COMUNICATO STAMPA

MALATTIE RARE: ravulizumab ottiene l'autorizzazione all'immissione in commercio della Commissione Europea per il trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN)

Ravulizumab è il primo inibitore del sistema del complemento a lunga durata d'azione approvato per l'EPN che, grazie alla somministrazione ogni due mesi, riduce l'impatto del trattamento sui pazienti.

Ravulizumab ha il potenziale per diventare il nuovo standard di cura sia per pazienti naïve agli inibitori del complemento che per quelli già trattati con eculizumab.

MILANO, 12 Luglio 2019 - Alexion Pharma Italy annuncia l'approvazione della Commissione Europea per ravulizumab, primo e unico inibitore a lunga durata d'azione della proteina C5 del complemento somministrato ogni otto settimane, per il trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN), con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di elevata attività della malattia, nonché di pazienti adulti clinicamente stabili dopo il trattamento con eculizumab per almeno gli ultimi sei mesi.[1]

L'EPN è una malattia grave e ultra rara che, se non trattata, può causare diversi sintomi e complicanze debilitanti, tra cui la trombosi, un disturbo che si manifesta quando all'interno di un vaso sanguigno si forma un coagulo di sangue che rallenta o ostruisce il flusso del sangue. Eventi trombotici gravi possono insorgere ovunque nell'organismo e determinare danno d'organo, ictus, infarto cardiaco e potenzialmente morte prematura.[2-9]

"*Oltre 10 anni dopo l'approvazione di eculizumab, ravulizumab ha significativamente dimostrato una equivalenza in termini di efficacia e sicurezza del trattamento in pazienti affetti da EPN, accompagnata da un chiaro miglioramento nella frequenza delle somministrazioni, ogni 8 settimane.* – dichiara la professoressa **Wilma Barcellini, Responsabile UOS Fisiopatologia delle Anemie presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano** - *L'estensione dell'intervallo terapeutico, senza compromettere in alcun modo sicurezza ed efficacia, consente un monitoraggio clinico ottimale della malattia soprattutto per i pazienti giovani e affetti da EPN da molti anni. Questo comporta un risparmio di tempo dedicato alla cura di una malattia cronica con vantaggi lavorativi, familiari, sociali per pazienti prima vincolati alla somministrazione bisettimanale".*

L'EPN può colpire uomini e donne di ogni estrazione, razza ed età senza dare avvisaglie, con un'età media di insorgenza all'inizio dei 30 anni.[3,10] Spesso la malattia non viene riconosciuta, con ritardi nella diagnosi che vanno da uno a oltre cinque anni.[11]

"*Vogliamo migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da gravi malattie rare e delle loro famiglie, permettendo loro di tenere sotto controllo più facilmente una patologia ultra-rara come l'EPN.* – afferma **Anna Chiara Rossi, General Manager di Alexion Pharma Italy** – *L'innovazione è il cuore del nostro impegno e siamo lieti di mettere ravulizumab a disposizione dei pazienti affetti da EPN, con la convinzione che possa diventare un nuovo standard di cura. Ravulizumab ha dimostrato, infatti, un'inibizione immediata e completa della proteina C5, mantenuta costante durante le otto settimane di intervallo di somministrazione, riducendo la frequenza degli accessi in ospedale con sole 6 o 7 infusioni annue, rispetto alle 26 con eculizumab*".

L'approvazione della Commissione Europea si basa sui risultati completi di due studi di Fase 3, recentemente pubblicati sulla rivista *Blood*, che rappresentano il più vasto programma di Fase 3 mai condotto sulla EPN.[1,12,13] In questi studi, che hanno incluso oltre 440 pazienti mai trattati prima con un inibitore del complemento[14] o con malattia stabile in trattamento con eculizumab,[15] l'efficacia di ravulizumab somministrato ogni otto settimane è risultata non-inferiore all'efficacia di eculizumab somministrato ogni due settimane per tutti gli 11 endpoint primari e secondari. Il profilo di sicurezza di ravulizumab è risultato comparabile a quello di eculizumab. Analisi aggiuntive hanno dimostrato che

ravulizumab fornisce un'inibizione completa e immediata della proteina C5, che si mantiene per le otto settimane che intercorrono tra le somministrazioni,[14] e che elimina la riattivazione dell'emolisi associata a un'inibizione incompleta della proteina C5.[15] Ad oggi, l'intero programma di sviluppo clinico per ravulizumab nell'EPN è rappresentativo di oltre 800 pazienti/anno di esperienza.

L'agenzia statunitense del farmaco (Food and Drug Administration - FDA) ha approvato ravulizumab per pazienti adulti con EPN il 21 dicembre 2018. Il Ministero della Salute, del Lavoro e del Welfare giapponese (MHLW) ha approvato ravulizumab come trattamento per adulti con EPN il 18 giugno 2019.

Informazioni sull'emoglobinuria parossistica notturna (EPN)

L'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) è una malattia ematologica cronica ultra rara, progressiva, debilitante e potenzialmente fatale, caratterizzata da emolisi (distruzione dei globuli rossi) mediata da un'attivazione incontrollata del sistema complemento, un componente del sistema immunitario dell'organismo.[4,5,16] Può colpire uomini e donne di ogni estrazione, razza ed età senza dare avvisaglie, con un'età media di insorgenza all'inizio dei 30 anni.[4,10] Spesso l'EPN non viene riconosciuta, con ritardi nella diagnosi che vanno da uno a oltre cinque anni.[11] I pazienti con EPN possono presentare diversi segni e sintomi, come astenia, difficoltà di deglutizione, respiro corto, dolore addominale, disfunzione erettile, urine scure e anemia.[6-9,12,13] La conseguenza più devastante dell'emolisi cronica è la trombosi, che può manifestarsi in qualunque vaso sanguigno dell'organismo, danneggiare organi vitali e causare morte prematura.[17] Il primo evento trombotico può essere fatale.[4,17,18] Nonostante lo storico utilizzo di terapie di supporto, tra cui trasfusioni e terapie anticoagulanti, dal 20 al 35% dei pazienti con EPN muore entro 5-10 anni dalla diagnosi.[19,20] I pazienti con determinati tipi di anemia emolitica, disturbi del midollo osseo e trombosi venosa o arteriosa inspiegata sono a rischio aumentato di EPN.[11,21-25]

Informazioni su ravulizumab

Ravulizumab è il primo e unico inibitore della proteina C5 a lunga durata d'azione somministrato ogni otto settimane. È approvato nell'Unione Europea per il trattamento di pazienti adulti affetti da EPN con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di elevata attività di malattia, nonché per pazienti adulti clinicamente stabili dopo il trattamento con eculizumab per almeno i sei mesi precedenti. Ravulizumab è approvato negli Stati Uniti e in Giappone come trattamento per adulti con EPN. Ravulizumab agisce bloccando l'attivazione della proteina C5 nella cascata terminale del complemento, una parte del sistema immunitario dell'organismo. Se attivata in modo incontrollato, la cascata terminale del complemento svolge un ruolo in gravi malattie ultra rare come la EPN. Negli studi clinici di Fase 3, in pazienti con EPN naïve agli inibitori del complemento[14] e pazienti con EPN stabile in trattamento con eculizumab[15], il trattamento con ravulizumab per via endovenosa ogni otto settimane ha dimostrato non-inferiorità rispetto al trattamento endovenoso con eculizumab ogni due settimane per tutti gli 11 endpoint.

Ravulizumab ha ottenuto la designazione di farmaco orfano (ODD) per il trattamento di pazienti con EPN negli Stati Uniti e in Giappone.

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego europee per ravulizumab

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

sufficiente a prevenire l'infezione meningococcica. Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici. Casi di infezione/sepsi meningococcica gravi sono stati segnalati in pazienti trattati con ravulizumab. Casi di infezione/sepsi meningococcica gravi o fatali sono stati segnalati in pazienti trattati con altri inibitori del complemento terminale. Tutti i pazienti devono essere monitorati per rilevare segni precoci di infezione e sepsi meningococcica, valutati immediatamente in caso di sospetta infezione e trattati con antibiotici appropriati. I pazienti devono essere informati di questi segni e sintomi e della necessità di consultare immediatamente il medico. I medici devono fornire ai pazienti un opuscolo informativo e una scheda di sicurezza. La vaccinazione può attivare ulteriormente il complemento. Di conseguenza, i pazienti con malattie complemento-mediate, inclusa l'EPN, possono manifestare un aumento dei segni e sintomi della malattia sottostante, quali emolisi. Pertanto, i pazienti devono essere attentamente monitorati in relazione ai sintomi della malattia dopo la vaccinazione raccomandata. La terapia con ravulizumab deve essere somministrata con cautela in pazienti con infezioni sistemiche in fase attiva. Ravulizumab blocca l'attivazione del complemento terminale; pertanto, i pazienti possono manifestare una maggiore suscettibilità alle infezioni causate da batteri della specie *Neisseria* e da batteri capsulati. Infezioni gravi da batteri della specie *Neisseria* (diversi da *Neisseria meningitidis*), incluse infezioni gonococciche disseminate, sono state segnalate in pazienti trattati con altri inibitori del complemento terminale.
Ai pazienti devono essere fornite le informazioni presenti nel foglio illustrativo, al fine di sensibilizzarli in merito alle potenziali infezioni gravi e ai relativi segni e sintomi. I medici devono fornire consulenza ai pazienti in merito alla prevenzione della gonorrea. La somministrazione di ravulizumab può provocare reazioni legate all'infusione. Negli studi clinici, alcuni pazienti affetti da EPN hanno manifestato reazioni legate all'infusione di lieve gravità e transitorie (ad es. dolore dorso-lombare e riduzione della pressione arteriosa). In caso di reazione legata all'infusione, l'infusione di ravulizumab deve essere interrotta e devono essere istituite adeguate misure di supporto se compaiono segni di instabilità cardiovascolare o compromissione respiratoria.
Se i pazienti affetti da EPN sospendono il trattamento con ravulizumab, devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di emolisi intravascolare grave, identificata da livelli di LDH (lattato deidrogenasi) elevati accompagnati da un'improvvisa riduzione delle dimensioni del clone EPN o dell'emoglobina, oppure dalla ricomparsa di sintomi quali stanchezza, emoglobinuria, dolore addominale, respiro affannoso (dispnea), evento avverso vascolare importante (inclusa trombosi), disfagia o disfunzione erettile. I pazienti che interrompono il trattamento con ravulizumab devono essere monitorati per almeno 16 settimane al fine di rilevare emolisi e altre reazioni. Se compaiono segni e sintomi di emolisi dopo l'interruzione, inclusi elevati livelli di LDH, considerare la ripresa del trattamento con ravulizumab.
In caso di gravidanza, non sono noti gli effetti del medicinale sul nascituro. Ravulizumab non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o si sta pianificando una gravidanza, o si sta allattando con latte materno, chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Informazioni su eculizumab

Eculizumab è un inibitore del complemento first-in-class, che agisce bloccando l'attivazione della proteina C5 nella porzione terminale della cascata del complemento, una parte del sistema immunitario. Se attivata in modo incontrollato, la cascata terminale del complemento svolge un ruolo in gravi malattie rare e ultra rare.
Eculizumab è approvato negli Stati Uniti, nell'Unione Europea, in Giappone e in altri paesi come trattamento per pazienti adulti con EPN e per pazienti adulti e pediatrici con SEUa.
Eculizumab ha ottenuto la designazione di farmaco orfano (ODD) per il trattamento di pazienti con EPN negli Stati Uniti, nell'Unione Europea, in Giappone e in molti altri paesi, per il trattamento di pazienti con SEUa negli Stati Uniti, nell'Unione Europea e in molti altri paesi. Alexion ed eculizumab hanno ricevuto alcune delle più alte onorificenze dell'industria farmaceutica per l'innovazione medica nell'inibizione del complemento: il *Prix Galien* in USA (2008, Best Biotechnology Product) e Francia (2009, Rare Disease Treatment).

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego europee per eculizumab

Eculizumab è una molecola che agisce sul sistema immunitario e può ridurne la capacità di combattere le infezioni. Per il suo meccanismo d'azione, eculizumab determina un aumento della suscettibilità del paziente all'infezione meningococcica (*Neisseria meningitidis*). Non si può escludere un'infezione meningococcica dovuta a qualsiasi sierogruppo. Per ridurre il rischio di infezione, tutti i pazienti devono essere vaccinati almeno 2 settimane prima del

trattamento con eculizumab, a meno che il rischio di ritardare la terapia con eculizumab non sia maggiore dei rischi di contrarre un'infezione meningococcica. I pazienti che iniziano il trattamento con eculizumab prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino contro il meningococco devono essere sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata fino a 2 settimane dopo la vaccinazione. Si raccomandano i vaccini contro i sierogruppi A, C, Y, W135 e B, dove disponibili, per prevenire i sierogruppi meningococcici patogeni più comuni. I pazienti devono ricevere la vaccinazione conformemente alle linee guida mediche vigenti sull'impiego dei vaccini. La vaccinazione può ulteriormente attivare il complemento. Di conseguenza, i pazienti con malattie complemento mediate, possono manifestare un aumento dei segni e sintomi della malattia di base. Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati attentamente in relazione ai sintomi della malattia dopo aver effettuato la vaccinazione raccomandata. La vaccinazione può non essere sufficiente a prevenire l'infezione meningococcica. Si devono tenere in considerazione le indicazioni ufficiali sull'uso appropriato di agenti antibatterici. Sono stati segnalati casi gravi o fatali di infezione meningococcica in pazienti trattati con eculizumab. La sepsi è una manifestazione comune delle infezioni meningococciche nei pazienti trattati con eculizumab. Tutti i pazienti devono essere controllati per verificare la comparsa dei segni precoci dell'infezione meningococcica, valutati immediatamente se si sospetta l'infezione e trattati con antibiotici appropriati se necessario. I pazienti vanno informati di questi segni e sintomi nonché delle misure da intraprendere per consultare immediatamente il medico. I medici devono discutere con i pazienti dei benefici e dei rischi della terapia con eculizumab e fornire ai pazienti l'opuscolo informativo e la scheda di sicurezza del paziente.
Per il meccanismo d'azione del medicinale, la terapia con eculizumab deve essere somministrata con cautela in pazienti con infezioni sistemiche in fase attiva. I pazienti possono manifestare una aumentata suscettibilità alle infezioni, in particolare dovute a *Neisseria* e batteri capsulati. Sono state segnalate gravi infezioni dovute alle specie di *Neisseria* (diverse da *Neisseria meningitidis*), comprese le infezioni gonococciche disseminate. Ai pazienti devono essere fornite le informazioni presenti nel Foglio Illustrativo per aumentare la consapevolezza delle infezioni potenzialmente gravi e dei relativi segni e sintomi. I medici devono fornire consulenza ai pazienti in merito alla prevenzione della gonorrea. La somministrazione di eculizumab può causare reazioni infusionali o reazioni immunitarie che potrebbero indurre reazioni allergiche o da ipersensibilità (compresa l'anafilassi), benché non si siano osservate differenze rispetto ai disturbi immunologici entro 48 ore dalla somministrazione tra i pazienti trattati con eculizumab o con placebo, negli studi condotti con eculizumab. I pazienti di età inferiore ai 18 anni devono essere vaccinati contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e da pneumococco e devono rispettare rigorosamente le raccomandazioni nazionali di vaccinazione per ciascuna fascia di età.
Si raccomanda un'analisi rischio/beneficio individuale prima di iniziare e durante il trattamento con eculizumab in donne in gravidanza. Qualora si consideri necessario tale trattamento durante la gravidanza, si raccomanda un attento monitoraggio materno e fetale secondo le linee guida locali. Non si prevedono effetti di eculizumab su neonati/lattanti dal momento che i limitati dati disponibili suggeriscono che eculizumab non è escreto nel latte materno. Tuttavia, a causa della limitatezza dei dati disponibili, i benefici dell'allattamento con latte materno per la salute e per lo sviluppo devono essere considerati unitamente alla necessità clinica di eculizumab per la madre e ai potenziali effetti avversi sul lattante causati da eculizumab o dalle condizioni cliniche materne di base.

Per ulteriori informazioni visitare il sito: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris

Informazioni su Alexion

Alexion è un'azienda biofarmaceutica internazionale specializzata nel supporto a pazienti e famiglie colpiti da malattie rare, impegnata in ricerca, sviluppo e immissione in commercio di terapie in grado di cambiare la vita dei pazienti. In qualità di leader globale, da oltre 20 anni, nella ricerca sulla biologia e l'inibizione del complemento, Alexion ha sviluppato e distribuisce due inibitori del complemento approvati per il trattamento di pazienti con emoglobinuria parossistica notturna (EPN), nonché il primo e unico inibitore del complemento approvato per il trattamento della sindrome emolitico-uremica atipica (SEUa), della *miastenia gravis* generalizzata (MGg) positiva agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) e del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD). Alexion offre inoltre due terapie enzimatiche sostitutive altamente innovative per pazienti affetti da ipofosfatasia (HPP) e deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL-D), due disturbi metabolici ultra rari e potenzialmente fatali. Inoltre, l'azienda sta attualmente lavorando su diverse terapie sia

in fase avanzata di sviluppo, come un secondo inibitore del complemento, un agente legante il rame per la malattia di Wilson e un anticorpo anti-recettore Fc neonatale (FcRn) per malattie rare mediate dalle immunoglobuline G (IgG), sia in fase iniziale, come una terapia per l'amiloidosi da catene leggere (AL) e una seconda terapia anti-FcRn. Alexion concentra le sue attività di ricerca su molecole innovative e nuovi target nella cascata del complemento e focalizza le sue attività di sviluppo sulle aree terapeutiche centrali dell'ematologia, della nefrologia, della neurologia e dei disturbi metabolici. La rivista *Forbes* ha inserito Alexion nella classifica delle aziende più innovative al mondo per sette anni consecutivi. L'azienda, al servizio dei pazienti in oltre 50 paesi, ha i suoi headquarters nell'Innovation District di Boston, Massachusetts, e sedi in tutto il mondo.

Questo comunicato stampa e maggiori informazioni su Alexion sono disponibili su: www.alexion.com.

Contatti:

Alexion

Lauren Cettier, Senior Director International Communications

Ufficio Stampa

Dania Copertino, dania.copertino@mccannhealth.it, 348 2986209

Edoardo Carra, edoardo.carra@mccannhealth.it

Riferimenti bibliografici

1. ULTOMIRIS Summary of Product Characteristics. Alexion Pharmaceuticals.
2. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Br J Haematol. 2007 May;137(3):181-92.
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. N Engl J Med. 1995 Nov 9;333(19):1253-8.
4. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Haematologica. 2014; 99:922-929.
5. Brodsky RA. Blood Rev. 2008; 22:65-74.
6. Weitz I, Meyers G, Lamy T, et al. Intern Med J. 2013; 43:298-307.
7. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. Int J Hematol. 2013; 97:749-757.
8. Dacie JV, Lewis SM. Ser Haemat. 1972; 5:3-23.
9. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. Medicine (Baltimore) 2004 May;83(3):193-207.
10. Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. Lancet. 1996; 348:573-577.
11. Shammo JM, Mitchell RL, Ogborn K et al. Blood. 2015; 126:3264.
12. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Lee LWL et al. Blood. December 3, 2018; doi: 10.1182/blood-2018-09-876136.
13. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al. Blood. December 3, 2018; doi: 10.1182/blood-2018-09-876805.
14. Peffault de Latour R, Brodsky RA, Ortiz S et al. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, San Diego, December 2, 2018; Session 101:2330.
15. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST et al. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, San Diego, December 3, 2018; Session 101:626.
16. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Blood. 2005 Dec;106(12):3699-3709.
17. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. Blood. 2007 Dec;110(12):4123-8.
18. Hillmen P, Elebute MO, Kelly R, et al. Blood. 2007;110: Abstract 3678.
19. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Br J Haematol. 2013; 162:62-73.
20. Loschi M, Porcher R, Barraco F, et al. Am J Hematol. 2016; 91:366-370.
21. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al. Cytometry B Clin Cytom. 2010;78B:211-230.
22. Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. Eur J Intern Med. 2010; 21:260-267.
23. Morado M, Freire Sanders A, Colado E et al. Cytometry Part B (Clinical Cytometry). 2017;92B:361-370.
24. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Blood. 2013; 121:4985-4996.
25. Sharma VR. Clin Adv Hematol Oncol. 2013;11(suppl 13):1-11.