającym 26-tygodni, wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniem III fazy z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem 246 pacjentów, którzy nie byli leczeni inhibitorami układu dopełniacza przed włączeniem do badania; następnie przeprowadzono długoterminowe badanie przedłużone, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali rawulizumab. Do tego badania kwalifikowali się wyłącznie pacjenci, u których wykazano wysoką aktywność choroby, definiowaną jako aktywność LDH $\geq 1,5 \times$ górna granica normy (GGN) w czasie badań przesiewowych w połączeniu z obecnością co najmniej 1 z następujących objawów przedmiotowych lub podmiotowych związanych z PNH w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe: zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl), ciężkie niepożądane zdarzenie naczyniowe w wywiadzie (w tym zakrzepica), zaburzenia połykania lub zaburzenia wzrodu bądź przetoczenie w przeszłości koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) z powodu PNH.

Ponad 80% pacjentów w obu grupach leczenia było poddanych przetoczeniu w ciągu 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania. W większości populacji badania z udziałem osób wcześniej nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza występowała nasilona hemoliza na początku badania; u 86,2% włączonych pacjentów występowała zwiększona aktywność LDH $\geq 3 \times$ GGN, co w przypadku PNH uważa się za bezpośrednią miarę hemolizy wewnątrznaczyniowej.

Tabela 8 przedstawia charakterystykę początkową pacjentów z PNH włączonych do badania z udziałem osób wcześniej nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza – nie zaobserwowano widocznych, istotnych klinicznie różnic między grupami leczenia.

Tabela 8. Charakterystyka początkowa w badaniu z udziałem osób wcześniej nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza

Parametr	Dane statystyczne	Rawulizumab (N = 125)	Ekulizumab (N = 121)
Wiek (lata) w momencie rozpoznania PNH	Średnia (SD) Mediana Min., maks.	37,9 (14,90) 34,0 15; 81	39,6 (16,65) 36,5 13; 82
Wiek (lata) w momencie otrzymania pierwszej infuzji w badaniu	Średnia (SD) Mediana Min., maks.	44,8 (15,16) 43,0 18; 83	46,2 (16,24) 45,0 18; 86
Płeć (n, %)	Mężczyźni Kobiety	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Aktywność LDH przed leczeniem	Średnia (SD) Mediana	1633,5 (778,75) 1513,5	1578,3 (727,06) 1445,0
Liczba pacjentów, którym przetoczono koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) w ciągu 12 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Przetoczone jednostki KKCz w ciągu 12 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki	Ogółem Średnia (SD) Mediana	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Całkowity rozmiar klonu PNH w populacji erytrocytów	Mediana	33,6	34,2
Całkowity rozmiar klonu PNH w populacji granulocytów	Mediana	93,8	92,4

Parametr	Dane statystyczne	Rawulizumab (N = 125)	Ekulizumab (N = 121)
Pacjenci z dowolnymi zaburzeniami związanymi z PNH ^a przed udzieleniem świadomej zgody	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Niedokrwistość		103 (82,4)	105 (86,8)
Krwiomocz lub hemoglobinuria		81 (64,8)	75 (62,0)
Niedokrwistość aplastyczna		41 (32,8)	38 (31,4)
Niewydolność nerek		19 (15,2)	11 (9,1)
Zespół mielodysplastyczny		7 (5,6)	6 (5,0)
Powikłanie ciąży		3 (2,4)	4 (3,3)
Inne ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

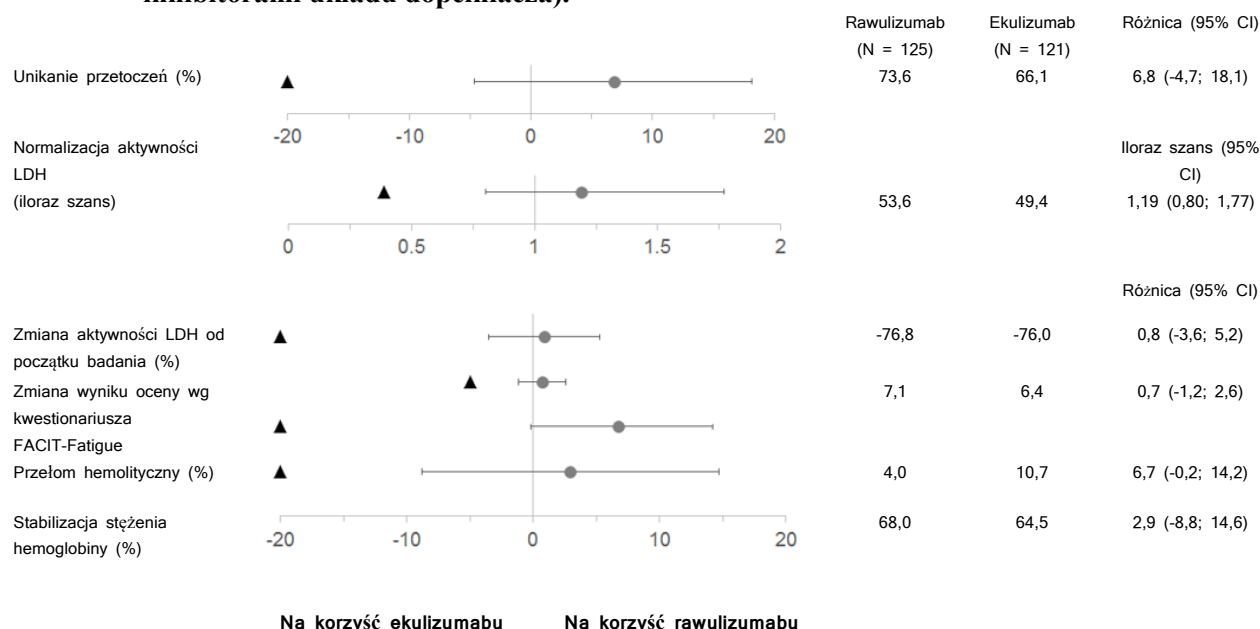
^a Na podstawie wywiadu lekarskiego.

^b Do kategorii „Inne”, zgodnie z informacjami podanymi w karcie obserwacji klinicznej, należały: małopłytkowość, przewlekła choroba nerek, pancytopenia, a także szereg innych schorzeń.

Równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi były: unikanie przetoczeń oraz hemoliza mierzona bezpośrednio na podstawie normalizacji aktywności LDH (aktywność LDH $\leq 1 \times$ GGN; GGN aktywności LDH wynosi 246 j.m./l). Do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych należały: procentowa zmiana aktywności LDH od początku badania, zmiana jakości życia (wg kwestionariusza FACIT-Fatigue), odsetek pacjentów z przełomem hemolitycznym oraz odsetek pacjentów ze stabilizacją stężenia hemoglobiny.

Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy względem ekulizumabu w przypadku obu równorzędnych pierwszorzędnymi punktów końcowych, czyli unikania przetoczeń KKCz zgodnie z wytycznymi określonymi w protokole oraz normalizacji aktywności LDH od dnia 29. do dnia 183., a także w przypadku wszystkich 4. kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (Rycina 1).

Rycina 1. Analiza równorzędnych pierwszorzędnymi i drugorzędowych punktów końcowych – populacja objęta pełną analizą (badanie z udziałem osób wcześniej nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza).



Uwaga: Czarne trójkąty wskazują marginesy *non-inferiority*, a szare kropki oznaczają estymacje punktowe.

Uwaga: LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); FACIT – ocena czynnościowa leczenia choroby przewlekłej (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*)

Analiza końcowa skuteczności w tym badaniu obejmowała wszystkich pacjentów kiedykolwiek leczonych rawulizumabem (n=244); mediana czasu trwania leczenia wynosiła 1423 dni. Analiza

końcowa potwierdziła, że odpowiedzi na leczenie rawulizumabem zaobserwowane w głównym okresie leczenia utrzymywały się przez cały czas trwania badania.

Badanie z udziałem dorosłych pacjentów z PNH wcześniej leczonych ekulizumabem (ALXN1210-PNH-302)

Badanie z udziałem osób wcześniej leczonych ekulizumabem było trwającym 26 tygodni, wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniem III fazy z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem 195 pacjentów z PNH, którzy byli klinicznie stabilni ($LDH \leq 1,5 \times GGN$) po leczeniu ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy; następnie przeprowadzono długoterminowe badanie przedłużone, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali rawulizumab.

Wywiad lekarski dotyczący PNH był podobny w grupach leczenia otrzymujących rawulizumab i ekulizumab. Wywiad z ostatnich 12 miesięcy w odniesieniu do przetoczeń był podobny w grupach leczenia otrzymujących rawulizumab i ekulizumab, a ponad 87% pacjentów w obu grupach leczenia nie otrzymało przetoczenia w ciągu 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania. Średni całkowity rozmiar klonu PNH w populacji erytrocytów wynosił 60,05%, przy średnim całkowitym rozmiarze klonu PNH w populacji granulocytów wynoszącym 83,30% i średnim całkowitym rozmiarze klonu PNH w populacji monocytów równym 85,86%.

Tabela 9 przedstawia charakterystykę początkową pacjentów z PNH włączonych do badania z udziałem osób wcześniej leczonych ekulizumabem – nie zaobserwowano widocznych, istotnych klinicznie różnic między grupami leczenia.

Tabela 9. Charakterystyka początkowa w badaniu z udziałem osób wcześniej leczonych ekulizumabem

Parametr	Dane statystyczne	Rawulizumab (N = 97)	Ekulizumab (N = 98)
Wiek (lata) w momencie rozpoznania PNH	Średnia (SD) Mediana Min., maks.	34,1 (14,41) 32,0 6; 73	36,8 (14,14) 35,0 11; 74
Wiek (lata) w momencie otrzymania pierwszej infuzji w badaniu	Średnia (SD) Mediana Min., maks.	46,6 (14,41) 45,0 18; 79	48,8 (13,97) 49,0 23; 77
Płeć (n, %)	Mężczyźni Kobiety	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
Aktywność LDH przed leczeniem	Średnia (SD) Mediana	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Liczba pacjentów, którym przetoczono KKCz/krew pełną w ciągu 12 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Przetoczone jednostki KKCz/krwi pełnej w ciągu 12 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki	Ogółem Średnia (SD) Mediana	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Pacjenci z dowolnymi zaburzeniami związanymi z PNH ^a przed udzieleniem świadomej zgody	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Niedokrwistość		64 (66,0)	67 (68,4)
Krwiomocz lub hemoglobinuria		47 (48,5)	48 (49,0)
Niedokrwistość aplastyczna		34 (35,1)	39 (39,8)
Niewydolność nerek		11 (11,3)	7 (7,1)
Zespół mielodysplastyczny		3 (3,1)	6 (6,1)
Powikłanie ciąży		4 (4,1)	9 (9,2)
Inne ^b		14 (14,4)	14 (14,3)

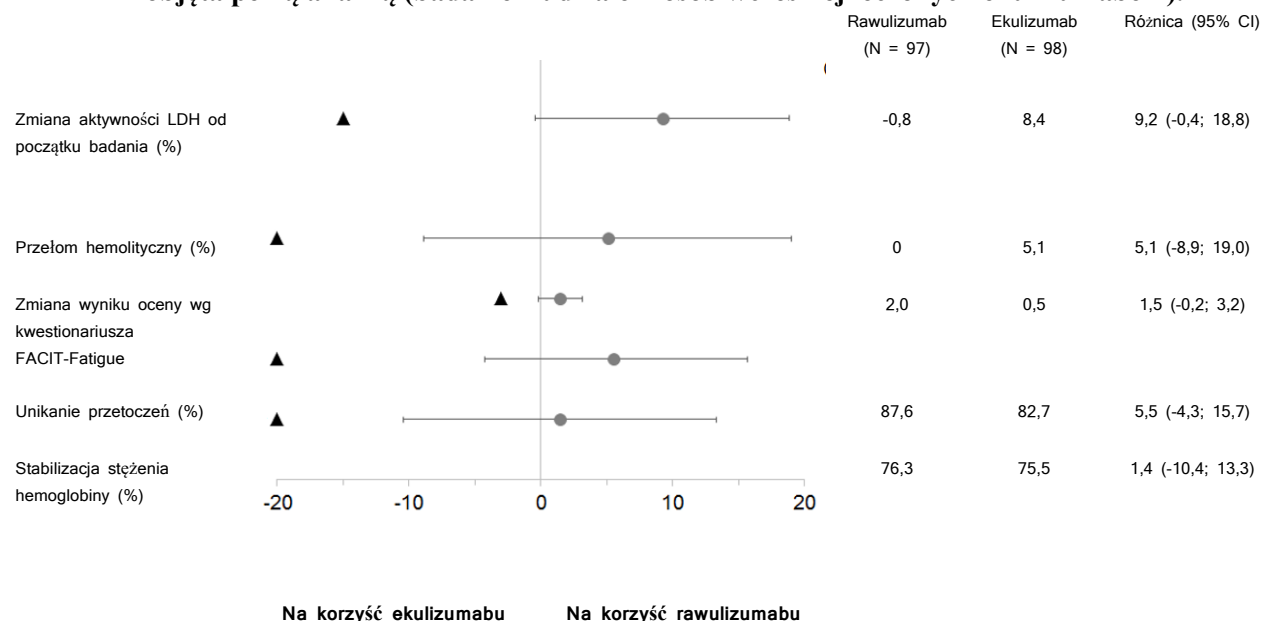
^a Na podstawie wywiadu lekarskiego.

^b Do kategorii „Inne” należały: neutropenia, zaburzenia czynności nerek, trombopenia, a także szereg innych schorzeń.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była hemoliza mierzona jako procentowa zmiana aktywności LDH względem początku badania. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: odsetek pacjentów z przełomem hemolitycznym, jakość życia (wg kwestionariusza FACIT-Fatigue), unikanie przetoczeń (ang. *transfusion avoidance*, TA) oraz odsetek pacjentów ze stabilizacją stężenia hemoglobiny.

Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy względem ekulizumabu w przypadku pierwszorzędownego punktu końcowego, czyli procentowej zmiany aktywności LDH od początku badania do dnia 183., a także w przypadku wszystkich 4 kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (Rycina 2).

Rycina 2. Analiza pierwszorzędownych i drugorzędowych punktów końcowych – populacja objęta pełną analizą (badanie z udziałem osób wcześniej leczonych ekulizumabem).



Uwaga: Czarne trójkąty wskazują marginesy *non-inferiority*, a szare kropki oznaczają estymacje punktowe.

Uwaga: LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Analiza końcowa skuteczności w tym badaniu obejmowała wszystkich pacjentów kiedykolwiek leczonych rawulizumabem (n=192); mediana czasu trwania leczenia wynosiła 968 dni. Analiza końcowa potwierdziła, że odpowiedzi na leczenie rawulizumabem zaobserwowane w głównym okresie leczenia utrzymywały się przez cały czas trwania badania.

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS)

Badanie u osób dorosłych z aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

Badanie z udziałem osób dorosłych było wieloośrodkowym badaniem III fazy bez grupy kontrolnej, z udziałem pacjentów z udokumentowanym aHUS, którzy nie byli leczeni inhibitorami układu dopełniacza przed włączeniem do badania i u których stwierdzono mikroangiopatię zakrzepową (TMA). Badanie obejmowało 26-tygodniowy początkowy okres oceny, a pacjenci mogli wziąć udział w przedłużeniu badania trwającym do 4,5 roku.

W sumie do badania włączono 58 pacjentów z udokumentowanym aHUS. Kryteria kwalifikacji wyłączały pacjentów z objawami TMA z powodu niedoboru ADAMTS13 [dezintegryna i metaloproteinaza z motywem trombospondyny typu 1, białko 13 (ang. *disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*)], zespołu hemolityczno-mocznicowego związanego z toksyną Shiga wytwarzaną przez *Escherichia coli* (ang. *Shiga toxin Escherichia coli related haemolytic uremic syndrome*, STEC-HUS) oraz wrodzonej wady metabolizmu kobalaminy C. Dwóch pacjentów wyłączono z populacji objętej pełną analizą z powodu potwierdzonego rozpoznania STEC-HUS. U 93% pacjentów na początku badania występowały

pozanerkowe objawy przedmiotowe (ze strony układu sercowo-naczyniowego, płuc, ośrodkowego układu nerwowego, układu pokarmowego, skóry oraz mięśni szkieletowych) bądź objawy podmiotowe aHUS.

Tabela 10 przedstawia dane demograficzne i charakterystykę początkową 56 dorosłych pacjentów włączonych do badania ALXN1210-aHUS-311, którzy stanowili populację objętą pełną analizą.

Tabela 10. Charakterystyka początkowa w badaniu z udziałem osób dorosłych

Parametr	Dane statystyczne	Rawulizumab (N = 56)
Wiek w czasie pierwszej infuzji (lata)	Średnia (SD) Min., maks.	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Płeć		
Mężczyźni	n (%)	19 (33,9)
Rasa	n (%)	
Azjatycka		15 (26,8)
Biała		29 (51,8)
Nieznana/inna		12 (21,4)
Przeszczep w wywiadzie	n (%)	8 (14,3)
Liczba płytek krwi ($10^9/l$)	n Mediana (min., maks.)	56 95,25 (18; 473)
Stężenie hemoglobiny we krwi (g/l)	n Mediana (min., maks.)	56 85,00 (60,5; 140)
Aktywność LDH w surowicy (j.m./l)	n Mediana (min., maks.)	56 508,00 (229,5; 3249)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n (%) Mediana (min., maks.)	55 10,00 (4; 80)
Pacjenci dializowani	N (%)	29 (51,8)
Pacjentki po porodzie	N (%)	8 (14,3)

Uwaga: Wartości procentowe oparto na całkowitej liczbie pacjentów.

Skróty: eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); maks. – maksimum; min. – minimum

Pierwszorzędnym punktem końcowym była pełna odpowiedź na leczenie TMA w 26-tygodniowym początkowym okresie oceny, którą stwierdzano na podstawie normalizacji parametrów hematologicznych (liczba płytek krwi $\geq 150 \times 10^9/l$ i aktywność LDH ≤ 246 j.m./l) oraz poprawy stężenia kreatyniny w surowicy o $\geq 25\%$ względem wartości początkowej. Pacjenci musieli spełnić wszystkie kryteria pełnej odpowiedzi na leczenie TMA w czasie 2 osobnych ocen wykonywanych w odstępie co najmniej 4 tygodni (28 dni) i w czasie ewentualnych pomiarów między tymi ocenami.

W 26-tygodniowym początkowym okresie oceny pełną odpowiedź na leczenie TMA obserwowano u 30 z 56 pacjentów (53,6%), co przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11. Analiza pełnej odpowiedzi na leczenie TMA i składowych pełnej odpowiedzi na leczenie TMA w 26-tygodniowym początkowym okresie oceny (badanie ALXN1210-aHUS-311)

	Ogółem	Osoby wykazujące odpowiedź	
		n	Odsetek (95% CI) ^a
Pełna odpowiedź na leczenie TMA	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Składowe pełnej odpowiedzi na leczenie TMA			
Normalizacja liczby płytek krwi	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Normalizacja aktywności LDH	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
Poprawa stężenia kreatyniny w surowicy o $\geq 25\%$ względem wartości początkowej	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Normalizacja parametrów hematologicznych	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

^a Wartości 95% CI dla odsetka oparto na metodzie asymptotycznych gaussowskich przybliżeń z korektą względem ciągłości.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); TMA – mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*).

Pełną odpowiedź na leczenie TMA zaobserwowano u sześciu dodatkowych pacjentów w okresie przedłużenia w dniach 169., 302., 401., 407., 1247. i 1359., co oznacza, że pełną odpowiedź na leczenie TMA ogółem uzyskało 36 z 56 pacjentów (64,3%; 95% CI: 50,8%–77,7%) do końca badania. Odpowiedź w zakresie poszczególnych składowych wzrosła do 48 pacjentów (85,7%; 95% CI: 75,7–95,8%) w odniesieniu do normalizacji liczby płytek krwi, 49 pacjentów (87,5%; 95% CI: 77,9%–97,1%) w odniesieniu do normalizacji aktywności LDH oraz 37 pacjentów (66,1%; 95% CI: 52,8%–79,4%) w odniesieniu do poprawy czynności nerek.

Mediana czasu, po którym uzyskano pełną odpowiedź na leczenie TMA, wynosiła 86 dni (od 7 do 1359 dni). Po rozpoczęciu leczenia rawulizumabem obserwowano szybki wzrost średniej liczby płytek krwi z $118,52 \times 10^9/l$ na początku badania do $243,54 \times 10^9/l$ w dniu 8., a wartość ta utrzymywała się powyżej $227 \times 10^9/l$ w czasie wszystkich kolejnych wizyt w początkowym okresie oceny (26 tygodni). Podobnie średnia wartość aktywności LDH zmniejszała się w porównaniu z wartością początkową w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia i utrzymywała przez cały początkowy okres oceny (26 tygodni).

Ponad dwie trzecie populacji pacjentów, u których na początku badania występowała przewlekła choroba nerek (PChN) w większości w stadium 4 lub 5, uzyskało poprawę o co najmniej 1 stadium PChN do dnia 743. badania. Poprawa czynności nerek mierzona wartościami eGFR utrzymywała się na stałym poziomie do końca badania. Stadium przewlekłej choroby nerek w dalszym ciągu ulegało poprawie u wielu pacjentów (19/30) po osiągnięciu pełnej odpowiedzi na leczenie TMA w 26-tygodniowym początkowym okresie oceny.

Spośród 27 pacjentów, którzy nie wymagali dializowania w momencie włączenia do badania, 19 pacjentów nie poddawano dializom przez cały okres badania, a u 8 pacjentów rozpoczęto dializy w czasie badania, po czym u 2 z tych pacjentów przerwano dializy w czasie badania. U jednego z pacjentów, u których przerwano dializy w okresie przedłużenia badania, następnie dializowanie wznowiono i kontynuowano do zakończenia badania.

Tabela 12. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności w 26-tygodniowym początkowym okresie oceny w badaniu ALXN1210-aHUS-311

Parametry	Badanie ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
Parametry hematologiczne w przebiegu TMA, dzień 183.	Obserwowana wartość (n = 48)	Zmiana względem wartości początkowej (n = 48)
Liczba płytek krwi (10 ⁹ /l)		
Średnia (SD)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Mediana	232,00	125,00
Aktywność LDH w surowicy (j.m./l)		
Średnia (SD)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Mediana	176,50	-310,75
Wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 20 g/l względem wartości początkowej z wynikiem potwierdzającym podczas początkowego okresu oceny		
n/m	40/56	
Odsetek (95% CI)*	0,714 (0,587; 0,842)	
Zmiana stadium PChN względem początku badania, dzień 183.		
Poprawa ^a		
n/m	32/47	
Odsetek (95% CI)*	0,681 (0,529; 0,809)	
Pogorszenie ^b		
n/m	2/13	
Odsetek (95% CI)*	0,154 (0,019; 0,454)	
eGFR (ml/min/1,73 m ²), dzień 183.	Obserwowana wartość (n = 48)	Zmiana względem wartości początkowej (n = 47)
Średnia (SD)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Mediana	40,00	29,00

Uwaga: n: liczba pacjentów z dostępnymi danymi do określonej oceny w czasie wizyty w dniu 183.; m: liczba pacjentów spełniających określone kryterium. Stadium PChN jest ustalane zgodnie z klasyfikacją stadiów przewlekłej choroby nerek według Amerykańskiej Narodowej Fundacji Nefrologicznej (ang. *National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage*). Stadium 5 uznaje się za najgorszą kategorię, a stadium 1 za najlepszą. Wartość początkową określa się na podstawie ostatniego dostępnego wyniku eGFR przed rozpoczęciem leczenia. Poprawa/pogorszenie: w porównaniu ze stadium PChN na początku badania. *Wartości 95-proc. przedziału ufności (95% CI) oparto na dokładnych granicach ufności według metody Cloppera-Pearsona. ^aZ wyłączeniem pacjentów z PChN w stadium 1 na początku badania, gdyż nie może u nich nastąpić poprawa. ^b Z wyłączeniem pacjentów w stadium 5 na początku badania, gdyż nie może u nich nastąpić pogorszenie.

Skróty: eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); TMA – mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*).

Analiza końcowa skuteczności w tym badaniu obejmująca wszystkich pacjentów leczonych rawulizumabem przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 130,36 tygodnia potwierdziła, że odpowiedzi na leczenie rawulizumabem zaobserwowane w pierwszym okresie oceny utrzymywały się przez cały czas trwania badania.

Uogólniona miastenia (gMG)

Badanie z udziałem dorosłych pacjentów z gMG

Skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu u dorosłych pacjentów z gMG oceniano w wielośrodkowym randomizowanym badaniu fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (ALXN1210-MG-306). Pacjenci biorący udział w tym badaniu mogli następnie przejść do otwartego przedłużenia badania, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali rawulizumab.

Pacjenci z gMG (z rozpoznaniem co najmniej od 6 miesięcy) z dodatnim testem serologicznym na przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR), klasyfikacją kliniczną wg MGFA (ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America*) klasy II do IV i innymi objawami stwierdzonymi na podstawie łącznej punktacji ≥ 6 w skali oceny czynności dnia codziennego w miastonii (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*, MG-ADL) zostali randomizowani do grupy otrzymującej rawulizumab (N = 86) lub do grupy placebo (N = 89). Pacjenci poddawani terapii immunosupresyjnej (kortykosteroidy, azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub takrolimus) mogli kontynuować leczenie przez cały czas trwania badania. Ponadto dozwolone było stosowanie leków ratunkowych (w tym wysokich dawek kortykosteroidu, zabiegów PE/PP lub IVIg), jeśli u pacjenta wystąpiło pogorszenie kliniczne zgodnie z określeniem w protokole badania.

Łącznie 162 (92,6%) pacjentów ukończyło 26-tygodniowy okres badania ALXN1210-MG-306 z randomizacją i kontrolą. Początkową charakterystykę pacjentów przedstawiono w Tabeli 13. Większość (97%) pacjentów włączonych do badania była leczona co najmniej jedną terapią immunomodulującą, w tym terapią immunosupresyjną, PE/PP lub IVIg w ciągu ostatnich dwóch lat przed włączeniem do badania.

Tabela 13. Charakterystyka początkowa w badaniu ALXN1210-MG-306

Parametr	Dane statystyczne	Placebo (N = 89)	Rawulizumab (N = 86)
Płeć mężczyźni kobiety	n (%)	44 (49,4) 45 (50,6)	42 (48,8) 44 (51,2)
Wiek (lata) w momencie otrzymania pierwszej dawki leku w badaniu	Średnia (SD) (min., maks.)	53,3 (16,05) (20; 82)	58,0 (13,82) (19; 79)
Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) w czasie włączenia do badania	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Czas trwania miastonii (MG) od rozpoznania (lata)	Średnia (SD) (min., maks.) Mediana	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
Początkowa punktacja w skali MG-ADL	Średnia (SD) (min., maks.) Mediana	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
Początkowa punktacja w ilościowej skali oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii (ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis</i>, QMG)	Średnia (SD) (min., maks.) Mediana	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
Początkowa klasyfikacja wg MGFA Klasa II (łagodne osłabienie) Klasa III (umiarkowane osłabienie) Klasa IV (ciężkie osłabienie)	n (%)	39 (44) 45 (51) 5 (6)	39 (45) 41 (48) 6 (7)
Wcześniejszy przypadek stosowania intubacji od czasu rozpoznania (klasa V wg MGFA)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Liczba pacjentów z przebyłym przełomem miastenicznym od czasu rozpoznania^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Liczba stabilnych terapii immunosupresyjnych^b w czasie włączenia do badania 0 1 ≥ 2	n (%)	8 (9,0) 34 (38,2) 47 (52,8)	10 (11,6) 40 (46,5) 36 (41,9)

^a Wcześniejsze informacje dotyczące przełomu miastenicznego zostały zebrane na podstawie wywiadu lekarskiego i zgodnie z protokołem badania klinicznego nie podlegały ocenie.

^b Terapie immunosupresyjne obejmują kortykosteroidy, azatioprynę, cyklofosfamid, cyklosporynę, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub takrolimus.

Skróty: maks. – maximum; min. – minimum; MG – miastenia; MG-ADL – Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (skala oceny czynności dnia codziennego w miastonii); MGFA – Myasthenia Gravis Foundation of

America (Amerykańska Fundacja Miastenii); QMG – Quantitative Myasthenia Gravis (ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastenii); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL od wizyty początkowej do 26. tygodnia.

Drugorzędowe punkty końcowe, również oceniające zmiany od wizyty początkowej do 26. tygodnia, obejmowały zmianę łącznej punktacji w ilościowej skali oceny nasilenia klinicznych objawów miastenii (QMG), odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 5 i 3 punkty w łącznej punktacji odpowiednio w skali QMG i skali MG-ADL, a także zmiany w ocenie jakości życia.

Rawulizumab wykazywał statystycznie istotną zmianę łącznej punktacji w skali MG-ADL w porównaniu do placebo. Wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14. Analiza pierwszorzędnego i drugorzędowego punktów końcowych

Punkty końcowe oceny skuteczności w 26. tygodniu	Placebo (N = 89) Średnia LS (SEM)	Rawulizumab (N = 86) Średnia LS (SEM)	Dane statystyczne do celów porównania	Efekt leczenia (95% CI)	Wartość p (z użyciem modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami)
Skala MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Różnica w zmianie względem wartości początkowej	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
Skala QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Różnica w zmianie względem wartości początkowej	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
Kwestionariusz MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Różnica w zmianie względem wartości początkowej	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Kwestionariusz Neuro-QoL-fatigue	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Różnica w zmianie względem wartości początkowej	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 ^a

^a Punkt końcowy nie był formalnie testowany pod względem istotności statystycznej; podano nominalną wartość p.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); LS – metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*); MG-ADL – Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (skala oceny czynności dnia codziennego w miastenii); MG-QoL15r – Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale (zrewidowany 15-punktowy kwestionariusz oceny jakości życia w miastenii); Neuro-QoL-fatigue – Neurological Quality of Life Fatigue (kwestionariusz oceny jakości życia w zakresie objawów neurologicznych – zmęczenie); QMG – Quantitative Myasthenia Gravis (ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastenii); SEM – standardowy błąd średniej (ang. *standard error of mean*).

W badaniu ALXN1210-MG-306 odpowiedź kliniczną u pacjenta według łącznej punktacji w skali MG-ADL definiowano jako poprawę o co najmniej 3 punkty. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 26. tygodniu wynosił 56,7% w grupie rawulizumabu w porównaniu z 34,1% w grupie placebo (nominalna wartość p = 0,0049). Odpowiedź kliniczną u pacjenta według łącznej punktacji w skali QMG definiowano jako co najmniej 5-punktową poprawę. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 26. tygodniu wynosił 30,0% w grupie rawulizumabu w porównaniu z 11,3% w grupie placebo (p = 0,0052).

Tabela 15 przedstawia ogólne dane dotyczące pacjentów z pogorszeniem stanu klinicznego i pacjentów wymagających leczenia ratunkowego w 26-tygodniowym okresie badania z randomizacją i grupą kontrolną.

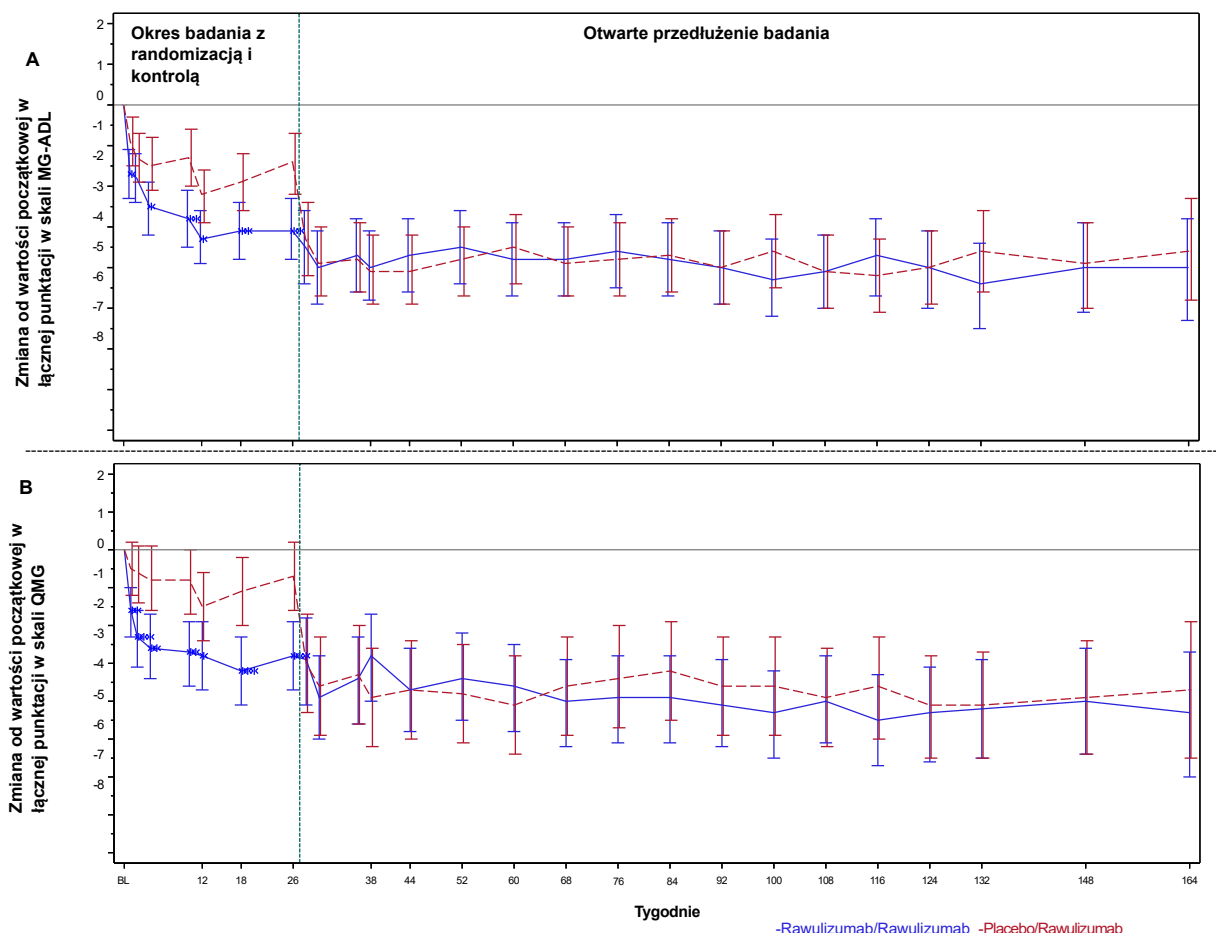
Tabela 15. Pogorszenie stanu klinicznego i leczenie ratunkowe

Zmienna	Dane statystyczne	Placebo (N = 89)	Rawulizumab (N = 86)
Łączna liczba pacjentów z pogorszeniem stanu klinicznego	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Łączna liczba pacjentów wymagających leczenia ratunkowego ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a Leczenie ratunkowe obejmowało wysokie dawki kortykosteroidu, wymianę osocza/plazmaferezę lub dożylny preparat immunoglobulin.

U pacjentów, którzy początkowo otrzymywali produkt leczniczy Ultomiris w okresie badania z randomizacją i grupą kontrolną oraz kontynuowali otrzymywanie produktu leczniczego Ultomiris przez okres do 164 tygodni otwartego przedłużenia badania, utrzymywał się efekt leczenia (Rycina 3). U pacjentów, którzy początkowo otrzymywali placebo w 26-tygodniowym okresie badania z randomizacją i grupą kontrolną i rozpoczęli leczenie produktem leczniczym Ultomiris w okresie otwartego przedłużenia, obserwowano szybką i trwałą odpowiedź na leczenie w przypadku wszystkich punktów końcowych, w tym MG-ADL i QMG (Rycina 3), przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej około 2 lata.

Rycina 3. Zmiana względem wartości początkowej w okresie badania z randomizacją i kontrolą w łącznej punktacji w skali MG-ADL (A) i w łącznej punktacji w skali QMG (B) do 164. tygodnia (średnia i 95% CI)



Uwaga: Dane liczbowe z okresu badania z randomizacją i grupą kontrolną oparte są na danych dotyczących 175 pacjentów. Dane liczbowe z okresu otwartego przedłużenia badania oparte są na danych dotyczących 161 pacjentów.

Skróty: CI – przedział ufności; MG-ADL – Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (skala oceny czynności dnia codziennego w miastonii); QMG – Quantitative Myasthenia Gravis (ilościowa skala oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii)

W otwartym przedłużeniu badania klinicyści mieli możliwość dostosowania terapii immunosupresyjnych. Na koniec okresu otwartego przedłużenia badania (mediana czasu trwania leczenia produktem leczniczym Ultomiris w okresie badania z randomizacją i grupą kontrolną oraz w okresie otwartego przedłużenia wynosiła 759 dni), 30,1% pacjentów zmniejszyło dobową dawkę kortykosteroidów, a 12,4% pacjentów zaprzestało leczenia kortykosteroidami. Najczęstszą przyczyną zmiany w odniesieniu do leczenia kortykosteroidami była poprawa objawów miastonii podczas leczenia rawulizumabem.

Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)

Badanie z udziałem dorosłych pacjentów z NMOSD

Skuteczność rawulizumabu u dorosłych pacjentów z NMOSD oraz dodatnim wynikiem testu serologicznego na występowanie przeciwciał anti-AQP4 oceniano w globalnym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym (ALXN1210-NMO-307).

Do badania ALXN1210-NMO-307 włączono 58 dorosłych pacjentów z NMOSD i dodatnim wynikiem testu serologicznego na występowanie przeciwciał anti-AQP4, obecnością w wywiadzie co

najmniej 1 rzutu choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed okresem przesiewowym i wynikiem w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) wynoszącym ≤ 7 . Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem terapii immunosupresyjnych (IST) nie było wymagane do zakwalifikowania do badania, a 53,4% pacjentów otrzymywało rawulizumab w monoterapii. Pacjenci poddawani terapii określonymi lekami immunosupresyjnymi (tj. kortykosteroidami, azatiopryną, mykofenolanem mofetylu lub takrolimusem) mogli kontynuować leczenie w kombinacji z rawulizumabem, pod warunkiem stosowania stabilnej dawki do Tygodnia 106. w ramach badania. Ponadto dozwolone było doraźne leczenie w przypadku wystąpienia rzutu choroby w trakcie badania (w tym z zastosowaniem wysokich dawek kortykosteroidów, PE/PP i IVIg).

Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 47,4 roku (zakres od 18 do 74 lat) i większość z nich stanowiły kobiety (90%). Średnia wieku w momencie pierwszego wystąpienia objawów NMOSD wynosiła 42,5 roku (zakres od 16 do 73 lat). Charakterystyka początkowa pacjentów przedstawiona jest w Tabeli 16.

Tabela 16. Historia choroby i charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu ALXN1210-NMO-307

Zmienna	Dane statystyczne	ALXN1210-NMO-307 Rawulizumab (N = 58)
Wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów klinicznych NMOSD (lata)	Średnia (SD)	5,2 (6,38)
	Mediana	2,0
	Min., maks.	0,19; 24,49
Historyczne wartości rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR) w ciągu 24 miesięcy poprzedzających badania przesiewowe	Średnia (SD)	1,87 (1,59)
	Mediana	1,44
	Min., maks.	0,5; 6,9
Początkowy wynik w skali HAI	Średnia (SD)	1,2 (1,42)
	Mediana	1,0
	Min., maks.	0, 7
Początkowy wynik w skali EDSS	Średnia (SD)	3,30 (1,58)
	Mediana	3,25
	Min., maks.	0,0; 7,0
Stosowanie rytuksymabu w przeszłości	n (%)	21 (36,2)
Liczba pacjentów otrzymujących wyłącznie stabilną dawkę kortykosteroidów w momencie włączenia do badania	n (%)	11 (19,0)
Liczba pacjentów nieotrzymujących IST w momencie włączenia do badania	n (%)	31 (53,4)

Skróty: ARR – roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *annualised relapse rate*); EDSS – rozszerzona skala niewydolności ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*); HAI – skala niewydolności ruchowej (ang. *Hauser Ambulation Index*); IST – leczenie immunosupresyjne (ang. *immunosuppressive therapy*); maks. – maksimum; min. – minimum; NMOSD – choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania ALXN1210-NMO-307 był czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby w czasie badania, potwierdzonego przez niezależną komisję. W trakcie badania nie zaobserwowano wystąpienia potwierdzonych przez komisję rzutów u pacjentów otrzymujących rawulizumab w głównym okresie leczenia. Wszyscy pacjenci leczeni rawulizumabem pozostali wolni od rzutów choroby w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 90,93 tygodnia. U pacjentów otrzymujących rawulizumab obserwowano podobny wynik pierwszorzędownego punktu końcowego, czyli długość czasu do wystąpienia rzutu, niezależnie od tego, czy stosowano jednocześnie IST.

W ostatecznej analizie skuteczności, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 170,29 tygodnia, przez cały okres badania nie zaobserwowano potwierdzonych rzutów choroby u pacjentów leczonych rawulizumabem. Odpowiedzi na leczenie rawulizumabem obserwowane podczas początkowego

okresu oceny utrzymywały się przez cały okres badania. Ponadto, podczas leczenia rawulizumabem, spośród 27 pacjentów początkowo leczonych immunosupresyjnie, u 17 (63%) zmniejszono lub przerwano co najmniej jedną terapię immunosupresyjną.

Rawulizumabu nie badano w doraźnym leczeniu rzutów u pacjentów z NMOSD.

Dzieci i młodzież

Napadowa nocna hemoglobinuria (PNH)

Badanie u dzieci i młodzieży z PNH (ALXN1210-PNH-304)

Badanie u dzieci i młodzieży (ALXN1210-PNH-304) jest wieloośrodkowym, otwartym badaniem fazy III, prowadzonym z udziałem pacjentów z PNH wcześniej leczonych ekulizumabem i nieleczonych w przeszłości inhibitorami układu dopełniacza. Według wyników oceny międzyokresowej łącznie 13 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z PNH ukończyło leczenie rawulizumabem podczas pierwszego okresu oceny (26 tygodni) w ramach badania ALXN1210-PNH-304. Pięciu z 13 pacjentów nigdy nie było leczonych inhibitorami układu dopełniacza, a 8 pacjentów otrzymywało leczenie ekulizumabem przed przystąpieniem do badania.

Większość pacjentów była w wieku od 12 do 17 lat podczas pierwszej infuzji (średnia: 14,4 roku), przy czym 2 pacjentów było w wieku poniżej 12 lat (11 lat i 9 lat). Osiem z 13 uczestników stanowiły pacjentki. Średnia masa ciała na początku badania wynosiła 56 kg i mieściła się w zakresie od 37 do 72 kg. Tabela 17 przedstawia historię choroby i początkową charakterystykę pacjentów z populacji dzieci i młodzieży włączonych do badania ALXN1210-PNH-304.

Tabela 17. Historia choroby i charakterystyka początkowa (populacja objęta pełną analizą)

Zmienna	Pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami układu dopełniacza (N = 5)	Pacjenci leczeni wcześniej ekulizumabem (N = 8)
Całkowity rozmiar klonu PNH w populacji erytrocytów (%) Mediana (min., maks.)	(N = 4) 40,05 (6,9; 68,1)	(N = 6) 71,15 (21,2; 85,4)
Całkowity rozmiar klonu PNH w populacji granulocytów (%) Mediana (min., maks.)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Liczba pacjentów, którym przetoczono koncentrat krwinek czerwonych (KKCz)/krew pełną w ciągu 12 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Liczba przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz)/krwi pełnej w ciągu 12 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki Łącznie Mediana (min., maks.)	10 5,0 (4; 6)	2 1,0 (1; 1)
Przetoczone jednostki KKCz/krwi pełnej w ciągu 12 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki Łącznie Mediana (min., maks.)	14 7,0 (3; 11)	2 2,0 (2; 2)
Pacjenci z dowolnymi zaburzeniami związanymi z PNH przed udzieleniem świadomej zgody, n (%)	5 (100)	8 (100)
Niedokrwistość	2 (40,0)	5 (62,5)
Krwiomocz lub hemoglobinuria	2 (40,0)	5 (62,5)
Niedokrwistość aplastyczna	3 (60,0)	1 (12,5)
Niewydolność nerek	2 (40,0)	2 (25,0)
Inne ^a	0	1 (12,5)
Aktywność LDH przed leczeniem (U/l) Mediana (min., maks.)	588,50 (444; 2269,7)	251,50 (140,5; 487)

^a Inne zaburzenia związane z PNH zgłaszano jako „zawały nerek i śledziony” oraz „liczne zmiany dotyczące procesu zatorowego”.

Uwaga: wartości wyrażone w procentach oparto na całkowitej liczbie pacjentów w każdej kohorcie.
Skróty: LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); maks. – maksimum; min. – minimum;
PNH – napadowa nocna hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*); KKCz – koncentrat
krwinek czerwonych.

W oparciu o masę ciała pacjenci otrzymywali dawkę nasycającą rawulizumabu w dniu 1., następnie dawkę podtrzymującą w dniu 15., a kolejne dawki co 8 tygodni w przypadku pacjentów o masie ciała ≥ 20 kg lub co 4 tygodnie w przypadku pacjentów o masie ciała < 20 kg. W przypadku pacjentów, którzy przystąpili do badania w trakcie leczenia ekulizumabem, dzień 1. leczenia w ramach badania zaplanowano na 2 tygodnie od podania ostatniej dawki ekulizumabu przez pacjenta.

Schemat dawkowania rawulizumabu oparty na masie ciała zapewniał natychmiastowe, całkowite i utrzymujące się zahamowanie końcowej fazy aktywacji dopełniacza w ciągu 26-tygodniowego początkowego okresu oceny, niezależnie od wcześniejszego leczenia ekulizumabem. Po rozpoczęciu leczenia rawulizumabem stężenia terapeutyczne rawulizumabu w surowicy w stanie stacjonarnym zostały osiągnięte natychmiast po podaniu pierwszej dawki i utrzymywały się przez cały 26-tygodniowy początkowy okres oceny w obu kohortach. W badaniu nie wystąpiły przełomowe zdarzenia hemolityczne i u żadnego z pacjentów po rozpoczęciu badania nie występowały stężenia wolnej postaci białka C5 powyżej 0,5 $\mu\text{g/ml}$.

Średnia procentowa zmiana aktywności LDH od wartości początkowych wynosiła -47,91% w 183. dniu w kohorcie pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza i utrzymywała się na stałym poziomie w kohorcie pacjentów leczonych wcześniej ekulizumabem podczas całego 26-tygodniowego początkowego okresu oceny. Odpowiednio 60% (3/5) pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza i 75% (6/8) pacjentów leczonych wcześniej ekulizumabem osiągnęło stabilizację stężenia hemoglobiny do tygodnia 26. Unikanie przetoczeń osiągnięto u 84,6% (11/13) pacjentów podczas całego 26-tygodniowego początkowego okresu oceny.

Międzyokresowe wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 18 poniżej.

Tabela 18. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badania z udziałem dzieci i młodzieży z PNH (ALXN1210-PNH-304) – 26-tygodniowy początkowy okres oceny

Punkt końcowy	Rawulizumab (wcześniej nieleczeni, N = 5)	Rawulizumab (zmiana leczenia, N = 8)
LDH- zmiana procentowa względem wartości początkowej Średnia (SD)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Unikanie przetoczeń Wartość procentowa (95% CI)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Stabilizacja stężenia hemoglobiny Wartość procentowa (95% CI)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Przełom hemolityczny (%)	0	0

Skróty: LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*)

Długoterminowe wyniki dotyczące skuteczności do końca badania przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 915 dni wykazały utrzymującą się odpowiedź na leczenie u dzieci i młodzieży z PNH.

Na podstawie danych z wyników oceny międzyokresowej skuteczność rawulizumabu u dzieci i młodzieży z PNH wydaje się podobna do skuteczności obserwowanej u dorosłych pacjentów z PNH.

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS)

Stosowanie produktu leczniczego Ultomiris u dzieci i młodzieży w leczeniu aHUS jest poparte dowodami z jednego badania klinicznego u dzieci i młodzieży (włączono do niego w sumie 31 pacjentów z udokumentowanym aHUS; w populacji objętej pełną analizą uwzględniono 28 pacjentów w wieku od 10 miesięcy do 17 lat).

Badanie u dzieci i młodzieży z aHUS (ALXN1210 aHUS 312)

Badanie u dzieci i młodzieży było 26-tygodniowym, wieloośrodkowym badaniem III fazy bez grupy kontrolnej prowadzonym u dzieci i młodzieży; pacjenci mogli wziąć udział w przedłużeniu badania trwającym do 4,5 roku.

Do badania włączono w sumie 24 wcześniej nieleczonych ekulizumabem pacjentów z udokumentowanym rozpoznaniem aHUS i stwierdzonym TMA, spośród których 20 włączono do populacji objętej pełną analizą. Kryteria kwalifikacji wyłączały pacjentów z objawami TMA z powodu niedoboru ADAMTS13 [dezintegrina i metaloproteinaza z motywem trombospondyny typu 1, białko 13 (ang. *disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*)], zespołu hemolityczno-mocznicowego związanego z toksyną Shiga wytwarzaną przez *Escherichia coli* (ang. *Shiga toxin Escherichia coli related haemolytic uremic syndrome, STEC-HUS*) oraz wrodzonej wady metabolizmu kobalaminy C. Czterem pacjentom podano 1 lub 2 dawki, lecz następnie przegrali oni leczenie i zostali wyłączeni z populacji objętej pełną analizą, ponieważ nie potwierdzono żeby spełniali kryteria kwalifikacji pod względem aHUS. Ogółem średnia masa ciała na początku badania wynosiła 21,2 kg; na początku badania większość pacjentów należała do kategorii wagowej od ≥ 10 do < 20 kg. U większości pacjentów (70,0%) na początku badania przed rozpoczęciem leczenia występowały pozanerkowe objawy przedmiotowe (ze strony układu sercowo-naczyniowego, płuc, ośrodkowego układu nerwowego, układu pokarmowego, skóry oraz mięśni szkieletowych) bądź objawy podmiotowe aHUS. Na początku badania u 35,0% (n = 7) pacjentów występowała PChN w stadium 5.

Do badania włączono w sumie 10 pacjentów z udokumentowanym rozpoznaniem aHUS i stwierdzonym TMA, którzy zmienili leczenie z ekulizumabu na rawulizumab. U pacjentów musiała występować odpowiedź kliniczna na ekulizumab przed włączeniem do badania (tj. aktywność LDH $\leq 1,5 \times$ GGN, liczba płytek krwi $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ i eGFR $> 30\text{ ml/min/1,73 m}^2$). W związku z tym nie ma informacji na temat stosowania rawulizumabu u pacjenta opornego na ekulizumab.

Tabela 19 przedstawia charakterystykę początkową dzieci i młodzieży włączonych do badania ALXN1210-aHUS-312.

Tabela 19. Dane demograficzne i charakterystyka początkowa w badaniu ALXN1210-aHUS-312

Parametr	Dane statystyczne	Rawulizumab (wcześniej nieleczeni, N = 20)	Rawulizumab (zmiana leczenia, N = 10)
Kategoria wieku w czasie pierwszej infuzji (lata)	n (%)		
od urodzenia do <2 lat		4 (20,0)	1 (10,0)
od 2 do <6 lat		9 (45,0)	1 (10,0)
od 6 do <12 lat		5 (25,0)	1 (10,0)
od 12 do <18 lat		2 (10,0)	7 (70,0)
Płeć	n (%)		
Mężczyźni		8 (40,0)	9 (90,0)
Rasa ^a	n (%)		
Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski		1 (5,0)	0 (0,0)
Azjatycka		5 (25,0)	4 (40,0)
Czarna lub Amerykanie afrykańskiego pochodzenia		3 (15,0)	1 (10,0)
Biała		11 (55,0)	5 (50,0)
Nieznana		1 (5,0)	0 (0,0)
Przeszczep w wywiadzie	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Liczba płytek krwi ($10^9/\text{l}$)	Mediana (min., maks.)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)

Stężenie hemoglobiny (g/l)	Mediana (min., maks.)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH (j.m./l)	Mediana (min., maks.)	1963,0 (772; 4985)	206,5 (138,5; 356)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Mediana (min., maks.)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136,5)
Wymagana dializa na początku badania	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Uwaga: Wartości procentowe oparto na całkowitej liczbie pacjentów.

^a Pacjenci mogą wybrać kilka ras.

Skróty: eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); maks. – maksimum; min. – minimum.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była pełna odpowiedź na leczenie TMA w 26-tygodniowym początkowym okresie oceny, którą stwierdzano na podstawie normalizacji parametrów hematologicznych (liczba płytek krwi $\geq 150 \times 10^9/l$ i aktywność LDH ≤ 246 j.m./l) oraz poprawy stężenia kreatyniny w surowicy o $\geq 25\%$ względem wartości początkowej u pacjentów wcześniej nieleczonych ekulizumabem. Pacjenci musieli spełnić wszystkie kryteria pełnej odpowiedzi na leczenie TMA w czasie 2 osobnych ocen wykonywanych w odstępie co najmniej 4 tygodni (28 dni) i w czasie ewentualnych pomiarów między tymi ocenami.

W 26-tygodniowym początkowym okresie oceny pełną odpowiedź na leczenie TMA obserwowano u 15 z 20 wcześniej nieleczonych pacjentów (75,0%), co przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 20. Analiza pełnej odpowiedzi na leczenie TMA i składowych pełnej odpowiedzi na leczenie TMA w 26-tygodniowym początkowym okresie oceny (badanie ALXN1210-aHUS-312)

	Ogółem	Osoby wykazujące odpowiedź	
		n	Odsetek (95% CI) ^a
Pełna odpowiedź na leczenie TMA	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
Składowe pełnej odpowiedzi na leczenie TMA			
Normalizacja liczby płytek krwi	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
Normalizacja aktywności LDH	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
Poprawa stężenia kreatyniny w surowicy o $\geq 25\%$ względem wartości początkowej	20	16	0,800 (0,563; 0,943)
Normalizacja parametrów hematologicznych	20	18	0,900 (0,683; 0,988)

^a Wartości 95% CI dla odsetka oparto na metodzie asymptotycznych gaussowskich przybliżeń z korektą względem ciągłości.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); TMA – mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*).

Mediana czasu, po którym obserwowano pełną odpowiedź na leczenie TMA w początkowym okresie oceny wynosiła 30 dni (od 15 do 99 dni). Wszyscy pacjenci, u których stwierdzono pełną odpowiedź na leczenie TMA, utrzymało ją przez cały początkowy okres oceny i obserwowano u nich ciągłą poprawę czynności nerek. Po rozpoczęciu leczenia rawulizumabem obserwowano szybki wzrost średniej liczby płytek krwi z $71,70 \times 10^9/l$ na początku badania do $302,41 \times 10^9/l$ w dniu 8., a wartość ta utrzymywała się powyżej $304 \times 10^9/l$ w czasie wszystkich kolejnych wizyt po dniu 22. w początkowym okresie oceny (26 tygodni).

Pełną odpowiedź na leczenie TMA zaobserwowano u trzech dodatkowych pacjentów w okresie przedłużenia (w dniu 295. w przypadku 2 pacjentów i w dniu 351. w przypadku 1 pacjenta), co oznacza, że pełną odpowiedź na leczenie TMA uzyskało 18 z 20 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (90%; 95% CI: 68,3%–98,8%) do końca badania. Odpowiedź w zakresie poszczególnych składowych wzrosła do 19 z 20 pacjentów (95,0%; 95% CI: 75,1%–99,9%) w odniesieniu do normalizacji liczby płytek krwi, do 19 z 20 pacjentów (95,0%; 95% CI: 75,1%–99,9%) w odniesieniu do normalizacji aktywności LDH oraz do 18 z 20 pacjentów (90,0%; 95% CI: 68,3%–98,8%) w odniesieniu do poprawy czynności nerek.

Wszystkich 7 pacjentów, u których konieczne było przeprowadzanie dializ w momencie włączenia do badania, mogło przerwać dializy; 6 z nich przerwało stosowanie dializ już przed dniem 36. U żadnego pacjenta nie rozpoczęto ani nie wznowiono dializ w czasie badania. Spośród 16 pacjentów, dla których dostępne były dane początkowe i dane z tygodnia 52. (dnia 351.), u 16 pacjentów nastąpiła poprawa pod względem stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w porównaniu ze stanem początkowym. U pacjentów, dla których dostępne były dane do końca badania, stadium PChN w dalszym ciągu ulegało poprawie lub nie zmieniał się. Poprawa czynności nerek mierzona wartościami eGFR utrzymywała się na stałym poziomie do końca badania. W Tabeli 21 zestawiono wyniki oceny drugorzędowych punktów końcowych w badaniu ALXN1210-aHUS-312.

Tabela 21. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności w 26-tygodniowym początkowym okresie oceny w badaniu ALXN1210-aHUS-312

Parametry	Badanie ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
Parametry hematologiczne w przebiegu TMA, dzień 183.	Obserwowana wartość (n = 17)	Zmiana względem wartości początkowej (n = 17)
Liczba płytek krwi (10 ⁹ /l)		
Średnia (SD)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Mediana	318,00	247,00
Aktywność LDH w surowicy (j.m./l)		
Średnia (SD)	262,41 (59,995)	-2044,13 (1328,059)
Mediana	247,00	-1851,50
Wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 20 g/l względem wartości początkowej z wynikiem potwierdzającym podczas początkowego okresu oceny		
n/m	17/20	
odsetek (95% CI)*	0,850 (0,621; 0,968)	
Zmiana stadium PChN względem początku badania, dzień 183.		
Poprawa ^a		
n/m	15/17	
Odsetek (95% CI)*	0,882 (0,636; 0,985)	
Pogorszenie ^b		
n/m	0/11	
Odsetek (95% CI)*	0,000 (0,000; 0,285)	
eGFR (ml/min/1,73 m ²), dzień 183.	Obserwowana wartość (n = 17)	Zmiana względem wartości początkowej (n = 17)
Średnia (SD)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Mediana	108,0	80,0

Uwaga: n: liczba pacjentów z dostępnymi danymi do określonej oceny w czasie wizyty w dniu 183.; m: liczba pacjentów spełniających określone kryterium. Stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) jest ustalane zgodnie z klasyfikacją stadiów przewlekłej choroby nerek według Amerykańskiej Narodowej Fundacji Nefrologicznej (ang. *National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage*). Stadium 1. uznaje się za najlepszą kategorię, a stadium 5 za najgorszą. Wartość początkową określa się na podstawie ostatniego dostępnego wyniku eGFR przed rozpoczęciem leczenia. Poprawa/pogorszenie: w porównaniu ze stadium PChN na początku badania.

* Wartości 95-proc. przedziału ufności (95% CI) oparto na dokładnych granicach ufności według metody Cloppera-Pearsona.

^a „Poprawa” nie obejmuje pacjentów w stadium 1. na początku badania, gdyż nie może u nich nastąpić poprawa.

^b „Pogorszenie” nie obejmuje pacjentów w stadium 5. na początku badania, gdyż nie może u nich nastąpić pogorszenie.

Skróty: eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); TMA – mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*).

U pacjentów wcześniej leczonych ekulizumabem zmiana leczenia na rawulizumab skutkowałą utrzymaniem kontroli choroby, na co wskazywały stabilne parametry hematologiczne i nerkowe przy braku widocznego wpływu na bezpieczeństwo stosowania.

Skuteczność rawulizumabu w leczeniu aHUS wydaje się podobna u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych pacjentów. Analiza końcowa skuteczności w tym badaniu obejmująca wszystkich pacjentów z populacji dzieci i młodzieży leczonych rawulizumabem przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 130,60 tygodnia potwierdziła, że odpowiedzi na leczenie rawulizumabem zaobserwowane w pierwszym okresie oceny utrzymywały się przez cały czas trwania badania.

Uogólniona miastenia (gMG)

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ultomiris w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu miastonii. Informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ultomiris w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu NMOSD. Informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Jako że droga podania rawulizumabu to infuzja dożylna, a postać farmaceutyczna produktu to roztwór, uważa się, że dostępność biologiczna dawki wynosi 100%. Oczekiwany czas do maksymalnego obserwowanego stężenia (t_{max}) zbiega się z końcem infuzji (ang. *end of infusion*, EOI) lub jest nieco dłuższy od czasu trwania infuzji. Terapeutyczne stężenia leku w stanie stacjonarnym osiąga się po podaniu pierwszej dawki.

Dystrybucja

Średnią (odchylenie standardowe [ang. *standard deviation*, SD]) centralną objętość dystrybucji i objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z PNH lub aHUS oraz u dorosłych pacjentów z gMG lub NMOSD przedstawiono w Tabeli 22.

Metabolizm i eliminacja

Jako że przeciwciało monoklonalne rawulizumab jest immunoglobuliną gamma (IgG), oczekuje się, że związek ten jest metabolizowany w taki sam sposób, jak wszystkie endogenne cząsteczki IgG (ulega degradacji do niewielkich peptydów i aminokwasów w szlakach katabolicznych) i podlega podobnemu procesowi eliminacji. Rawulizumab zawiera jedynie naturalnie występujące aminokwasy i nie ma znanych czynnych metabolitów. Średnie (SD) wartości okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji i klirensu rawulizumabu u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z PNH, pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z aHUS oraz dorosłych pacjentów z gMG lub NMOSD przedstawiono w Tabeli 22.

Tabela 22. Szacowana centralna objętość dystrybucji oraz parametry dystrybucji, metabolizmu i eliminacji po podaniu rawulizumabu

	Dorośli oraz dzieci i młodzież z PNH	Dorośli oraz dzieci i młodzież z aHUS	Dorośli pacjenci z gMG	Dorośli pacjenci z NMOSD
Szacowana centralna objętość dystrybucji (litry) Średnia (SD)	Dorośli: 3,44 (0,66) Dzieci i młodzież: 2,87 (0,60)	Dorośli: 3,25 (0,61) Dzieci i młodzież: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (litry)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)

Średnia (SD)				
Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji (dni) Średnia (SD)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Klirens (litry/dzień) Średnia (SD)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Skróty: aHUS – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *atypical haemolytic uremic syndrome*); gMG – uogólniona miastenia (ang. *generalised myasthenia gravis*); NMOSD – choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*); PNH – napadowa nocna hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Liniowość lub nieliniowość

W badanych zakresach dawek i schematach rawulizumab charakteryzował się farmakokinetyką proporcjonalną do dawki i liniową w czasie.

Szczególne grupy pacjentów

Masa ciała

Masa ciała jest istotną zmienną towarzyszącą u pacjentów z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD — u pacjentów o większej masie ciała obserwuje się niższą ekspozycję. Proponowane dawkowanie w oparciu o masę ciała przedstawiono w punkcie 4.2, w Tabeli 1, w Tabeli 3 i w Tabeli 4.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań wpływu płci, rasy, wieku (pacjenci w podeszłym wieku) bądź zaburzeń czynności wątroby lub nerek na farmakokinetykę rawulizumabu. W populacyjnej ocenie farmakokinetyki nie stwierdzono jednak wpływu płci, wieku, rasy ani czynności wątroby lub nerek na farmakokinetykę rawulizumabu u badanych zdrowych ochotników ani u pacjentów z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD. Dlatego nie uważa się, by konieczne było dostosowywanie dawki.

Farmakokinetykę rawulizumabu badano u pacjentów z aHUS z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek, w tym u pacjentów dializowanych. Nie zaobserwowano żadnych różnic w wartościach parametrów farmakokinetycznych w tych podgrupach pacjentów, w tym wśród pacjentów z białkomoczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję na zwierzętach z zastosowaniem rawulizumabu, lecz przeprowadzono badania na myszach z zastosowaniem zastępczego mysiego przeciwciała o właściwościach inhibitora układu dopełniacza – cząsteczki BB5.1. W badaniach na myszach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję z zastosowaniem zastępczej mysiej cząsteczki nie zaobserwowano wyraźnego wpływu związanego z leczeniem ani działań niepożądanych. Gdy doszło do narażenia na przeciwciało ciężarnych samic w okresie organogenezy, zaobserwowano dwa przypadki dysplazji siatkówki i jeden przypadek przepukliny pępkowej w grupie 230 młodych urodzonych przez matki narażone na dawki przeciwciała większe niż stosowane u ludzi (ok. 4-krotnie przekraczające maksymalną dawkę rawulizumabu zalecaną u ludzi w przeliczeniu na masę ciała), jednakże w wyniku narażenia nie zwiększyła się częstość poronień ani śmierci młodych.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach mających na celu ocenę potencjału genotoksycznego i rakotwórczości rawulizumabu.

Dane niekliniczne, wynikające z prowadzonych na myszach badań nieklinicznych z zastosowaniem zastępczej mysiej cząsteczki BB5.1, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu fosforan dwuzasadowy siedmiowodny (E 339)
Sodu fosforan jednozasadowy jednowodny (E 339)
Polisorbat 80 (E 433)
Arginina
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Do rozcieńczania roztworu należy używać jako rozcieńczalnika wyłącznie roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Po rozcieńczeniu produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Wykazano jednak, że rozcieńczony produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres do 24 godzin w temperaturze 2°C–8°C oraz do 4 godzin w temperaturze pokojowej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkość opakowania: jedna fiołka.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

3 ml jałowego koncentratu w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem i kapslem.

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

11 ml jałowego koncentratu w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem i kapslem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiołka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Produkt leczniczy należy rozcieńczyć do końcowego stężenia 50 mg/ml.

Konieczne jest stosowanie techniki aseptycznej.

Produkt leczniczy Ultomiris koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy przygotować w następujący sposób:

1. Liczbę fiolek do rozcieńczenia określa się w oparciu o masę ciała danego pacjenta i przepisaną mu dawkę, patrz punkt 4.2.
2. Przed rozcieńczeniem należy sprawdzić wzrokowo roztwór w fiolkach. Nie powinien on zawierać cząstek stałych ani śladów wytrącania się osadu. Nie używać produktu w przypadku widocznych cząstek stałych lub śladów wytrącania się osadu.
3. Należy pobrać obliczoną objętość produktu leczniczego z odpowiedniej liczby fiolek i rozcieńczyć w worku infuzyjnym z zastosowaniem roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) jako rozcieńczalnika. Należy stosować się do poniższych tabel referencyjnych dotyczących dawkowania. Produkt należy delikatnie wymieszać. Nie należy go wstrząsać.
4. Po rozcieńczeniu końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 50 mg/ml.
5. Uzyskany roztwór należy podać natychmiast po przygotowaniu, chyba że przechowuje się go w temperaturze 2°C–8°C. W przypadku przechowywania rozcieńczonego roztworu w temperaturze 2°C–8°C należy przed podaniem pozostawić go do ogrzania w temperaturze pokojowej. Nie należy podawać produktu leczniczego we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu (bolus). Minimalny czas trwania infuzji należy określić na podstawie Tabeli 5. i Tabeli 6. Infuzję należy podawać przez filtr o średnicy porów 0,2 µm. Po podaniu produktu leczniczego Ultomiris należy przepłukać całą linię 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań zgodnym z USP.
6. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast po rozcieńczeniu, czas przechowywania nie może przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C–8°C lub 4 godzin w temperaturze pokojowej, z uwzględnieniem spodziewanego czasu podawania infuzji.

Tabela 23. Tabela referencyjna dotycząca podawania dawki nasycającej produktu leczniczego Ultomiris

Zakres masy ciała (kg) ^a	Dawka nasycająca (mg)	Objętość produktu leczniczego Ultomiris (ml)	Objętość rozcieńczalnika NaCl ^b (ml)	Objętość całkowita (ml)
od ≥10 do <20 ^c	600	6	6	12
od ≥20 do <30 ^c	900	9	9	18
od ≥30 do <40 ^c	1200	12	12	24
od ≥40 do <60	2400	24	24	48
od ≥60 do <100	2700	27	27	54
≥100	3000	30	30	60

^a Masa ciała w czasie leczenia.

^b Produkt leczniczy Ultomiris należy rozcieńczać wyłącznie roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

^c Wyłącznie dla wskazań PNH i aHUS.

Tabela 24. Tabela referencyjna dotycząca podawania dawki podtrzymującej produktu leczniczego Ultomiris

Zakres masy ciała (kg) ^a	Dawka podtrzymująca (mg)	Objętość produktu leczniczego Ultomiris (ml)	Objętość rozcieńczalnika NaCl ^b (ml)	Objętość całkowita (ml)
od ≥10 do <20 ^c	600	6	6	12
od ≥20 do <30 ^c	2100	21	21	42
od ≥30 do <40 ^c	2700	27	27	54
od ≥40 do <60	3000	30	30	60
od ≥60 do <100	3300	33	33	66
≥100	3600	36	36	72

^a Masa ciała w czasie leczenia.

^b Produkt leczniczy Ultomiris należy rozcieńczać wyłącznie roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

^c Wyłącznie dla wskazań PNH i aHUS.

Tabela 25. Tabela referencyjna dotycząca podawania dawki uzupełniającej produktu leczniczego Ultomiris

Zakres masy ciała (kg) ^a	Dawka uzupełniająca (mg)	Objętość produktu leczniczego Ultomiris (ml)	Objętość rozcieńczalnika NaCl ^b (ml)	Objętość całkowita (ml)
od ≥ 40 do < 60	600	6	6	12
	1200	12	12	24
	1500	15	15	30
od ≥ 60 do < 100	600	6	6	12
	1500	15	15	30
	1800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1500	15	15	30
	1800	18	18	36

^a Masa ciała w czasie leczenia.

^b Produkt leczniczy Ultomiris należy rozcieńczać wyłącznie roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lipca 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25 czerwca 2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.