

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Briumvi 150 mg concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 150 mg di ublituximab in 6 mL a una concentrazione di 25 mg/mL. La concentrazione finale dopo la diluizione è di circa 0,6 mg/mL per la prima infusione e di 1,8 mg/mL per la seconda infusione e tutte le infusioni successive.

Ublituximab è un anticorpo monoclonale chimerico ottenuto da un clone della linea cellulare YB2/0 di mieloma murino mediante tecnologia del DNA ricombinante.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione [soluzione sterile]
Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla. La soluzione ha un pH compreso tra 6,3 e 6,7 e un'osmolalità compresa tra 340 e 380 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Briumvi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (*relapsing multiple sclerosis*, RMS) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche (vedere paragrafo 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da medici specializzati, con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di patologie neurologiche, e che abbiano accesso a un adeguato supporto medico per la gestione di eventuali reazioni severe, come reazioni correlate a infusione (*infusion-related reactions*, IRR) gravi.

Premedicazione per le reazioni correlate a infusione

Prima di ogni infusione, devono essere somministrate le due premedicazioni seguenti (per via orale, endovenosa, intramuscolare o sottocutanea) al fine di ridurre la frequenza e la severità delle IRR (per ulteriori indicazioni sulla riduzione delle IRR, vedere paragrafo 4.4):

- 100 mg di metilprednisolone o 10–20 mg di desametasone (o equivalente) circa 30–60 minuti prima di ogni infusione;
- antistaminico (ad es. difenidramina) circa 30–60 minuti prima di ogni infusione.

Inoltre, si può prendere in considerazione la premedicazione con un antipiretico (ad es. paracetamolo).

Posologia

Prima e seconda dose

La prima dose viene somministrata come infusione endovenosa da 150 mg (prima infusione), seguita da un'infusione endovenosa da 450 mg (seconda infusione) 2 settimane più tardi (vedere Tabella 1).

Dosi successive

Le dosi successive vengono somministrate come singola infusione endovenosa da 450 mg ogni 24 settimane (Tabella 1). La prima dose successiva da 450 mg deve essere somministrata 24 settimane dopo la prima infusione.

Tra una dose di ublituximab e quella successiva deve essere mantenuto un intervallo minimo di 5 mesi.

Modifiche dell'infusione in caso di IRR

IRR potenzialmente letali

Se si manifestano segni di una IRR potenzialmente letale o invalidante durante un'infusione, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve ricevere un trattamento appropriato. In questi pazienti, il trattamento deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.4).

IRR severe

Se il paziente manifesta una IRR severa, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve ricevere un trattamento sintomatico. L'infusione deve essere ripresa solo dopo la risoluzione di tutti i sintomi. Alla ripresa dell'infusione, la sua velocità deve essere pari alla metà di quella utilizzata al momento della comparsa della IRR. Se tollerata, la velocità di infusione potrà essere aumentata come indicato nella Tabella 1.

IRR da lievi a moderate

Se il paziente manifesta una IRR da lieve a moderata, la velocità di infusione deve essere ridotta della metà rispetto a quella utilizzata al momento della comparsa dell'evento. Questa velocità ridotta deve essere mantenuta per almeno 30 minuti. Se tollerata, la velocità di infusione potrà successivamente essere aumentata come indicato nella Tabella 1.

Modifiche della dose durante il trattamento

Non sono raccomandate riduzioni della dose. Un'eventuale interruzione della somministrazione o riduzione della velocità di infusione a causa di una IRR comporterà un aumento della durata complessiva dell'infusione, ma non della dose totale.

Dosi ritardate o dimenticate

Se si dimentica un'infusione, questa dovrà essere somministrata il prima possibile. Per la somministrazione dopo una dose ritardata o dimenticata non si deve attendere fino alla successiva dose programmata. Tra una dose e l'altra deve essere mantenuto l'intervallo di trattamento di 24 settimane (con un minimo di 5 mesi) (vedere Tabella 1).

Popolazioni speciali

Adulti di età superiore a 55 anni e anziani

Sulla base dei dati limitati disponibili (vedere paragrafo 5.1 e paragrafo 5.2), non è ritenuto necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore a 55 anni.

Compromissione renale

Non si prevede la necessità di alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non si prevede la necessità di alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Briumvi nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Dopo diluizione, Briumvi è somministrato mediante infusione endovenosa attraverso una linea dedicata. Le infusioni non devono essere somministrate mediante infusione endovenosa rapida o in bolo.

Tabella 1: Dose e schema posologico

	Quantità e volume	Velocità di infusione	Durata ¹
Prima infusione	150 mg in 250 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Iniziare a 10 mL/ora per i primi 30 minuti • Aumentare a 20 mL/ora per i 30 minuti successivi • Aumentare a 35 mL/ora per l'ora successiva • Aumentare a 100 mL/ora per le 2 ore rimanenti 	4 ore
Seconda infusione (2 settimane più tardi)	450 mg in 250 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Iniziare a 100 mL/ora per i primi 30 minuti • Aumentare a 400 mL/ora per i 30 minuti rimanenti 	1 ora
Infusioni successive (una volta ogni 24 settimane) ²	450 mg in 250 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Iniziare a 100 mL/ora per i primi 30 minuti • Aumentare a 400 mL/ora per i 30 minuti rimanenti 	1 ora

¹ La durata dell'infusione può essere maggiore se l'infusione viene interrotta o rallentata.

² La prima infusione successiva deve essere somministrata 24 settimane dopo la prima infusione.

Le soluzioni per infusione endovenosa sono preparate diluendo il medicinale in una sacca per infusione contenente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) fino a raggiungere una concentrazione finale di 0,6 mg/mL per la prima infusione e di 1,8 mg/mL per la seconda infusione e tutte le infusioni successive.

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

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infezione severa in atto (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti in stato di immunocompromissione severa (vedere paragrafo 4.4).
- Neoplasie maligne attive note.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Reazioni correlate a infusione (IRR)

I sintomi di IRR possono includere piressia, brividi, cefalea, tachicardia, nausea, dolore addominale, irritazione della gola, eritema e reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.8).

Per ridurre la frequenza e la severità delle IRR, i pazienti devono ricevere una premedicazione con un corticosteroide e un antistaminico (vedere paragrafo 4.2). È possibile valutare, in aggiunta, la somministrazione di un antipiretico (ad es. paracetamolo). I pazienti trattati con ublituximab devono essere tenuti sotto osservazione durante le infusioni. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno un'ora dopo il completamento delle prime due infusioni. Per le infusioni successive non è necessario alcun monitoraggio dopo l'infusione, a meno che non siano state osservate IRR e/o ipersensibilità. I medici devono informare i pazienti che le IRR possono verificarsi fino a 24 ore dopo l'infusione.

Per indicazioni relative alla posologia nei pazienti che manifestano sintomi di IRR, vedere paragrafo 4.2.

Infezione

Nei pazienti con infezione in atto, la somministrazione deve essere posticipata fino a risoluzione dell'infezione.

Prima della somministrazione, si raccomanda di verificare lo stato immunitario del paziente, in quanto i pazienti severamente immunocompromessi (ad es. con neutropenia o linfopenia significative) non devono essere trattati (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Ublituximab ha il potenziale di causare infezioni gravi, talvolta potenzialmente letali o fatali (vedere paragrafo 4.8).

La maggior parte delle infezioni gravi verificatesi nel corso degli studi clinici controllati sulle forme recidivanti di sclerosi multipla (RMS) si è risolta. Si sono verificati 3 decessi dovuti a infezione, tutti in pazienti trattati con ublituximab. Le infezioni che hanno condotto ai decessi sono state encefalite da morbilli, polmonite e salpingite postoperatoria in seguito a gravidanza ectopica.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

In pazienti trattati con anticorpi anti-CD20 è stata osservata molto raramente infezione da virus di John Cunningham (JCV) con conseguente sviluppo di PML, prevalentemente in associazione a fattori di rischio (ad es. popolazione di pazienti, linfopenia, età avanzata, politerapia con immunosoppressori).

I medici devono prestare attenzione ai primi segni e sintomi di PML, che possono includere qualsiasi nuova insorgenza o peggioramento di segni o sintomi neurologici, perché questi possono essere simili alla SM.

In caso di sospetta PML, la somministrazione di ublituximab deve essere sospesa. Deve essere valutata l'eventualità di effettuare accertamenti, tra cui risonanza magnetica (RM) preferibilmente con contrasto (da confrontare con la RM effettuata prima del trattamento), analisi del liquido cerebrospinale (LCS) per confermare la presenza del DNA di JCV ed esami neurologici ripetuti. Se la PML è confermata, il trattamento deve essere interrotto definitivamente.

Riattivazione del virus dell'epatite B (HBV)

In pazienti trattati con anticorpi anti-CD20 è stata osservata riattivazione dell'HBV, che in alcuni casi ha determinato epatite fulminante, insufficienza epatica e morte.

Lo screening per l'HBV deve essere effettuato in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento, in conformità alle linee guida locali. I pazienti con HBV attivo (ossia con infezione in atto confermata da risultati positivi dei test HBsAg e anti-HB) non devono essere trattati con ublituximab. I pazienti con sierologia positiva (ossia negativi per HBsAg e positivi per l'anticorpo anti-core dell'HB, HBeAb+) o portatori di HBV (positivi per l'antigene di superficie, HBsAg+) devono consultare un esperto di malattie epatiche prima di iniziare il trattamento e devono essere monitorati e gestiti secondo gli standard medici locali per prevenire la riattivazione dell'epatite B.

Vaccinazioni

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi o vivi attenuati durante o dopo la terapia non è stata studiata e la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati non è raccomandata durante il trattamento e fino a ricostituzione delle cellule B (vedere paragrafo 5.1).

In base alle linee guida sull'immunizzazione, tutte le immunizzazioni con vaccini vivi o vivi attenuati devono essere somministrate almeno 4 settimane prima dell'inizio del trattamento e, quando possibile, quelle con vaccini inattivati devono essere somministrate almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento.

Vaccinazione di neonati di madri trattate con ublituximab durante la gravidanza

Ai neonati di madri trattate con ublituximab durante la gravidanza non devono essere somministrati vaccini vivi o vivi attenuati prima che sia stato confermato il recupero della conta delle cellule B. In questi neonati, la deplezione delle cellule B può aumentare i rischi associati ai vaccini vivi o vivi attenuati. Prima della vaccinazione, nei neonati e nei lattanti è raccomandata la misurazione dei livelli di cellule B CD19+.

I vaccini inattivati possono essere somministrati, come indicato, prima del recupero dalla deplezione delle cellule B. Tuttavia, deve essere presa in considerazione una valutazione delle risposte immunitarie al vaccino, inclusa la consulenza con uno specialista qualificato, per stabilire se sia stata raggiunta una risposta immunitaria protettiva.

La sicurezza e la tempistica delle vaccinazioni devono essere discusse con il medico che ha in cura il bambino (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose,

cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Vaccinazioni

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi o vivi attenuati dopo la terapia con ublituximab non è stata studiata e la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati non è raccomandata durante il trattamento o fino a ricostituzione delle cellule B (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Immunosoppressori

Non è raccomandato usare altri immunosoppressori in concomitanza con ublituximab, ad eccezione dei corticosteroidi per il trattamento sintomatico delle recidive.

Quando si inizia Briumvi dopo una terapia immunosoppressiva, o quando si inizia una terapia immunosoppressiva dopo Briumvi, è necessario prendere in considerazione la possibilità di sovrapposizione degli effetti farmacodinamici (vedere paragrafo 5.1 Effetti farmacodinamici). Nel prescrivere Briumvi è necessario prestare cautela e tenere in considerazione la farmacodinamica delle altre terapie per la SM modificanti la malattia.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con ublituximab e per almeno 4 mesi dopo l'ultima infusione (vedere di seguito e paragrafi 5.1 e 5.2).

Gravidanza

Ublituximab è un anticorpo monoclonale di un sottotipo di immunoglobulina G1 ed è noto che le immunoglobuline oltrepassano la barriera placentare.

I dati relativi all'uso di ublituximab in donne in gravidanza sono in numero limitato. Nei neonati e nei lattanti nati da madri che sono state esposte a ublituximab durante la gravidanza deve essere valutata l'eventualità di posticipare la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati. Non sono stati raccolti dati sulla conta delle cellule B nei neonati e nei lattanti esposti a ublituximab e non è nota la potenziale durata della deplezione delle cellule B nei neonati e nei lattanti (vedere paragrafo 4.4).

Nei neonati di madri esposte ad altri anticorpi anti-CD20 durante la gravidanza sono state riferite deplezioni delle cellule B periferiche e linfocitopenia transitorie.

Gli studi sullo sviluppo pre- e post-natale hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Briumvi deve essere evitato durante la gravidanza, a meno che il potenziale beneficio per la madre non superi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se ublituximab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni successivi alla nascita e che si riducono a basse concentrazioni subito dopo. Pertanto, il rischio per i lattanti durante questo breve periodo non può essere escluso. Successivamente, ublituximab può essere usato durante l'allattamento se clinicamente necessario.

Fertilità

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli organi riproduttivi sulla base di studi di tossicità generale condotti in scimmie cynomolgus (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più importanti e segnalate con maggiore frequenza sono IRR (45,3%) e infezioni (55,8%).

Elenco in formato tabellare delle reazioni avverse

La Tabella 2 riassume le reazioni avverse che sono state segnalate in associazione all'uso di ublituximab. Le frequenze sono definite come

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi e di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di frequenza.

Tabella 2: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia	Meningite, encefalite, meningoencefalite
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore a un arto	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazioni correlate a infusione ¹		

¹ I sintomi riferiti come IRR entro 24 ore dall'infusione sono descritti di seguito nel paragrafo "Reazioni correlate a infusione".

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate a infusione

Negli studi sulla RMS con controllo attivo, i sintomi di IRR hanno incluso piresia, brividi, cefalea, tachicardia, nausea, dolore addominale, irritazione della gola, eritema e reazione anafilattica. Le IRR sono state principalmente di severità da lieve a moderata. L'incidenza di IRR nei pazienti trattati con ublituximab è stata pari al 45,3%; l'incidenza più elevata è stata al momento della prima infusione (40,4%). L'incidenza di IRR è stata pari all'8,6% alla seconda infusione, per ridursi successivamente. L'1,7% dei pazienti ha manifestato IRR che hanno portato all'interruzione del trattamento. Lo 0,4% dei pazienti ha manifestato IRR gravi. Non si sono verificate IRR fatali.

Infezione

Negli studi sulla RMS con controllo attivo, la percentuale di pazienti che ha manifestato infezioni gravi è stata pari al 5,0% con ublituximab, rispetto al 2,9% nel gruppo di trattamento con teriflunomide. Il tasso complessivo di infezioni nei pazienti trattati con ublituximab è risultato simile a quello osservato nei pazienti trattati con teriflunomide (rispettivamente 55,8% vs 54,4%). Le infezioni sono state prevalentemente di severità da lieve a moderata e consistevano principalmente in infezioni correlate alle vie respiratorie (soprattutto rinofaringite e bronchite). Si sono verificate infezioni delle vie respiratorie superiori nel 33,6% dei pazienti trattati con ublituximab e nel 31,8% dei pazienti trattati con teriflunomide. Si sono verificate infezioni delle vie respiratorie inferiori nel 5,1% dei pazienti trattati con ublituximab e nel 4,0% dei pazienti trattati con teriflunomide.

Anomalie dei parametri di laboratorio

Riduzione delle immunoglobuline

Negli studi sulla RMS con controllo attivo, il trattamento con ublituximab ha determinato una riduzione delle immunoglobuline totali nel periodo controllato degli studi, dovuta principalmente alla riduzione delle IgM. La percentuale di pazienti che presentavano valori basali di IgG, IgA e IgM al di sotto del limite inferiore della norma (*lower limit of normal*, LLN) nel gruppo di trattamento con ublituximab è stata rispettivamente del 6,3%, dello 0,6% e dell'1,1%. In seguito al trattamento, la percentuale di pazienti trattati con ublituximab che presentavano valori di IgG, IgA e IgM al di sotto del LLN a 96 settimane è stata rispettivamente del 6,5%, del 2,4% e del 20,9%.

Linfociti

Negli studi sulla RMS con controllo attivo, è stata osservata, alla settimana 1, una riduzione transitoria dei linfociti nel 91% dei pazienti trattati con ublituximab. Nella maggior parte dei casi, le riduzioni dei linfociti sono state osservate solo una volta per un dato paziente trattato con ublituximab e si sono risolte entro la settimana 2, momento in cui solo il 7,8% dei pazienti manifestava una riduzione dei linfociti. Tutte le riduzioni dei linfociti sono state di grado 1 (tra $< LLN$ e 800 cellule/mm³) e 2 (tra 500 e 800 cellule/mm³) di severità.

Conte dei neutrofili

Negli studi sulla RMS con controllo attivo, è stata osservata una riduzione delle conte dei neutrofili < LLN nel 15% dei pazienti trattati con ublituximab rispetto al 22% dei pazienti trattati con teriflunomide. Nella maggior parte dei casi, le riduzioni dei neutrofili sono state transitorie (osservate solo una volta per un dato paziente trattato con ublituximab) e di grado 1 (tra <LLN e 1500 cellule/mm³) e 2 (tra 1000 e 1500 cellule/mm³) di severità. Si è verificata neutropenia di grado 4 nell'1% circa dei pazienti trattati con ublituximab vs lo 0% nel gruppo di trattamento con teriflunomide. Un paziente trattato con ublituximab con neutropenia di grado 4 (< 500 cellule/mm³) è dovuto ricorrere a trattamento specifico con fattore stimolante le colonie granulocitarie.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Vi è una limitata esperienza clinica nella RMS con dosi superiori rispetto alla dose endovenosa approvata di ublituximab. Ad oggi, la dose più alta testata in pazienti con RMS è stata di 600 mg (studio di fase II per la determinazione della dose nella RMS). Le reazioni avverse sono state in linea con il profilo di sicurezza di ublituximab emerso dagli studi clinici cardine.

Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio. L'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve essere monitorato per identificare eventuali IRR (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AG14.

Meccanismo d'azione

Ublituximab è un anticorpo monoclonale chimerico diretto selettivamente contro le cellule che esprimono CD20.

CD20 è un antigene di superficie espresso sulle cellule pre-B, sulle cellule B mature e sulle cellule B di memoria, ma non sulle cellule staminali linfoidi o sulle plasmacellule. Legandosi a CD20, ublituximab induce la lisi delle cellule B CD20+ principalmente tramite citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) e, in misura minore, tramite citotossicità complemento-dipendente (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC). A causa di uno specifico pattern di glicosilazione del frammento Fc, ublituximab mostra un'augmentata affinità per FcγRIIIa (CD16) e una maggiore citolisi cellulare anticorpo-dipendente diretta contro le cellule B.

Effetti farmacodinamici

Come effetto farmacologico atteso, il trattamento con ublituximab determina una rapida deplezione delle cellule CD19+ nel sangue entro il primo giorno dal trattamento. Questo effetto si mantiene per tutta la durata del periodo di trattamento. La conta delle cellule B viene effettuata su CD19, in quanto la presenza di ublituximab interferisce con la rilevazione di CD20 da parte del saggio.

Negli studi di fase III, il trattamento con ublituximab ha determinato una riduzione mediana delle conte delle cellule B CD19+ pari al 97% rispetto ai valori basali dopo la prima infusione in entrambi gli studi. La deplezione si è mantenuta a questo livello per tutta la durata del trattamento.

Negli studi di fase III, il 5,5% dei pazienti ha mostrato un recupero dalla deplezione delle cellule B (>limite inferiore della norma (LLN) o valore basale) tra due dosi successive di ublituximab in almeno un punto temporale.

Il periodo di follow-up più lungo dopo l'ultima infusione di ublituximab negli studi di fase III indica che il tempo mediano alla ricostituzione delle cellule B (ritorno al basale/LLN, a seconda dell'evento verificatosi per primo) è stato di 70 settimane.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di ublituximab sono state valutate in due studi clinici randomizzati (ULTIMATE I e ULTIMATE II), in doppio cieco, con

doppia simulazione, con controllo attivo, di disegno identico, condotti in pazienti con RMS (secondo i criteri McDonald 2010) ed evidenza di attività di malattia (definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche) nei due anni precedenti.

Il disegno dello studio e le caratteristiche basali della popolazione in studio sono riassunti nella Tabella 3.

Le caratteristiche demografiche e basali sono risultate ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento. I pazienti potevano ricevere (1) ublituximab 450 mg più placebo per via orale, oppure (2) teriflunomide 14 mg più infusione di placebo. Il trattamento orale (attivo oppure placebo) aveva inizio alla settimana 1, giorno 1, e proseguiva fino all'ultimo giorno della settimana 95. Le infusioni (attive oppure placebo) avevano inizio a 150 mg alla settimana 1, giorno 1, erano aumentate a 450 mg alla settimana 3, giorno 15, e proseguivano a 450 mg alla settimana 24, alla settimana 48 e alla settimana 72.

Tabella 3: Disegno dello studio, caratteristiche demografiche e basali

Nome dello studio	Studio 1 (ULTIMATE I) (n = 545)		Studio 2 (ULTIMATE II) (n = 544)	
Disegno dello studio				
Popolazione in studio	Pazienti con RMS			
Storia della malattia allo screening	Almeno due recidive nei due anni precedenti, una recidiva nell'anno precedente, o presenza di una lesione in T1 captante gadolinio (Gd) nell'anno precedente; punteggio EDSS* compreso tra 0 e 5,5 inclusi			
Durata dello studio	2 anni			
Gruppi di trattamento	Gruppo A: ublituximab 450 mg per infusione e.v. + placebo per via orale Gruppo B: teriflunomide 14 mg per via orale + placebo per infusione e.v.			
Caratteristiche basali	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomide 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomide 14 mg (n = 272)
Età media (anni)	36,2	37,0	34,5	36,2
Fascia di età (anni) all'inclusione	18-55	18-55	18-55	18-55
Distribuzione dei sessi (% uomini/% donne)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Durata media/mediana della malattia dalla diagnosi (anni)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Pazienti naïve a precedenti trattamenti modificanti la malattia (%)**	59,8	59,1	50,7	57,0
Numero medio di recidive nell'ultimo anno	1,3	1,4	1,3	1,2
Punteggio EDSS* medio	2,96	2,89	2,80	2,96
Percentuale di pazienti con lesioni in T1 captanti Gd	43,2	42,3	51,8	49,6

* Expanded Disability Status Scale

** Pazienti che non erano stati trattati con alcun medicinale per la RMS nei 5 anni precedenti la randomizzazione.

I principali risultati di efficacia clinica e alla RM sono illustrati nella Tabella 4.

I risultati di questi studi dimostrano che ublituximab sopprimeva in modo significativo le recidive e l'attività sub-clinica della malattia misurata in RM rispetto a teriflunomide 14 mg per via orale.

Tabella 4: Principali endpoint clinici e di RM degli studi ULTIMATE I e ULTIMATE II

	Studio 1 (ULTIMATE I)		Studio 2 (ULTIMATE II)	
Endpoint	Ublituximab 450 mg	Teriflunomide 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomide 14 mg
Endpoint clinici¹				
Tasso annualizzato di recidiva (annualised relapse rate, ARR) (endpoint primario) Riduzione relativa	0,076	0,188	0,091	0,178
	59% (p < 0,0001)		49% (p = 0,0022)	
Percentuale di pazienti liberi da recidive a 96 settimane	86%	74%	87%	72%
Percentuale di pazienti con progressione della disabilità confermata a 12 settimane ^{2,3} Riduzione del rischio (analisi dei dati aggregati) ⁴	5,2% ublituximab vs 5,9% teriflunomide			
	16% (p = 0,5099)			
Percentuale di pazienti con nessuna evidenza di attività della malattia (no evidence of disease activity, NEDA)	45%	15%	43%	11%
	(p < 0,0001) ⁷		(p < 0,0001) ⁷	
Endpoint di RM⁵				
Numero medio di lesioni in T1 captanti Gd per scansione RM6 Riduzione relativa	0,016	0,491	0,009	0,250
	97% (p < 0,0001)		97% (p < 0,0001)	
Numero medio di lesioni iperintense in T2 nuove e/o in espansione per scansione RM6 Riduzione relativa	0,213	2,789	0,282	2,831
	92% (p < 0,0001)		90% (p < 0,0001)	

¹ Sulla base della popolazione *intent-to-treat* modificata (mITT), definita come tutti i pazienti randomizzati che avevano ricevuto almeno un'infusione del medicinale in studio e per i quali era disponibile una valutazione dell'efficacia basale e post-basale. ULTIMATE I: ublituximab (N = 271), teriflunomide (N = 274). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomide (N = 272).

² Dati aggregati in modo prospettico dallo studio 1 e dallo studio 2: ublituximab (N = 543), teriflunomide (N = 546).

³ Definita come incremento di almeno 1,0 punto dal basale del punteggio EDSS per i pazienti con un punteggio basale pari o inferiore a 5,5, oppure di almeno 0,5 punti quando il punteggio basale è superiore a 5,5; stime di Kaplan-Meier alla settimana 96.

⁴ Sulla base dell'*hazard ratio*.

⁵ Sulla base della popolazione mITT-RM (pazienti della popolazione mITT per i quali è disponibile una RM basale e post-basale). ULTIMATE I: ublituximab (N = 265), teriflunomide (N = 270). ULTIMATE II: ublituximab (N = 272), teriflunomide (N = 267).

⁶ Alla settimana 96.

⁷ Valore p nominale

Immunogenicità

Sono stati analizzati campioni di siero di pazienti con RMS per rilevare la presenza di anticorpi diretti contro ublituximab nel periodo di trattamento. L'81% dei pazienti trattati con ublituximab è risultato positivo agli anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) in uno o più punti temporali nel corso del periodo di trattamento di 96 settimane negli studi di efficacia e sicurezza clinica. La presenza di ADA

era generalmente transitoria (alla settimana 96, il 18,5% dei pazienti risultava positivo agli ADA). Nel 6,4% dei pazienti trattati con ublituximab è stata rilevata attività neutralizzante. La presenza di ADA o anticorpi neutralizzanti non ha avuto alcun effetto osservabile sulla sicurezza o sull'efficacia di ublituximab.

Popolazione pediatrica

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Negli studi sulla RMS, la farmacocinetica (PK) di ublituximab in seguito a infusioni endovenose ripetute è stata descritta da un modello bicompartimentale con eliminazione di primo ordine e parametri PK tipici di un anticorpo monoclonale IgG1. Nei pazienti con RMS, l'esposizione a ublituximab è aumentata in modo proporzionale alla dose (farmacocinetica lineare) nell'intervallo di dose compreso tra 150 e 450 mg. La somministrazione di 150 mg di ublituximab mediante infusione endovenosa al giorno 1 seguita da 450 mg di ublituximab mediante infusione endovenosa della durata di un'ora al giorno 15, alla settimana 24 e alla settimana 48 ha prodotto una media geometrica dell'AUC allo stato stazionario pari a 3 000 µg/ml al giorno (CV = 28%) e una concentrazione massima media pari a 139 µg/ml (CV = 15%).

Assorbimento

Ublituximab è somministrato mediante infusione endovenosa. Non sono stati effettuati studi su altre vie di somministrazione.

Distribuzione

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione di ublituximab, il volume di distribuzione centrale stimato è risultato pari a 3,18 L e il volume di distribuzione periferico stimato è risultato pari a 3,6 L.

Biotrasformazione

Il metabolismo di ublituximab non è stato studiato direttamente, poiché gli anticorpi vengono eliminati principalmente mediante catabolismo (ossia degradazione in peptidi e aminoacidi).

Eliminazione

In seguito all'infusione endovenosa di 150 mg di ublituximab al giorno 1 seguita da 450 mg di ublituximab al giorno 15, alla settimana 24 e alla settimana 48, l'emivita terminale di eliminazione media stimata per ublituximab è risultata pari a 22 giorni.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi per analizzare la farmacocinetica di ublituximab in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Adulti di età superiore a 55 anni

Non esistono studi di PK dedicati su ublituximab in pazienti di età ≥55 anni a causa della limitata esperienza clinica (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi specifici su ublituximab in pazienti con compromissione renale. I pazienti con lieve compromissione renale sono stati inclusi negli studi clinici. Non vi è alcuna esperienza in pazienti con compromissione renale moderata e severa. Tuttavia, poiché ublituximab non viene escreto attraverso l'urina, non si prevede che i pazienti con compromissione renale richiedano una modifica della dose.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi specifici su ublituximab in pazienti con compromissione epatica.

Poiché il metabolismo epatico degli anticorpi monoclonali come ublituximab è trascurabile, non si prevede che la compromissione epatica influisca sulla farmacocinetica. Pertanto, non si prevede che i pazienti con compromissione epatica richiedano una modifica della dose.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute e studi di mutagenesi *in vitro*. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con ublituximab. In uno studio avanzato sullo sviluppo pre- e post-natale, sono state

somministrate a scimmie cynomolgus gravide dosi settimanali di 30 mg/kg di ublituximab per via endovenosa (corrispondenti a un'AUC pari a 26 volte l'AUC dei pazienti trattati con la dose massima raccomandata) durante il primo, il secondo oppure il terzo trimestre di gravidanza, che hanno determinato agonia delle madri e perdita del feto. I riscontri patologici nelle madri esposte hanno interessato molteplici apparati (trombi in diversi organi, necrosi dei vasi dell'intestino e del fegato, infiammazione ed edema dei polmoni e del cuore) e la placenta. Queste manifestazioni sono risultate coerenti con gli effetti avversi immunomediati secondari all'immunogenicità.

Non sono state osservate anomalie nei neonati di madri esposte durante il primo trimestre di gravidanza. Sono state riscontrate anomalie esterne, viscerali e scheletriche correlate a ublituximab in due neonati di madri trattate durante il secondo trimestre di gravidanza. Le valutazioni istopatologiche hanno rivelato una degenerazione/necrosi da minima a moderata nel cervello. I reperti fetali hanno incluso contratture e flessione anomala di diversi arti e della coda, accorciamento della mandibola, allungamento della calotta cranica, ingrossamento delle orecchie e/o anomalie craniomandibolari, che sono stati attribuiti a necrosi cerebrale. Questi reperti erano potenzialmente correlati alla risposta immunogenica di ublituximab nelle madri, che ha influito sullo scambio di nutrienti attraverso la placenta.

Non è stata valutata la presenza di ublituximab nel latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio citrato (E 331)
Polisorbato 80 (E 433)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH) (E 507)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

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

6.3. Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni

Soluzione diluita per infusione endovenosa

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C e, successivamente, per 8 ore a temperatura ambiente.

Da un punto di vista microbiologico, l'infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e, successivamente, le 8 ore a temperatura ambiente, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2° C – 8 °C). Non agitare o congelare.

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

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

6.5. Natura e contenuto del contenitore

6 mL di concentrato in un flaconcino di vetro. Confezione da 1 o 3 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la diluizione

Briumvi deve essere preparato da un operatore sanitario adottando una tecnica asettica. Non agitare il flaconcino.

Il prodotto è solo per uso singolo.

Non usare la soluzione se il colore appare alterato o in presenza di particelle estranee.

Il medicinale deve essere diluito prima della somministrazione. La soluzione per somministrazione endovenosa è preparata diluendo il medicinale in una sacca per infusione contenente una soluzione iniettabile isotonica di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Non sono state osservate incompatibilità tra ublituximab e sacche e set per somministrazione endovenosa in polivinilcloruro (PVC) o poliolefine (PO).

Per la prima infusione, diluire un flaconcino di medicinale nella sacca per infusione (150 mg / 250 mL) fino a raggiungere una concentrazione finale di circa 0,6 mg/mL.

Per le infusioni successive, diluire tre flaconcini di medicinale nella sacca per infusione (450 mg / 250 mL) fino a raggiungere una concentrazione finale di circa 1,8 mg/mL.

Prima di iniziare l'infusione endovenosa, il contenuto della sacca per infusione deve essere a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C).

Nel caso in cui non sia possibile completare l'infusione endovenosa nel corso della stessa giornata, la soluzione rimanente deve essere eliminata.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spagna

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

EU/1/23/1730/001 Numero AIC nazionale 050698012/E
EU/1/23/1730/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 maggio 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2025

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

*LA CONFEZIONE EU/1/23/1730/002 è autorizzata dalla Commissione Europea

Titolo AIC: Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Briumvi 150 mg concentrato per soluzione per infusione
Ublituximab medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP).

Classe H
Prezzo euro: 5067,23

Codice deposito aziendale BRI-ITA-HCP-12-2025-048
depositato in AIFA il 28/11/2025
VIETATA LA DISTRIBUZIONE/ESPOSIZIONE AL PUBBLICO

 **briumvi**[®]
Ublituximab 150 mg/6 ml
infusione EV

 **NEURAXPHARM**[®]
Your CNS specialist