

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler (IgG_{2/4k})-Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in Zelllinie NSO hergestellt wird.

Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Eculizumab (10 mg/ml).

Nach Verdünnung beträgt die endgültige Konzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natrium (5 mmol pro Durchstechflasche)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung, pH-Wert 7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiet

Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit

- Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)

Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie (siehe Abschnitt 5.1)

- Atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS) (siehe Abschnitt 5.1)

Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit

- Refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten (siehe Abschnitt 5.1)

- Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Patienten, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soliris muss von einer medizinischen Fachkraft und sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, Erkrankungen der Nieren, neuromuskulären oder neuroinflammatorischen Erkrankungen verabreicht werden.

Für Patienten, welche die Infusionen im Krankenhaus bzw. in der ambulanten ärztlichen Versorgung gut vertragen haben, kann eine Heiminfusion in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung darüber, ob ein Patient Heiminfusionen erhalten kann, sollte nach entsprechender Prüfung auf Empfehlung des behandelnden Arztes erfolgen. Heiminfusionen müssen von einer qualifi-

zierten medizinischen Fachkraft verabreicht werden.

Dosierung

Erwachsene:

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Das Dosierungsschema zur Behandlung der PNH bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt:

- Induktionsphase: 600 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen verabreicht wird
- Erhaltungsphase: 900 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) in Woche 5 verabreicht wird, gefolgt von 900 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) alle 14 ± 2 Tage verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.1)

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS), refraktäre generalisierte Myasthenia gravis (gMG) und Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

Das Dosierungsschema zur Behandlung von aHUS, refraktärer gMG und NMOSD bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt:

- Induktionsphase: 900 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen verabreicht wird
- Erhaltungsphase: 1.200 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) in Woche 5 verabreicht wird, gefolgt von 1.200 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) alle 14 ± 2 Tage verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.1)

Kinder und Jugendliche mit PNH und aHUS:

Kinder und Jugendliche mit PNH und aHUS mit einem Körpergewicht von 40 kg und darüber werden mit der entsprechenden Dosierung für Erwachsene behandelt.

Bei Kindern und Jugendlichen mit PNH und aHUS mit einem Körpergewicht von unter 40 kg wird Soliris folgendermaßen dosiert:

Siehe untenstehende Tabelle

Soliris wurde nicht bei Patienten mit PNH mit einem Körpergewicht unter 40 kg untersucht. Die Dosierung für Soliris bei Patienten mit PNH mit einem Körpergewicht unter

40 kg basiert auf der Dosierung für Patienten mit aHUS, die weniger als 40 kg wiegen.

Soliris wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen mit refraktärer gMG oder NMOSD untersucht.

Bei gleichzeitigem Plasmaaustausch/Plasmainfusion (Plasmapherese, Plasmaaustausch oder Infusion mit Fresh Frozen Plasma) bei Erwachsenen mit aHUS, refraktärer gMG und NMOSD sowie bei Kindern und Jugendlichen mit aHUS ist eine zusätzliche Gabe von Soliris erforderlich:

Siehe Tabelle auf Seite 2

Überwachung der Behandlung:

Patienten mit aHUS sollen hinsichtlich der Anzeichen und Symptome einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 Labormedizinische Überwachung bei aHUS).

Die Soliris-Behandlung ist als lebenslange Behandlung empfohlen, es sei denn, ein Absetzen ist aus medizinischen Gründen indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Menschen

Soliris kann Patienten im Alter von 65 Jahren und älter verabreicht werden. Es gibt keine Hinweise, die darauf hindeuten, dass besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung älterer Menschen erforderlich sind. Die Erfahrungen mit Soliris in dieser Patientenpopulation sind jedoch noch begrenzt.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Soliris wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Art der Anwendung

Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreichen. Soliris sollte nur durch intravenöse Infusion verabreicht werden, wie nachstehend beschrieben.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die verdünnte Soliris-Lösung soll durch intravenöse Infusion über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) bei Erwachsenen und 1–4 Stunden bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 18 Jahren mittels Schwerkraftinfusion, mit einer Spritzenpumpe oder einer Infusionspumpe verabreicht werden. Es ist nicht erforderlich, die verdünnte Soliris-Lösung während der Verabreichung an den Patienten vor Licht zu schützen.

Körpergewicht des Patienten	Induktionsphase	Erhaltungsphase
30 bis < 40 kg	600 mg wöchentlich × 2	900 mg in Woche 3; dann 900 mg alle 2 Wochen
20 bis < 30 kg	600 mg wöchentlich × 2	600 mg in Woche 3; dann 600 mg alle 2 Wochen
10 bis < 20 kg	600 mg wöchentlich × 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 2 Wochen
5 bis < 10 kg	300 mg wöchentlich × 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 3 Wochen

Art der Plasma-intervention	Letzte Soliris-Dosis	Zusätzliche Soliris-Dosis nach jeder Intervention mit Plasma-austausch/Plasmaintfusion	Zeitpunkt der zusätzlichen Soliris-Dosis
Plasmapherese oder Plasma-austausch	300 mg	300 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung	Innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung
	≥ 600 mg	600 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung	
Infusion mit Fresh Frozen Plasma	≥ 300 mg	300 mg pro Fresh Frozen Plasma-Infusion	60 Minuten vor jeder Fresh Frozen Plasma-Infusion

Die Patienten sollen nach der Infusion eine Stunde lang überwacht werden. Falls während der Verabreichung von Soliris eine Nebenwirkung auftritt, kann die Infusion nach Ermessen des Arztes verlangsamt oder abgesetzt werden. Wenn die Infusion verlangsamt wird, darf die Gesamtinfusionsdauer bei Erwachsenen zwei Stunden und bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 18 Jahren vier Stunden nicht überschreiten.

Es liegen begrenzte unterstützende Sicherheitsdaten zu Infusionen im häuslichen Umfeld vor. Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen im häuslichen Umfeld, wie z.B. die Verfügbarkeit einer Notfallversorgung bei Infusionsreaktionen oder Anaphylaxie, werden empfohlen. Infusionsreaktionen werden in den Abschnitten 4.4 und 4.8 beschrieben.

Refraktäre gMG

Die verfügbaren Daten lassen darauf schließen, dass in der Regel nach 12 Wochen Soliris-Behandlung ein klinisches Ansprechen erzielt wird. Wenn sich bei einem Patienten nach 12 Wochen kein therapeutischer Nutzen zeigt, sollte erwogen werden, die Behandlung abzubrechen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Eculizumab, murine Proteine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Therapie mit Soliris darf nicht eingeleitet werden bei Patienten (siehe Abschnitt 4.4):

- mit nicht ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis*
- ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zwei Wochen nach der Impfung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird nicht damit gerechnet, dass sich Soliris bei PNH-Patienten auf die aplastische Komponente der Anämie auswirkt.

Meningokokkeninfektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht Soliris die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion (*Neisseria meningitidis*). Eine Meningokokkenkrankung kann durch jedwede Serogruppe auftreten. Zur Verringerung des Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor der Verabreichung von Soliris geimpft werden, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der Soliris-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als die Risiken einer Meningokokkeninfektion. Patienten, die eine Behandlung mit Soliris früher als 2 Wochen

nach einer tetravalenten Meningokokkenimpfung beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W 135 und B, sofern verfügbar, werden empfohlen, um Infektionen mit den häufig pathogenen Meningokokken Serogruppen zu verhindern. Patienten müssen eine Impfung gemäß den nationalen Impfpfehlungen erhalten.

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, aHUS, refraktäre gMG und NMOSD, die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung verstärken, wie z.B. Hämolyse (PNH), TMA (aHUS) oder Exazerbation der MG (refraktäre gMG) oder Schub (NMOSD). Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheits-symptome überwacht werden.

Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Es wurde über Fälle von schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Meningokokkeninfektionen bei mit Soliris behandelten Patienten berichtet. Sepsis ist eine häufige Form von Meningokokkeninfektionen bei Patienten, die mit Soliris behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sollten auf Frühzeichen einer Meningokokkeninfektion überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und, falls erforderlich, mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome sowie die für eine sofortige ärztliche Behandlung einzuleitenden Schritte informiert werden. Behandelnde Ärzte müssen mit den Patienten über Nutzen und Risiken der Soliris-Behandlung sprechen und ihnen die Patienten-Informationsbroschüre und die Patientenkarte aushändigen (Beschreibung siehe Packungsbeilage).

Andere systemische Infektionen

Aufgrund seines Wirkungsmechanismus sollte die Therapie mit Soliris bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden. Patienten könnten eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen, insbesondere mit *Neisseria* und bekapselten Bakterien, aufweisen. Es wurden schwerwiegende Infektionen mit *Neisseria*-Arten (außer *Neisseria meningitidis*) einschließlich disseminierter Gonokokkeninfektionen berichtet. Ärzte sollten die Patienten

dahingehend beraten, wie man einer Gonorrhoe vorbeugen kann.

Infusionsreaktionen

Die Verabreichung von Soliris kann zu Infusionsreaktionen oder Immunogenität führen, die allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie) verursachen könnten. In klinischen Studien kam es bei 1 (0,9 %) gMG-Patienten zu einer Infusionsreaktion, die das Absetzen von Soliris erforderte. Bei keinem der Patienten mit PNH, aHUS oder NMOSD kam es zu einer Infusionsreaktion, die das Absetzen von Soliris erforderte. Bei allen Patienten, bei denen schwere Infusionsreaktionen auftreten, muss die Verabreichung von Soliris unterbrochen und eine geeignete medizinische Behandlung durchgeführt werden.

Immunogenität

In allen klinischen Studien wurden in seltenen Fällen Antikörperreaktionen bei den mit Soliris behandelten Patienten beobachtet. In placebo-kontrollierten Studien bei PNH wurden Antikörperreaktionen mit niedrigen Titern mit einer Häufigkeit vergleichbar zu Patienten unter Placebo beobachtet (3,4 % vs. 4,8 %).

Bei Patienten mit aHUS wurden nach der Behandlung mit Soliris Antikörper gegen Soliris in 3/100 (3 %) mittels ECL Bridging Format Assay nachgewiesen. 1/100 (1 %) der aHUS-Patienten hatten niedrige positive Werte neutralisierender Antikörper.

In einer placebo-kontrollierten refraktäre-gMG-Studie wurde in den 26 Wochen der aktiven Behandlung bei keinem (0/62) der mit Soliris behandelten Patienten eine Antikörperreaktion gegen das Arzneimittel beobachtet, wogegen bei einer refraktären gMG-Verlängerungsstudie insgesamt 2,6 % bei mindestens einem Besuch nach Studienbeginn (Baseline) positiv für ADA waren. Positive ADA-Ergebnisse schienen vorübergehend zu sein, da bei nachfolgenden Besuchen keine positiven Titer beobachtet wurden und bei diesen Patienten keine klinischen Befunde vorlagen, die auf eine Wirkung positiver ADA-Titer hindeuteten.

In einer placebo-kontrollierten Studie bei NMOSD zeigten 2 von 95 (2,1 %) der mit Soliris behandelten Patienten nach Studienbeginn (Baseline) eine Antikörperreaktion gegen das Arzneimittel (ADA). Beide Patienten waren negativ für neutralisierende Antikörper. Positive Proben zeigten ADA mit niedrigem Titer, die transient waren. Es war keine Korrelation von Antikörperentwicklung und klinischem Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen zu beobachten.

Immunisierung

Vor Beginn der Therapie mit Soliris wird empfohlen, dass Patienten mit PNH, aHUS, und refraktärer gMG und NMOSD die gemäß den geltenden Impfrichtlinien empfohlenen Impfungen erhalten. Darüber hinaus müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor Verabreichung von Soliris gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der Soliris-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als das Risiko einer Meningokokkeninfektion. Patienten, die eine Behandlung mit Soliris früher als 2 Wochen nach einer tetravalenten Meningokokkenimpfung be-

ginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Impfstoffe gegen die Sero-
gruppen A, C, Y, W 135 und B, sofern verfügbar, werden empfohlen, um Infektionen mit den häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen zu verhindern (siehe Abschnitt Meningokokkeninfektion).

Patienten unter 18 Jahren müssen gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken geimpft werden. Dabei müssen die nationalen Impfempfehlungen für die jeweiligen Altersgruppen streng eingehalten werden.

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PHN, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD, die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung verstärken, wie z.B. Hämolyse (PNH), TMA (aHUS), Exazerbation der MG (refraktäre gMG) oder Schub (NMOSD). Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

Therapie mit Antikoagulanzen

Die Behandlung mit Soliris sollte die Therapie mit Antikoagulanzen nicht verändern.

Therapie mit Immunsuppressiva und Cholinesterasehemmern

Refraktäre gMG

Patienten, bei denen die Dosis von Immunsuppressiva und Cholinesterasehemmern verringert wird oder diese abgesetzt werden, müssen engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Erkrankung überwacht werden.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

Wenn die Immunsuppressiva-Therapie reduziert oder abgesetzt wird, sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen NMOSD-Schubes zu beobachten.

Labormedizinische Überwachung bei PNH

PNH-Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer intravasculären Hämolyse einschließlich der Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel im Serum überwacht werden. PNH-Patienten, die mit Soliris behandelt werden, sollten durch Messung der LDH-Spiegel auf eine intravasculäre Hämolyse überwacht werden. Gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsschemas von 14+/-2 Tagen während der Erhaltungsphase (bis zu alle 12 Tage) erforderlich sein.

Labormedizinische Überwachung bei aHUS

aHUS-Patienten, die mit Soliris behandelt werden, sollten durch Messung der Thrombozytenzahl, der Serum-LDH-Spiegel und der Serum-Kreatinin-Spiegel auf Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie überwacht werden. Gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsschemas von 14+/-2 Tagen während der Erhaltungsphase (bis zu alle 12 Tage) erforderlich sein.

Behandlungsabbruch bei PNH

Wenn die Behandlung mit Soliris bei Patienten mit PNH abgesetzt wird, sollten sie auf

Anzeichen und Symptome einer schweren intravasculären Hämolyse überwacht werden. Eine schwere Hämolyse ist an höheren LDH-Spiegeln im Serum als vor der Behandlung in Verbindung mit Folgendem erkennbar: absolute Abnahme der Größe des PNH-Klons um mehr als 25 % (nicht eingerechnet Verdünnungseffekte aufgrund von Transfusionen) in einer Woche oder weniger; ein Hämoglobin-Spiegel von < 5 g/dl oder eine Abnahme von > 4 g/dl in einer Woche oder weniger; Angina pectoris; Veränderung des Geisteszustandes; Anstieg des Kreatinin-Spiegels im Serum um 50 % oder Thrombose. Jeder Patient, der Soliris absetzt, ist mindestens 8 Wochen zu überwachen, um eine schwere Hämolyse oder andere Reaktionen zu erkennen.

Wenn nach Absetzen von Soliris eine schwere Hämolyse auftritt, sind folgende Verfahren/Therapien in Erwägung zu ziehen: Bluttransfusion (Erythrozytenkonzentrat) oder Austauschtransfusion, falls mittels Durchflusszytometrie festgestellt wird, dass die PNH-Erythrozyten > 50 % der Erythrozyten insgesamt ausmachen; Antikoagulanzen; Kortikosteroide oder erneute Anwendung von Soliris. In den klinischen Studien bei PNH brachen 16 Patienten die Behandlung mit Soliris ab. Eine schwere Hämolyse wurde nicht beobachtet.

Behandlungsabbruch bei aHUS

Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) wurden bei einigen Patienten frühestens nach 4 bis zu 127 Wochen nach Unterbrechung der Soliris Therapie beobachtet. Eine Unterbrechung der Therapie sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn diese medizinisch begründet ist.

In klinischen Studien bei aHUS unterbrachen 61 Patienten (21 pädiatrische Patienten) die Behandlung mit Soliris, mit einer anschließenden Folgeüberwachung von im Median 24 Wochen.

Bei 12 Patienten konnten 15 schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) nach Behandlungsabbruch beobachtet werden. In weiteren 2 Patienten traten 2 schwere TMA Komplikationen auf, die eine geringere Dosierung außerhalb des zugelassenen Dosierungsschemas erhielten (siehe Abschnitt 4.2). Schwere TMA Komplikationen traten bei Patienten unabhängig von identifizierten genetischen Mutationen, hoch riskanten Polymorphismen oder Autoantikörpern auf. Weitere schwerwiegende medizinische Komplikationen, wie z.B. starke Verschlechterung der Nierenfunktion, krankheitsbedingte Krankenhauseinweisungen und Fortschreiten der Erkrankung bis zum terminalen Nierenversagen mit Dialysepflicht, traten bei diesen Patienten auf. Trotz Wiederaufnahme der Soliris Therapie nach der Unterbrechung kam es bei einem Patienten zum terminalen Nierenversagen.

Wenn die Behandlung mit Soliris bei Patienten mit aHUS abgesetzt wird, sollten sie daher engmaschig auf Anzeichen von schweren Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie überwacht werden. Die Überwachung kann zur Prognose oder Verhütung von schweren Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie bei aHUS Patienten nach Absetzen von Soliris nicht ausreichend sein.

Schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie nach Absetzen sind zu erkennen (i) am Auftreten einer Kombination von zwei oder wiederholter Messung eines der folgenden Parameter: Verringerung der Thrombozytenzahl um $\geq 25\%$ im Vergleich zum Ausgangswert vor Soliris-Behandlung oder zur maximalen Thrombozytenzahl während der Soliris-Behandlung; Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 25\%$ im Vergleich zum Ausgangswert vor Soliris-Behandlung oder zum Tiefstwert (Nadir) während der Soliris-Behandlung; Anstieg der Serum-LDH um $\geq 25\%$ im Vergleich zum Ausgangswert vor Soliris-Behandlung oder zum Tiefstwert (Nadir) während der Soliris-Behandlung oder (ii) am Auftreten eines der folgenden Anzeichen/Symptome: Veränderung des Geisteszustandes oder Krampfanfälle; Angina pectoris oder Dyspnoe oder einer Thrombose.

Wenn nach Absetzen von Soliris schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie auftreten, sollten eine Fortsetzung der Soliris-Behandlung, unterstützende Maßnahmen durch Plasmaaustausch/Plasmainfusion oder geeignete supportive Maßnahmen wie eine Dialyse zur Unterstützung der Nierenfunktion, eine mechanische Beatmung zur Unterstützung der Atemfunktion oder eine Behandlung mit Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden.

Behandlungsabbruch bei refraktärer gMG:

Die Anwendung von Soliris zur Behandlung von refraktärer gMG wurde nur im Rahmen einer dauerhaften Verabreichung untersucht. Patienten, bei denen die Soliris-Behandlung abgebrochen wird, sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Exazerbation der Krankheit überwacht werden.

Behandlungsabbruch bei NMOSD:

Die Anwendung von Soliris zur Behandlung von NMOSD wurde nur im Rahmen einer dauerhaften Anwendung untersucht und die Wirkung des Absetzens von Soliris wurde nicht beschrieben. Patienten, bei denen die Soliris-Behandlung abgesetzt wird, sollten sorgfältig auf Anzeichen eines möglichen NMOSD-Schubes überwacht werden.

Informationen zu Soliris

Alle Ärzte, die beabsichtigen Soliris zu verschreiben, müssen mit der Informationsbroschüre für Fachkreise zur Behandlung von Soliris vertraut sein. Sie müssen Nutzen und Risiken einer Soliris-Behandlung mit den Patienten besprechen und ihnen die Informationsbroschüre für Patienten zur Behandlung mit Soliris und die Patientenkarte aushängen. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie sich bei Auftreten von Fieber, Kopfschmerzen zusammen mit Fieber und/oder Nackensteifigkeit oder Lichtempfindlichkeit umgehend an einen Arzt wenden müssen, da dieses Anzeichen für eine Meningokokkeninfektion sein können.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 5 mmol Natrium pro Durchstechflasche. Dies sollten Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten müssen, berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der potenziellen Hemmwirkung von Eculizumab auf die komplementabhängige Zytotoxizität von Rituximab kann Eculizumab die erwarteten pharmakodynamischen Wirkungen von Rituximab mindern.

Eine Langzeitbehandlung mit intravenösem humanem Immunglobulin (IVIg) kann den durch den endosomalen neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) vermittelten Recyclingmechanismus von monoklonalen Antikörpern wie Eculizumab beeinträchtigen und so zu einer Abnahme der Eculizumab-Konzentration im Serum führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bei gebärfähigen Frauen sollte die Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode zur Verhinderung einer Schwangerschaft während der Behandlung und mindestens 5 Monate nach der letzten Eculizumab-Dosis in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine gut kontrollierten Studien an Schwangeren vor, die mit Eculizumab behandelt wurden. Daten über eine begrenzte Zahl von exponierten Schwangeren (Ergebnisse von weniger als 300 Schwangerschaften) deuten nicht auf ein erhöhtes fetales Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Eculizumab hin. Aufgrund des Fehlens gut kontrollierter Studien bleibt jedoch eine gewisse Unsicherheit bestehen.

Daher wird empfohlen, vor Beginn und während einer Behandlung mit Eculizumab bei Schwangeren eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse durchzuführen. Sollte diese Behandlung während einer Schwangerschaft für notwendig erachtet werden, wird zu einer strengen Überwachung von Mutter und Fetus entsprechend den lokalen Leitlinien geraten.

Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren mit Eculizumab durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazentaschranke und demzufolge kann Eculizumab potenziell eine terminale Komplexeinhibition im fetalen Kreislauf verursachen. Deshalb sollte Soliris einer Schwangeren nur dann gegeben werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Es sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten, da aus den verfügbaren begrenzten Daten hervorgeht, dass Eculizumab nicht in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der Einschränkungen der verfügbaren Daten sollte jedoch der Nutzen des Stillens für Entwicklung und Gesundheit des Kindes zusammen mit dem klinischen Bedarf der Mutter für Eculizumab und potenziellen unerwünschten Wirkungen auf das gestillte Kind durch Eculizumab oder die Grunderkrankung der Mutter in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Fertilität mit Eculizumab durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Soliris hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unterstützende Sicherheitsdaten wurden in 31 abgeschlossenen klinischen Studien erhoben, in denen 1.503 Patienten mit komplement-vermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD, mit Eculizumab behandelt wurden. Die häufigste Nebenwirkung war Kopfschmerz (trat am häufigsten in der Induktionsphase der Behandlung auf). Die schwerwiegendste Nebenwirkung war Meningokokken-Sepsis.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 enthält Nebenwirkungen aus Spontanberichten und abgeschlossenen klinischen Studien mit Eculizumab, einschließlich Studien bei PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD. Sehr häufige ($\geq 1/10$), häufige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentliche ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) oder seltene ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Nebenwirkungen von Eculizumab sind geordnet nach Organklassen und bevorzugter Bezeichnung aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmender Schwere gelistet.

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die aus den klinischen Studien mit Eculizumab, einschließlich PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD, und seit der Markteinführung berichtet wurden

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion, Lippenherpes	Meningokokken-Infektion ^b , Sepsis, septischer Schock, Peritonitis, Infektion der unteren Atemwege, Pilzinfektion, Virusinfektion, Abszess ^a , Zellulitis, Influenza, gastrointestinale Infektion, Zystitis, Infektion, Sinusitis	Aspergillus-Infektion ^c , bakterielle Arthritis ^c , Gonokokken-Infektion des Urogenitaltrakts, <i>Haemophilus-influenzae</i> -Infektion, Impetigo, Zahnfleischentzündung
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inklusive Zysten und Polypen)				Malignes Melanom, Myelodysplastisches Syndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Anämie	Thrombozytopenie, Lymphopenie	Hämolyse*, abnormer Gerinnungsfaktor, Erythrozyten-Agglutination, Koagulopathie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion, Hypersensitivität	
Endokrine Erkrankungen				Morbus Basedow
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitverlust	
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie	Depression, Angst, Stimmungsschwankungen	Abnorme Träume, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl, Dysgeusie,	Parästhesie, Tremor	Synkope
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen	Bindehautreizung

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths			Tinnitus, Vertigo	
Herzerkrankungen			Palpitation	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Akzelerierte Hypertonie, Hypotonie, Hitzewallungen, Venenerkrankung	Hämatom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, oropharyngeale Schmerzen	Dyspnoe, Nasenbluten, Rachenreizung, verstopfte Nase, Rhinorrhoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen	Obstipation, Dyspepsie, abdominales Spannungsgefühl	Gastroösophageale Refluxkrankheit, schmerzendes Zahnfleisch
Leber- und Gallenerkrankungen				Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus, Alopezie	Urtikaria, Erythem, Petechien, Hyperhidrose, trockene Haut	Dermatitis, Depigmentierung der Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Myalgie,	Muskelspasmen, Knochen-schmerzen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Gelenk-schwellung, Schmerzen in Extremitäten	Trismus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenfunktionsstörung, Dysurie, Hämaturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Spontanerektion	Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber, Fatigue, grippeähnliche Erkrankung	Ödeme, Thorax-Beschwerden, Asthenie, Schmerzen im Brustraum, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost	Extravasat, Parästhesie an der Infusionsstelle, Wärmegefühl
Untersuchungen			Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, γ -Glutamyltransferase erhöht, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt	Coombs-Test positiv ^c
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Infusionsbedingte Reaktion	

Einbezogene Studien: Asthma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Dermatomyositis (C99-006), gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), Neuromyelitis-optica- Spektrumerkrankungen (ECU-NMO-301), IMG (C99-004, E 99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E 02-001, E 05-001, E 07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), Psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E 01-004, E 99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA Version 21.0.

* Siehe Abschnitt „Beschreibung einzelner Nebenwirkungen“.

^a Abszess umfasst die folgende Gruppe von *Preferred Terms* (PTs): Abszess Gliedmaße, Kolonabszess, Nierenabszess, subkutaner Abszess, Zahnabszess, hepato-splenischer Abszess, perirektaler Abszess, Rektalabszess.

^b Meningokokken-Infektion umfasst die folgende Gruppe von *Preferred Terms* (PT)[Bevorzugte Begriffe]: Meningokokken-Infektion, Meningokokken-Sepsis, Meningokokken-Meningitis, Neisseria-Infektion.

^c In Berichten nach der Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Die schwerwiegendste Nebenwirkung in allen klinischen Studien war das Auftreten einer Meningokokken-Sepsis, welche eine häufige Form einer Meningokokkeninfektion bei Patienten ist, die mit Soliris behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Fälle von *Neisseria*-Arten wurden berichtet, einschließlich Sepsis durch *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, und un-spezifizierten *Neisseria spp.*

Bei 2 % der PNH-Patienten wurden Antikörper gegen Soliris mittels ELISA, bei 3 % der aHUS-Patienten und 2 % der NMO-SD-Patienten mittels *ECL Bridging Format Assay* nachgewiesen. In placebo-kontrollierten Studien bei refraktärer gMG wurden keine Antikörper gegen das Arzneimittel beobach-

tet. Wie bei allen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität.

Nach ausgesetzten oder verspäteten Soliris-Gaben in klinischen Studien zur Behandlung der PNH wurden Fälle von Hämolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach ausgesetzten oder verspäteten Soliris-Gaben in klinischen Studien zur Behandlung des aHUS wurden Fälle von Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Das in der pädiatrischen PNH-Studie M07-005 beobachtete Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (Alter 11 bis unter 18 Jahre) mit PNH erschien vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen. Die

häufigste Nebenwirkung bei Kindern und Jugendlichen war Kopfschmerz.

Bei pädiatrischen aHUS-Patienten (Alter 2 Monate bis unter 18 Jahre), die an den aHUS-Studien C08-002, C08-003, C09-001r und C10-003 teilgenommen hatten, erschien das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem beobachteten Sicherheitsprofil bei erwachsenen aHUS-Patienten. Die Sicherheitsprofile der verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen erscheinen vergleichbar.

Soliris wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen mit refraktärer gMG oder NMO-SD untersucht.

Ältere Patienten

Es wurden insgesamt keine Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit zwischen älteren

(≥ 65 Jahre) und jüngeren (< 65 Jahre) Patienten mit refraktärer gMG berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit anderen Erkrankungen

Sicherheitsdaten aus anderen klinischen Studien

Unterstützende Sicherheitsdaten wurden in 12 abgeschlossenen klinischen Studien erhoben, in denen 934 Patienten mit anderen Erkrankungen als PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD mit Eculizumab behandelt wurden. Bei einem ungeimpften Patienten mit idiopathischer membranöser Glomerulonephropathie trat eine Meningokokkenmeningitis auf. Die bei Patienten mit anderen Erkrankungen als PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD gemeldeten Nebenwirkungen waren ähnlich denen bei Patienten mit PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD (siehe Tabelle 1 auf Seite 4). Aus diesen klinischen Studien gingen keine spezifischen Nebenwirkungen hervor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon +49 61 03 77 0, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA25

Soliris ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG_{2/4k}-Antikörper, der an das humane Komplementprotein C5 bindet und die Aktivierung des terminalen Komplements hemmt. Der Soliris-Antikörper enthält humane konstante Regionen und murine Komplementarität-bestimmende Regionen (CDR), die auf die variablen Regionen der leichten und schweren Ketten des humanen Gerüsts (Framework) aufgesetzt sind. Soliris besteht aus zwei schweren Ketten mit 448 Aminosäuren und zwei leichten Ketten mit 214 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 148kDa.

Soliris wird in einem murinen Myelom-(NS0-Zelllinien-) Expressionssystem hergestellt und wird durch Affinitäts- und Ionenaustauschchromatographie gereinigt. Der Herstellungsprozess des Arzneistoffs umfasst ebenfalls spezifische Virusinaktivierungs- und -abreicherungsschritte.

Wirkmechanismus

Eculizumab, der Wirkstoff in Soliris, ist ein terminaler Komplementinhibitor, der spezifisch und mit hoher Affinität an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in die Fragmente C5a und

C5b blockiert und die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 verhindert. Eculizumab erhält die frühen Komponenten der Komplementaktivierung, die von wesentlicher Bedeutung für die Opsonisierung von Mikroorganismen und die Elimination (Clearance) von Immunkomplexen sind.

Bei PNH-Patienten werden die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung und die daraus resultierende komplementvermittelte intravaskuläre Hämolyse durch die Behandlung mit Soliris blockiert.

Bei den meisten PNH-Patienten reichen Eculizumab-Serumkonzentrationen von etwa 35 Mikrogramm/ml für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen komplementvermittelten intravaskulären Hämolyse aus.

Die dauerhafte Verabreichung von Soliris bei PNH führte zu einer raschen und nachhaltigen Verringerung der komplementvermittelten hämolytischen Aktivität.

Bei aHUS-Patienten werden die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung und die daraus resultierende komplementvermittelte thrombotische Mikroangiopathie durch die Behandlung mit Soliris blockiert.

Alle aHUS-Patienten, die nach dem empfohlenen Dosierungsschema mit Soliris behandelt wurden, erreichten eine rasche und anhaltende Abnahme der terminalen Komplementaktivität. Bei allen Patienten mit aHUS reichen Eculizumab-Serumkonzentrationen von etwa 50–100 Mikrogramm/ml für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen Komplementaktivität aus.

Die dauerhafte Verabreichung von Soliris bei aHUS führte zu einer raschen und nachhaltigen Verringerung der komplementvermittelten thrombotischen Mikroangiopathie.

Bei Patienten mit refraktärer gMG verursacht die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung eine vom Membranangriffskomplex (MAC) abhängige Lyse und eine C5a-abhängige Entzündung an der neuromuskulären Endplatte, was zum Ausfall der neuromuskulären Übertragung führt. Die dauerhafte Verabreichung von Soliris führt zu einer sofortigen, vollständigen und nachhaltigen Hemmung der terminalen Komplementaktivität (Eculizumab-Serumkonzentrationen ≥ 116 Mikrogramm/ml).

Bei Patienten mit NMOSD führt eine durch Autoantikörper gegen AQP4 verursachte unkontrollierte Aktivierung des terminalen Komplements zur Entstehung der MAC- und C5a-abhängigen Entzündung, die Astrozytennekrose und eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke sowie das Absterben der umgebenden Oligodendrozyten und Neuronen zur Folge hat. Die dauerhafte Anwendung von Soliris führt zu einer sofortigen, vollständigen und anhaltenden Hemmung der terminalen Komplementaktivität (Eculizumab-Serumkonzentrationen ≥ 116 Mikrogramm/ml).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Soliris bei PNH-Patienten mit Hämolyse wurden in einer 26-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (C04-001) untersucht. PNH-Patienten wurden ebenfalls in einer 52-wöchigen einarmigen

Studie (C04-002) sowie in einer Langzeit-Verlängerungsstudie (E 05-001) mit Soliris behandelt. Die Patienten erhielten vor Verabreichung von Soliris eine Meningokokkenimpfung. In allen Studien betrug die Eculizumab-Dosis 600 mg Studienmedikament alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 900 mg 7 ± 2 Tage später und anschließend 900 mg alle 14 ± 2 Tage für die Dauer der Studie. Soliris wurde als intravenöse Infusion über 25 bis 45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) verabreicht. Zusätzlich wurde ein nicht-interventionelles Beobachtungsregister (M07-001) bei PNH Patienten initiiert, um den natürlichen Verlauf der PNH bei unbehandelten Patienten, sowie die klinischen Ergebnisse unter Soliris Therapie zu charakterisieren.

In die Studie C04-001 (TRIUMPH) wurden PNH-Patienten mit mindestens 4 Transfusionen in den vorangegangenen 12 Monaten, einem mittels Durchflusszytometrie bestätigten Anteil von mindestens 10 % PNH-Zellen und einer Thrombozytenzahl von mindestens 100.000/Mikroliter entweder randomisiert einer Soliris- (n = 43) oder Placebo-Behandlung (n = 44) zugeordnet. Vor der Randomisierung durchliefen alle Patienten eine anfängliche Beobachtungsphase, um den Bedarf an Erythrozytentransfusion zu bestätigen und die Hämoglobin-konzentration (den „Sollwert“) zu ermitteln, die die Stabilisierung der Hämoglobinkonzentration und die Transfusionsergebnisse jedes Patienten bestimmen würde. Der Hämoglobinsollwert war bei Patienten mit Symptomen ≤ 9 g/dl und bei Patienten ohne Symptome ≤ 7 g/dl. Primäre Wirksamkeitseindpunkte waren eine Stabilisierung der Hämoglobinkonzentration (Patienten, die eine über dem Hämoglobinsollwert liegende Hämoglobinkonzentration aufrechterhielten und ohne weitere Erythrozytentransfusion während des gesamten 26-wöchigen Zeitraums auskamen) und der Bedarf an Bluttransfusion. Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren relevante sekundäre Endpunkte. Die Hämolyse wurde hauptsächlich durch Messung der LDH-Spiegel im Serum überwacht. Der Anteil der PNH-Erythrozyten wurde mittels Durchflusszytometrie kontrolliert. Patienten, die Antikoagulantien und systemische Kortikosteroide zu Beginn erhielten, setzten die Einnahme dieser Medikamente fort. Die wichtigsten Ausgangsparameter waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 2).

In der nicht-kontrollierten Studie C04-002 (SHEPHERD) erhielten PNH-Patienten mit mindestens einer Transfusion in den vorausgegangenen 24 Monaten und mindestens 30.000 Thrombozyten/Mikroliter Soliris über einen 52-wöchigen Zeitraum. Zu den Begleittherapien gehörten Antithrombotika bei 63 % der Patienten und systemische Kortikosteroide bei 40 % der Patienten. Die Ausgangsmerkmale sind in Tabelle 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 7

In der Studie TRIUMPH war die Hämolyse bei den mit Soliris behandelten Patienten signifikant verringert (p < 0,001), was Besserungen der Anämie bewirkte, die sich durch erhöhte Hämoglobinstabilisierung und

verminderten Bedarf an Erythrozyten-Transfusionen im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten äußerten (siehe Tabelle 3). Diese Auswirkungen konnten bei den Patienten innerhalb jeder der drei vor der Studie festgelegten Strata bezüglich Erythrozyten-Transfusionen (4 – 14 Einheiten; 15 – 25 Einheiten; > 25 Einheiten) festgestellt werden. Nach 3 Wochen Behandlung mit Soliris wurden von den Patienten geringere Fatigue und eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet. Aufgrund des Stichprobenumfangs und der Dauer der Studie konnten die Wirkungen von Soliris auf thrombotische Ereignisse nicht ermittelt werden. In der SHEPHERD-Studie beendeten 96 der 97 aufgenommenen Patienten die Studie (ein Patient starb nach einem thrombotischen Ereignis). Die Reduktion intravaskulärer Hämolyse, die anhand der LDH-Spiegel im Serum gemessen wurde, hielt während des Behandlungszeitraums an und führte zu einer erhöhten Transfusionsvermeidung, einem verringerten Bedarf an Erythrozyten-Transfusion und zu geringerer Fatigue (siehe Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3

Von den 195 Patienten aus den Studien C04-001, C04-002 und anderen anfänglichen Studien wurden die mit Soliris behandelten PNH-Patienten in eine Langzeit-Verlängerungsstudie (E 05-001) eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde die Reduktion der intravaskulären Hämolyse während der gesamten Dauer der Soliris-Exposition von 10 bis zu 54 Monaten aufrechterhalten. Unter der Behandlung mit Soliris traten weniger thrombotische Ereignisse auf als während desselben Zeitraums vor der Behandlung. Dieses Ergebnis wurde jedoch in nicht-kontrollierten klinischen Studien festgestellt.

Das PNH Register (M07-001) wurde genutzt, um die Wirksamkeit von Soliris bei PNH-Patienten ohne Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in der Historie zu beurteilen. Diese Patienten hatten eine hohe Krankheitsaktivität, die durch eine erhöhte Hämolyse (LDH $\geq 1,5 \times \text{ONW}$) und das Vorhandensein eines oder mehrerer der damit verbundenen klinischen Symptome definiert ist: Fatigue, Hämoglobinurie, abdominale Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin < 100 g/l), schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (einschließlich Thrombosen), Dysphagie oder erektile Dysfunktion.

Im PNH-Register wurde bei mit Soliris behandelten Patienten eine Reduktion der Hämolyse und der damit verbundenen Symptome beobachtet. Nach 6 Monaten hatten die mit Soliris behandelten Patienten ohne Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in der Historie signifikant ($p < 0,001$) reduzierte LDH-Spiegel (medianer LDH-Spiegel von 305 U/l; Tabelle 4). Weiterhin erfuhren 74 % der mit Soliris behandelten Patienten ohne Transfusionshistorie klinisch relevante Verbesserungen im FACIT-Fatigue Score (d. h. Erhöhung um 4 oder mehr Punkte) und 84 % im EORTC Fatigue Score (d. h. Abnahme um 10 oder mehr Punkte).

Siehe Tabelle 4

Tabelle 2: Demografische Patientendaten und -parameter in den Studien C04-001 und C04-002

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Mittleres Alter (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Geschlecht – weiblich (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastische Anämie oder MDS in der Anamnese (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Begleittherapie mit Antikoagulantien (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Begleittherapie mit Steroiden/ Immunsuppressiva (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Behandlungsabbruch	10	2	1
Erythrozytenkonzentrate in den vorangegangenen 12 Monaten (Median (Q1/Q3))	17,0 (13,5/25,0)	18,0 (12,0/24,0)	8,0 (4,0/24,0)
Mittlerer Hb-Spiegel (g/dl) am Sollwert (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	n. a.
Prätherapeutische LDH-Spiegel (Median, U/l)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Freies Hämoglobin zu Beginn der Studie (Median, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit in den Studien C04-001 und C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	p-Wert	Soliris N = 97	p-Wert
Prozentualer Anteil der Patienten mit stabilisierten Hämoglobinspiegeln am Ende der Studie	0	49	< 0,001	n. a.	
Transfundierte Erythrozytenkonserven während der Behandlung (Median)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Vermeidung von Transfusionen während der Behandlung (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-Spiegel am Ende der Studie (Median, U/l)	2.167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH-AUC am Ende der Studie (Median, U/l x Tag)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Freies Hämoglobin am Ende der Studie (Median, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (Effektgröße)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Die Ergebnisse aus der Studie C04-002 beziehen sich auf Vergleiche vor und nach der Behandlung

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit (LDH-Spiegel und FACIT-Fatigue) bei PNH-Patienten ohne Transfusionshistorie im M07-001

Parameter	M07-001
	Soliris Keine Transfusion
LDH Spiegel zu Beginn der Studie (Median, U/l)	N = 43 1447
LDH Spiegel nach 6 Monaten (Median, U/l)	N = 36 305
FACIT-Fatigue Score zu Beginn der Studie (Median)	N = 25 32
FACIT-Fatigue Score der letzten verfügbaren Auswertung (Median)	N = 31 44

FACIT-Fatigue wird auf einer Skala von 0–52 ermittelt, wobei höhere Werte auf weniger Fatigue hinweisen

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom

Die Wirksamkeit von Soliris bei der Behandlung des aHUS wurde aus den Daten von 100 Patienten in vier prospektiven kontrollierten klinischen Studien, drei bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) und einer bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (C10-003) sowie bei 30 Patienten in einer retrospektiven Studie (C09-001r) ermittelt.

Bei Studie C08-002A/B handelte es sich um eine prospektive, kontrollierte, offene Studie, in die Patienten in der Frühphase eines aHUS mit Anzeichen einer klinisch manifestierten thrombotischen Mikroangiopathie (Thrombozytenzahl von $\leq 150 \times 10^9/l$ trotz Plasmaaustausch/Plasmainfusion und LDH und Serum-Kreatinin oberhalb der oberen Grenze des Normalbereichs) eingeschlossen wurden. Bei Studie C08-003A/B handelte es sich um eine prospektive, kontrollierte, offene Studie, in die Patienten mit länger bestehendem aHUS ohne offensichtliche Hinweise auf eine klinisch manifestierte thrombotische Mikroangiopathie eingeschlossen wurden. Diese Patienten hatten über längere Zeit Plasmaaustausch/Plasmainfusionen (PA/PI) erhalten (≥ 1 PA/PI-Sitzung alle zwei Wochen und nicht mehr als 3 PA/PI-Sitzungen/Woche über mindestens 8 Wochen vor der ersten Dosis). In beiden prospektiven Studien wurden die Patienten über 26 Wochen mit Soliris behandelt. Die meisten dieser Patienten wurden danach in eine offene Verlängerungsstudie aufgenommen. Alle Patienten, die in die beiden prospektiven Studien aufgenommen wurden, hatten einen ADAMTS-13 Wert über 5 %.

Vor Therapieeinleitung mit Soliris wurden die Patienten gegen Meningokokken geimpft oder erhielten eine geeignete Antibiotikaphylaxe bis 2 Wochen nach Impfung. In allen Studien betrug die Soliris-Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen mit aHUS 900 mg alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 1.200 mg 7 ± 2 Tage später, dann 1.200 mg alle 14 ± 2 Tage über die gesamte Studiendauer. Soliris wurde als intravenöse Infusion über 35 Minuten verabreicht. Das Dosierungsschema bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 40 kg wurde mithilfe einer pharmakokinetischen Simulation festgelegt, mit der die empfohlene Dosis und das Dosierungsschema auf Basis des Körpergewichts ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Zu den primären Endpunkten gehörte in Studie C08-002A/B die Änderung der Thrombozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert und in Studie C08-003A/B die Abwesenheit von Ereignissen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA). Weitere Endpunkte waren TMA-Interventionsrate, Normalisierung hämatologischer Parameter, vollständiges Ansprechen der TMA, Änderungen der LDH, Nierenfunktion und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Abwesenheit von TMA-Ereignissen war definiert als Abwesenheit folgender Ereignisse über mindestens 12 Wochen: Abnahme der Thrombozytenzahl von $> 25\%$ gegenüber dem Ausgangswert, Plasmaaustausch/Plasmainfusion und neu eingeleitete Dialyse. TMA-Interventionen waren definiert als

Plasmaaustausch/Plasmainfusion oder neu eingeleitete Dialyse. Normalisierung hämatologischer Parameter war definiert als Normalisierung der Thrombozytenzahl und der LDH-Spiegel während ≥ 2 aufeinanderfolgender Messungen während ≥ 4 Wochen. Vollständiges Ansprechen der TMA war definiert als Normalisierung hämatologischer Parameter und anhaltende Abnahme des Serumkreatinins um $\geq 25\%$ in ≥ 2 aufeinanderfolgenden Messungen über ≥ 4 Wochen. Die Ausgangsparameter für die jeweiligen Studien sind in Tabelle 5 dargestellt.

Siehe Tabelle 5

Patienten in der aHUS-Studie C08-002A/B wurden mindestens 26 Wochen mit Soliris behandelt. Nach Abschluss der initialen 26-wöchigen Behandlungsphase führten die meisten Patienten die Behandlung im Rahmen einer Verlängerungsstudie fort. In der aHUS-Studie C08-002A/B betrug die mediane Behandlungsdauer mit Soliris annähernd 100 Wochen (Spanne: 2–145 Wochen).

Nach Beginn der Soliris-Behandlung waren eine Abnahme der terminalen Komplementaktivität sowie ein Anstieg der Thrombozytenzahlen im Vergleich zu den Ausgangswerten zu beobachten. Die Abnahme der terminalen Komplementaktivität war bei allen Patienten nach Beginn der Soliris-Behandlung zu beobachten. Daten zur Wirksamkeit von Soliris in Studie C08-002A/B sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Alle Werte der Wirksamkeitsendpunkte verbesserten sich über die Behandlungsdauer von 2 Jahren oder blieben unverändert. Bei allen Patienten, mit vollständigem TMA-Ansprechen, wurde dieses aufrechterhalten. Bei einer Behandlung von länger als 26 Wochen wurde bei 2 weiteren Patienten ein vollständiges und anhaltendes TMA-Ansprechen durch Senkung der LDH auf Normalwerte (bei einem Patienten) und durch Abnahme des Serumkreatinins (bei 2 Patienten) erreicht. Unter Behandlung mit Soliris verbesserte sich die Nierenfunktion anhaltend, gemessen als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

(eGFR). Vier der 5 Patienten, die zu Studienbeginn dialysepflichtig waren, konnten die Dialyse für die Dauer der Soliris-Behandlung unterbrechen. Ein Patient benötigte eine neue Dialyse. Die Patienten berichteten eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL).

In der aHUS-Studie C08-002A/B zeigten Patienten mit und ohne identifizierte Mutationen in Genen, die Proteine für komplement-regulierende Faktoren kodieren, ein vergleichbares Ansprechen auf Soliris.

Patienten in der aHUS-Studie C08-003A/B wurden mindestens 26 Wochen mit Soliris behandelt. Nach Abschluss der initialen 26-wöchigen Behandlungsphase führten die meisten Patienten die Behandlung im Rahmen einer Verlängerungsstudie fort. In der aHUS-Studie C08-003A/B betrug die mediane Behandlungsdauer mit Soliris annähernd 114 Wochen (Spanne: 26–129 Wochen). Daten zur Wirksamkeit von Soliris in Studie C08-003A/B sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

In der aHUS-Studie C08-003A/B zeigten Patienten mit und ohne identifizierte Mutationen in Genen, die Proteine für komplement-regulierende Faktoren kodieren, ein vergleichbares Ansprechen auf Soliris. Bei allen Patienten wurde nach Beginn der Soliris-Behandlung eine Abnahme der terminalen Komplementaktivität beobachtet. Alle Werte der Wirksamkeitsendpunkte verbesserten sich über die Behandlungsdauer von 2 Jahren oder blieben unverändert. Bei allen Patienten, mit vollständigem TMA-Ansprechen, wurde dieses aufrechterhalten. Bei einer Behandlung von länger als 26 Wochen wurde bei 6 weiteren Patienten ein vollständiges und anhaltendes TMA-Ansprechen durch Abnahme des Serumkreatinins erreicht.

Kein Patient benötigte eine neue Dialyse. Die Nierenfunktion, gemessen als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), verbesserte sich unter Soliris-Behandlung.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 9

Tabelle 5: Demografische Patientendaten und -parameter in den Studien C08-002A/B und C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Screening in Monaten, Median (min/max)	10 (0,26/236)	48 (0,66/286)
Zeit von der Manifestierung der bestehenden TMA bis zum Screening in Monaten, Median (min/max)	< 1 (< 1/4)	9 (1/45)
Anzahl der Sitzungen für Plasmaaustausch/Plasmainfusion zur Behandlung einer bestehenden TMA, Median (min/max)	17 (2/37)	62 (20/230)
Anzahl der Sitzungen für Plasmaaustausch/Plasmainfusion innerhalb 7 Tagen vor der ersten Eculizumab-Verabreichung, Median (min/max)	6 (0/7)	2 (1/3)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert ($\times 10^9/L$), Mittelwert (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH Ausgangswert (U/L), Mittelwert (SD)	323 (138)	223 (70)
Patienten ohne identifizierte Mutation, n (%)	4 (24)	6 (30)

In die aHUS-Studie C10-004 wurden 41 Patienten mit Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie eingeschlossen. Um die Einschlusskriterien zu erfüllen, mussten die Patienten eine Thrombozytenzahl unterhalb des niedrigsten Werts des Normalbereichs (NB), Anzeichen einer Hämolyse wie Erhöhung der Serum-LDH, und ein Serumkreatinin über dem obersten Wert des Normalbereichs haben ohne chronisch dialysepflichtig zu sein. Das mediane Patientenalter war 35 (Bereich: 18–80 Jahre). Alle in die aHUS-Studie C10-004 eingeschlossenen Patienten hatten eine ADAMTS-13-Aktivität über 5%. 51% der Patienten hatten eine nachgewiesene Mutation eines Komplementregulierenden Faktors oder Autoantikörper. Insgesamt 35 Patienten erhielten Plasmaaustausch/Plasmainfusion vor der Behandlung mit Soliris. In Tabelle 7 sind die Ausgangswerte der wichtigsten klinischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten, die in die aHUS-Studie C10-004 aufgenommen wurden, zusammengefasst.

Siehe Tabelle 7

Die Patienten der aHUS-Studie C10-004 erhielten Soliris über einen Zeitraum von mindestens 26 Wochen. Nach Beendigung der initialen 26-wöchigen Behandlungsperiode entschieden sich die meisten Patienten für die Fortsetzung der Langzeitbehandlung.

Nach Behandlungsbeginn mit Soliris wurden eine Reduktion der terminalen Komplementaktivität und eine Zunahme der Thrombozytenzahl im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. Soliris reduzierte die Anzeichen der komplement-vermittelten TMA-Aktivität, wie durch eine Zunahme der mittleren Thrombozytenzahl von Studienbeginn bis 26 Wochen danach gezeigt wurde. In der aHUS-Studie C10-004 stieg der Mittelwert der Thrombozytenzahl (\pm SD) innerhalb einer Woche von $119 \pm 66 \times 10^9/l$ bei Studienbeginn auf $200 \pm 84 \times 10^9/l$; diese Wirkung hielt 26 Wochen an (der Mittelwert der Thrombozytenzahl (\pm SD) nach 26 Wochen lag bei $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Die Nierenfunktion, wie durch die eGFR ermittelt, verbesserte sich während der Soliris-Behandlung. 20 der 24 Patienten, die zu Anfang dialysepflichtig waren, konnten die Dialyse während der Behandlung mit Soliris absetzen. In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der Wirksamkeit aus der aHUS-Studie C10-004 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 10

Eine Langzeitbehandlung mit Soliris (Median 52 Wochen, im Bereich von 15 bis 126 Wochen) war mit einem erhöhten Anteil von klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei erwachsenen aHUS Patienten verbunden. Als die Soliris Therapie länger als 26 Wochen beibehalten wurde, erreichten 3 weitere Patienten (63% der Patienten insgesamt) ein vollständiges TMA-Ansprechen. Weitere 4 Patienten (98% der Patienten insgesamt) erreichten eine Normalisierung der hämatologischen Parameter. Bei der letzten Auswertung erreichten 25 der 41 Patienten (63%) eine Verbesserung der eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit in den prospektiven aHUS-Studien C08-002A/B und C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Nach 26 Wochen	Nach 2 Jahren ¹	Nach 26 Wochen	Nach 2 Jahren ¹
Normalisierung der Thrombozytenzahl Alle Patienten, n (%) (95%CI) Patienten mit abnormem Ausgangswert, n/n (%)	14 (82) (57–96) 13/15 (87)	15 (88) (64–99) 13/15 (87)	18 (90) (68–99) 1/3/(33)	18 (90) (68–99) 1/3/(33)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%) (95%CI)	15 (88) (64–99)	15 (88) (64–99)	16 (80) (56–94)	19 (95) (75–99)
Tägliche TMA Interventionsrate – prä-Eculizumab Median (min/max) – unter Eculizumab Median (min/max) p-Wert	0,88 (0,04/1,59) 0 (0/0,31) p < 0,0001	0,88 (0,04/1,59) 0 (0/0,31) p < 0,0001	0,23 (0,05/1,09) 0 p < 0,0001	0,23 (0,05/1,09) 0 p < 0,0001
CKD Verbesserung um ≥ 1 Stadium n (%) (95%CI)	10 (59) (33–82)	12 (71) (44–90)	7 (35) (15–59)	12 (60) (36–81)
eGFR Veränderung ml/min/1,73m ² : Median (Spanne)	20 (–1;98)	28 (3;82)	5 (–1;20)	11 (–42;30)
eGFR Veränderung ≥ 15 ml/min/1,73m ² ; n (%) (95%CI)	8 (47) (23–72)	10 (59) (33–82)	1 (5) (0–25)	8 (40) (19–64)
Veränderung des Hb > 20 g/l, n (%) (95%CI)	11 (65) (38–86) ²	13 (76) (50–93)	9 (45) (23–68) ³	13 (65) (41–85)
Normalisierung der hämatologischen Parameter, n (%) (95%CI)	13 (76) (50–93)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%) (95%CI)	11 (65) (38–86)	13(76) (50–93)	5 (25) (9–49)	11(55) (32–77)

¹ Bei Cut-off (20.April2012)

² Studie C008-002: 3 Patienten erhielten Erythropoese stimulierende Substanzen, die nach Beginn der Soliris-Behandlung abgesetzt wurden.

³ Studie C008-003: 8 Patienten erhielten Erythropoese stimulierende Substanzen, die bei 3 Patienten während der Soliris-Behandlung abgesetzt wurden.

Tabelle 7: Ausgangswerte der Charakteristika der Patienten, die in die aHUS-Studie C10-004 aufgenommen wurden

Parameter	aHUS-Studie C10-004 N = 41
Zeit von der aHUS-Diagnosestellung bis zur ersten Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,79 (0,03; 311)
Zeit von der Manifestierung der bestehenden TMA bis zur Verabreichung der ersten Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,52 (0,03; 19)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert ($\times 10^9/l$), Median (min; max)	125 (16; 332)
LDH, Ausgangswert (E/l), Median (Spanne)	375 (131; 3318)
eGFR, Ausgangswert (ml/min/1,73 m ²), Median (min; max)	10 (6; 53)

Refraktäre generalisierte Myasthenia gravis

Die Wirksamkeit von Soliris bei der Behandlung von Patienten mit refraktärer gMG wurde aus den Daten von 139 Patienten in zwei prospektiven kontrollierten klinischen Studien (C08-001 und ECU-MG-301) und einer offenen Verlängerungsstudie (ECU-MG-302) ermittelt.

Bei der Studie ECU-MG-301 (REGAIN) handelte es sich um eine 26-wöchige doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie mit Soliris bei Patienten, die auf vorangegangene Therapien nicht angesprochen hatten und weiterhin symptomatisch waren. Einhundertachtzehn (118) der 125 (94%) Patienten schlossen die 26-wöchige Behandlungs-

phase ab und 117 (94%) Patienten wurden anschließend in die Studie ECU-MG-302 aufgenommen, einer offenen, multizentrischen Verlängerungsstudie zur Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit, bei der alle Patienten eine Behandlung mit Soliris erhielten.

In der Studie ECU-MG-301 wurden gMG-Patienten mit einem positiven serologischen Test auf Anti-AChR-Antikörper, mit klinischer MGFA-Klassifizierung (Myasthenia Gravis Foundation of America) der Klassen II bis IV und einem MG-ADL-Gesamtscore von mindestens 6 randomisiert entweder Soliris (n = 62) oder Placebo (n = 63) zugeordnet. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten

hatten refraktäre gMG und erfüllten die folgenden im Vorfeld festgelegten Kriterien:

1) Seit mindestens einem Jahr erfolglose Behandlung mit 2 oder mehr immunsuppressiven Therapien (entweder in Kombination oder als Monotherapie), d. h. Patienten, deren Alltagsaktivitäten trotz immunsuppressiver Therapien weiterhin eingeschränkt waren

ODER

2) Erfolglose Behandlung mit mindestens einer immunsuppressiven Therapie und Notwendigkeit eines dauerhaften Plasmaaustauschs oder von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) zur Kontrolle der Symptome, d. h. die Patienten benötigten mindestens alle 3 Monate über die letzten 12 Monate regelmäßig Plasmaaustausch oder IVIg zur Behandlung von Muskelschwäche.

Vor Beginn der Behandlung mit Soliris wurden die Patienten gegen Meningokokken geimpft oder erhielten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis 2 Wochen nach der Impfung. In den Studien ECU-MG-301 und ECU-MG-302 betrug die Soliris-Dosis bei erwachsenen Patienten mit refraktärer gMG 900 mg alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 1.200 mg in Woche 5 ± 2 Tage und anschließend 1.200 mg alle 14 ± 2 Tage für die Dauer der Studie. Soliris wurde als intravenöse Infusion über 35 Minuten verabreicht.

Die Tabelle 9 zeigt die Ausgangswerte der Charakteristika bei den in die Studie ECU-MG-301 aufgenommenen Patienten mit refraktärer gMG.

Siehe Tabelle 9

Der primäre Endpunkt der Studie ECU-MG-301 war die Veränderung des MG-ADL-Gesamtscores (ADL, Activities of Daily Living Profile – eine vom Patienten gemeldete Outcome-Variable, die bei gMG bewertet wird) in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert. Die primäre Analyse des MG-ADL war eine Worst-Rank-ANCOVA mit einem durchschnittlichen Rang von 56,6 für Soliris und 68,3 für Placebo, basierend auf 125 Patienten in der Studie (p = 0,0698).

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung des Gesamtscores des Quantitative MG Scoring System (QMG – eine vom Arzt gemeldete Outcome-Variable, die bei gMG bewertet wird) in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert. Die primäre Analyse des QMG war eine Worst-Rank-ANCOVA mit einem durchschnittlichen Rang von 54,7 für Soliris und 70,7 für Placebo, basierend auf 125 Patienten der Studie (p = 0,0129).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit für die zuvor festgelegten Analysen der primären und sekundären Endpunkte mit wiederholten Messungen sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Siehe Tabelle 10

In der Studie ECU-MG-301 wurde für einen klinischen Responder beim MG-ADL-Gesamtscore eine Verbesserung um mindestens 3 Punkte definiert. Der Anteil der klinischen Responder, die bis einschließlich Woche 26 keine Notfallbehandlung erhielten, betrug unter Soliris 59,7 %, verglichen mit 39,7 % unter Placebo (p = 0,0229).

Tabelle 8: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der prospektiven aHUS Studie C10-004

Wirksamkeitsparameter	aHUS-Studie C10-004 (N = 41) nach 26 Wochen
Änderung der Thrombozytenzahl nach 26 Wochen (10 ⁹ /l)	111 (-122; 362)
Normalisierung hämatologischer Parameter, n (%)	36 (88)
Mediane Dauer der Normalisierung hämatologischer Parameter, Wochen (Spanne) ¹	46 (10; 74)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%)	23 (56)
Mediane Dauer bis zum vollständigen TMA-Ansprechen, Wochen (Spanne) ¹	42 (6; 74)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%)	37 (90)
95 %CI	77; 97
Tägliche TMA Interventionsrate, Median (Spanne)	
– vor Eculizumab-Behandlung	0,63 (0; 1,38)
– unter Eculizumab-Behandlung	0 (0; 0,58)

¹ Bei Cut-off (4. September 2012), bei medianer Dauer der Soliris Therapie von 50 Wochen (Spanne: 13 bis 86 Wochen).

Tabelle 9: Demografische Patientendaten und Charakteristika in der Studie ECU-MG-301

	Soliris (n = 62)	Placebo (n = 63)
Alter zum Zeitpunkt der MG-Diagnose (in Jahren), Mittelwert (Min, Max)	38,0 (5,9; 70,8)	38,1 (7,7; 78,0)
Weiblich, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Dauer der MG (Jahre), Mittelwert (Min, Max)	9,9 (1,3; 29,7)	9,2 (1,0; 33,8)
Ausgangswert MG-ADL-Score		
Mittelwert (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Median	10,0	9,0
Ausgangswert QMG-Score		
Mittelwert (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Median	17,0	16,0
≥ 3 vorangegangene immunsuppressive Therapien* seit der Diagnose, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Anzahl Patienten mit vorangegangenen Exazerbationen seit der Diagnose, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Anzahl Patienten mit vorangegangener MG-Krise seit der Diagnose, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Vorangegangene künstliche Beatmung seit der Diagnose, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Vorangegangene Intubation seit der Diagnose (MGFA-Klasse V), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Immunsuppressiva waren unter anderem Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolat, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus und Cyclophosphamid.

Tabelle 10: ECU-MG-301 Ergebnisse zur Wirksamkeit: Veränderung in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert

Wirksamkeitsendpunkte: Veränderung des Gesamtscores in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert	Soliris (n = 62) (SEM)	Placebo (n = 63) (SEM)	Veränderung unter Soliris gegenüber Placebo – Differenz der Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (95 % KI)	p-Wert (mittels Analyse mit wiederholten Messungen)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3; -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6; -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0; -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5; -3,0)	0,0010

SEM = Standardfehler des Mittelwertes; KI = Konfidenzintervall; MGC = Myasthenia Gravis Composite; MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15

In Studie ECU-MG-301 wurde für einen klinischen Responder beim QMG-Gesamtscore eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte definiert. Der Anteil der klinischen Responder, die in Woche 26 keine Notfallbehandlung erhielten, betrug bei Soliris 45,2% verglichen mit 19% unter Placebo ($p = 0,0018$).

Tabelle 11 zeigt eine Übersicht der Patienten, die in den 26 Wochen über eine klinische Verschlechterung berichteten, und der Patienten, die in diesem Zeitraum eine Notfallbehandlung benötigten.

Siehe Tabelle 11

Von den 125 Patienten der Studie ECU-MG-301 wurden 117 Patienten anschließend in die Langzeit-Verlängerungsstudie (Studie ECU-MG-302) aufgenommen, in der alle Patienten Soliris erhielten. Patienten, die zuvor in der Studie ECU-MG-301 mit Soliris behandelt worden waren, zeigten bei allen Zielgrößen (MG-ADL, QMG, MGC und MG-QoL15) über einen zusätzlichen Eculizumab-Behandlungszeitraum von 130 Wochen weiterhin eine nachhaltige Wirkung von Soliris. Bei Patienten, die in der Studie ECU-MG-301 (Placebo/Eculizumab-Arm der Studie ECU-MG-302) Placebo erhielten, trat nach Beginn der Behandlung mit Eculizumab eine Verbesserung ein, die in der Studie ECU-MG-302 über mehr als 130 Wochen aufrechterhalten wurde. Abbildung 1 zeigt die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei MG-ADL (A) und QMG (B) nach 26-wöchiger Behandlung in Studie ECU-MG-301 und nach 130-wöchiger Behandlung ($n = 80$ Patienten) in Studie ECU-MG-302.

Siehe Abbildung 1

In der Studie ECU-MG-302 hatten Ärzte die Möglichkeit, bestehende Therapien mit Immunsuppressiva anzupassen. In diesem Rahmen verringerten 65,0% der Patienten ihre tägliche Dosis von mindestens 1 immunsuppressiven Therapie (IST); 43,6% der Patienten brachen eine bestehende IST ab. Der häufigste Grund für eine Änderung der IST-Therapie war die Verbesserung der MG-Symptome.

Zweiundzwanzig (22) (17,6%) der älteren Patienten mit refraktärer gMG (> 65 Jahre) wurden im Rahmen der klinischen Studien mit Soliris behandelt. Dabei wurden keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit in Zusammenhang mit dem Lebensalter festgestellt.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

Daten von 143 Patienten in einer kontrollierten Studie (Studie ECU-NMO-301) und von 119 Patienten, die in einer offenen Verlängerungsstudie (Studie ECU-NMO-302) weiterbehandelt wurden, wurden verwendet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Soliris bei der Behandlung von Patienten mit NMOSD zu beurteilen.

Studie ECU-NMO-301 war eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie mit Soliris bei Patienten mit NMOSD.

In Studie ECU-NMO-301 wurden NMOSD-Patienten mit positivem Serumtest auf Anti-

Tabelle 11: Klinische Verschlechterung und Notfallbehandlung in ECU-MG-301

Variable	Statistik	Placebo (N = 63)	Soliris (N = 62)
Gesamtzahl Patienten, die über eine klinische Verschlechterung berichteten	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Gesamtzahl Patienten, die eine Notfallbehandlung benötigten	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

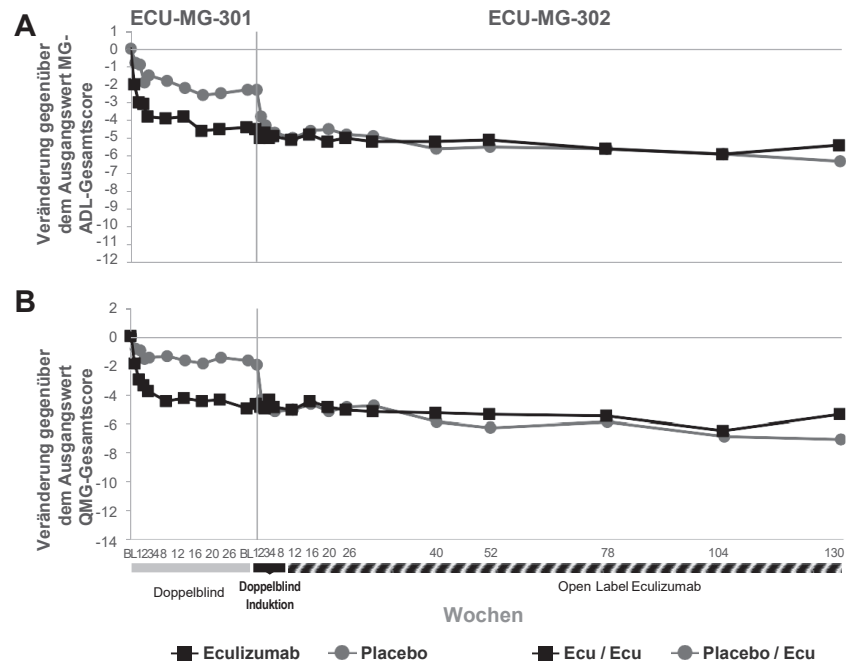


Abbildung 1: Durchschnittliche Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei MG-ADL (1A) und QMG (1B) in den Studien ECU-MG-301 und ECU-MG-302

AQP4-Antikörper, einer Anamnese mit mindestens 2 Schüben in den letzten 12 Monaten oder 3 Schüben in den letzten 24 Monaten und mindestens 1 Schub in den 12 Monaten vor dem Screening sowie einem *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) Score von ≤ 7 im Verhältnis 2: 1 auf Soliris ($n = 96$) oder Placebo ($n = 47$) randomisiert Den Patienten war es gestattet, während der Studie eine Hintergrundbehandlung mit Immunsuppressiva in stabiler Dosis, mit Ausnahme von Rituximab und Mitoxantron, anzuwenden.

Die Patienten erhielten entweder mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Soliris eine Meningokokken-Impfung oder bis 2 Wochen nach der Impfung eine prophylaktische Behandlung mit geeigneten Antibiotika. In dem klinischen Entwicklungsprogramm für Eculizumab bei NMOSD betrug die Soliris-Dosis bei erwachsenen NMOSD-Patienten 900 mg alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 1200 mg in Woche 5 ± 2 Tage und anschließend 1200 mg alle 14 ± 2 Tage für die Dauer der Studie. Soliris wurde als intravenöse Infusion über 35 Minuten gegeben.

Die Mehrheit (90,9%) der Patienten war weiblich. Ungefähr die Hälfte der Patienten (49,0%) war weiß. Das Durchschnittsalter bei der ersten Gabe des Studienmedikaments betrug 45 Jahre.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 12

Der primäre Endpunkt von Studie ECU-NMO-301 war die Dauer bis zum ersten Schub während der Studie gemäß der Bestätigung durch ein unabhängiges und für die Behandlung verblindetes Komitee. Während der Studie wurde ein signifikanter Effekt von Eculizumab im Vergleich zu Placebo bezüglich der Dauer bis zum Auftreten des ersten bestätigten Schubs beobachtet (relative Risikoreduktion 94%; Hazard Ratio 0,058; $p < 0,0001$) (Abbildung 2). Die mit Soliris behandelten Patienten zeigten eine ähnliche Verbesserung der Dauer bis zum ersten bestätigten Schub während der Studie mit oder ohne begleitende IST-Therapie.

Siehe Abbildung 2 auf Seite 12

Das Verhältnis der bestätigten jährlichen Schubrate (ARR) während der Studie (95% CI) für Eculizumab im Vergleich zu Placebo betrug 0,045 (0,013; 0,151). Dies entspricht einer relativen Reduktion der bestätigten ARR während der Studie von 95,5% bei Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$) (Tabelle 13).

Siehe Tabelle 13 auf Seite 13

Verglichen mit Patienten, die Placebo erhielten, wiesen die mit Soliris behandelten Patienten niedrigere annualisierte Raten auf für stationäre Behandlungen (0,04 für Soliris

versus 0,31 für Placebo), intravenöse Kortikosteroid-Anwendungen zur Behandlung von akuten Schüben (0,07 für Soliris versus 0,42 für Placebo) und Plasmaaustausch-Behandlungen (0,02 für Soliris versus 0,19 für Placebo).

Die Messung der Veränderungen von Studienbeginn bis Studienende bei den sekundären Endpunkten neurologische Behinderungen (EDSS-Score [p-Wert = 0,0597] und mRS [nominaler p-Wert = 0,0154]), Funktionseinschränkung (HAI [nominaler p-Wert = 0,0002]) und Lebensqualität (EQ-5D VAS [nominaler p-Wert = 0,0309] und EQ-5D Index [nominaler p-Wert = 0,0077]) fiel zu Gunsten von Eculizumab gegenüber Placebo aus.

Eine Zwischenanalyse der Studie ECU-NMO-302 zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Abnahme der ARR während der Studie (gemäß Entscheidung des behandelnden Arztes) unter der Eculizumab-Behandlung, basierend auf der medianen (Min, Max) Veränderung (-1,829 [-6,38; 1,63], $p < 0,0001$) gegenüber der anamnestischen ARR (24 Monate vor dem Screening in der Studie ECU-NMO-301).

In der Studie ECU-MG-302 hatten Ärzte die Möglichkeit, bestehende Therapien mit Immunsuppressiva anzupassen. In diesem Rahmen war die häufigste Änderung der immunsuppressiven Therapie eine Verringerung der Immunsuppressiva-Dosis, die bei 18,5% der Patienten erfolgte. Zudem brachen 6,7% der Patienten eine bestehende IST-Therapie ab.

Soliris (Eculizumab) wurde nicht im Hinblick auf die Behandlung von akuten Schüben bei NMO-301-Patienten untersucht.

Kinder und Jugendliche

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

In der Studie M07-005 wurden insgesamt 7 pädiatrische Patienten mit PNH mit einem medianen Körpergewicht von 57,2 kg (Spanne 48,6 bis 69,8 kg) und im Alter von 11 bis 17 Jahren (medianes Alter: 15,6 Jahre) mit Soliris behandelt.

Die Behandlung mit Eculizumab entsprechend dem Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche führte zu einer Verminderung der intravaskulären Hämolyse, gemessen anhand des Serum-LDH Spiegels. Die Behandlung führte auch zu einer deutlichen Reduktion oder Elimination des Bedarfs an Bluttransfusionen und tendenziell zu einer generellen Verbesserung des Allgemeinzustandes. Die Wirksamkeit einer Behandlung mit Eculizumab bei pädiatrischen Patienten mit PNH scheint mit der Wirksamkeit bei Erwachsenen mit PNH übereinzustimmen, die in den Zulassungsstudien (C04-001 und C04-002) behandelt wurden (Tabelle 3 und 14).

Siehe Tabelle 14 auf Seite 13

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom

In Studie C09-001r wurden insgesamt 15 pädiatrische Patienten (Alter 2 Monate bis 12 Jahre) mit Soliris behandelt. Siebenundvierzig Prozent dieser Patienten hatten eine nachgewiesene Mutation eines Komplementregulierenden Faktors oder Autoantikörper.

Tabelle 12: Krankheitsanamnese und Ausgangscharakteristika der Patienten in Studie ECU-NMO-301

Variable	Statistik	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)	Insgesamt (N = 143)
NMOSD-Anamnese				
Alter bei der ersten klinischen Manifestation der NMOSD (Jahre)	Mittelwert (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Median	38,0	35,5	36,0
	Min, Max	12; 73	5; 66	5; 73
Zeitraum von der ersten klinischen Manifestation der NMOSD bis zur Anwendung der ersten Dosis des Studienmedikaments (Jahre)	Mittelwert(SD)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Median	3,760	5,030	4,800
	Min, Max	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Anamnestische annualisierte Rezidivrate innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening	Mittelwert (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Median	1,92	1,85	1,92
	Min, Max	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
Ausgangscharakteristika				
EDSS-Ausgangsscore	Mittelwert (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Median	4,00	4,00	4,00
	Min, Max	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
Keine IST-Anwendung zu Studienbeginn	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Abkürzungen: EDSS = Expanded Disability Status Scale; IST = Immunsuppressiva-Therapie; Max = Maximum; Min = Minimum; NMOSD = Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; SD = Standardabweichung (*standard deviation*).

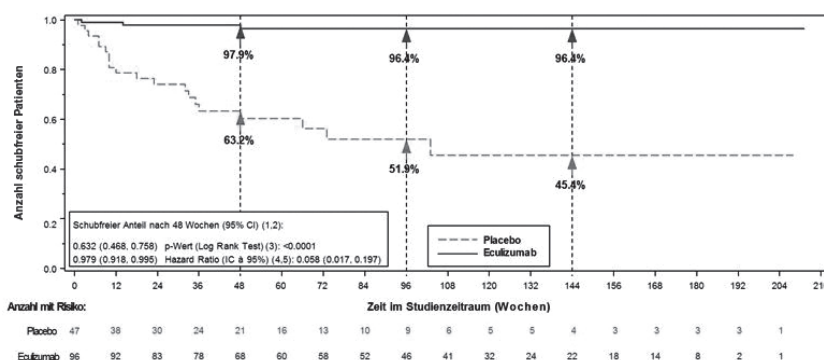


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub während der Studie ECU-NMO-301 – vollständiges Analyseset

Hinweis: Patienten, bei denen kein bestätigter Schub während der Studie auftrat, wurden am Ende des Studienzeitraums zensiert.

Stratifizierte Analysen basieren auf vier Randomisierungsstraten:

(i) niedriger EDSS bei Randomisierung ($\leq 2,0$), (ii) hoher EDSS ($\geq 2,5$ bis ≤ 7) und nicht vorbehandelt bei Randomisierung, (iii) hoher EDSS ($\geq 2,5$ bis ≤ 7) und Fortsetzung derselben IST(s) seit dem letzten Schub bei der Randomisierung, (iv) hoher EDSS ($\geq 2,5$ bis ≤ 7) und Änderungen bei den IST(s) seit dem letzten Schub bei der Randomisierung.

- 1 Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.
- 2 Basierend auf der komplementären Log-Log-Transformation.
- 3 Basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.
- 4 Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell.
- 5 Wald-Konfidenzintervall.

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall (*confidence interval*); EDSS = Expanded Disability Status Scale; IST = Immunsuppressiva-Therapie

Die mediane Zeit von der aHUS-Diagnose bis zur ersten Verabreichung von Soliris betrug 14 Monate (Spanne < 1 bis 110 Monate). Die mediane Zeit von der Manifestation der bestehenden thrombotischen Mikroangiopathie bis zur ersten Verabreichung von Soliris betrug 1 Monat (Spanne < 1 bis

16 Monate). Die mediane Dauer der Soliris-Behandlung betrug in der Gruppe der Patienten unter 2 Jahren 16 Wochen (Spanne 4 bis 70 Wochen; $n = 5$), in der Gruppe der 2 bis < 12-jährigen Patienten 31 Wochen (Spanne 19–63 Wochen; $n = 10$).

Insgesamt erscheinen die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei diesen pädiatrischen Patienten konsistent mit den Ergebnissen der Patienten in den aHUS Pivot-Studien C008-002 und C008-003 (Tabelle 6). Keiner der pädiatrischen Patienten benötigte eine neue Dialyse.

Siehe Tabelle 15

Bei pädiatrischen Patienten mit einer kürzeren Dauer einer bestehenden schweren klinischen Manifestation der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) vor Eculizumab-Behandlung wurden eine Kontrolle der TMA und eine Verbesserung der Nierenfunktion unter Eculizumab-Behandlung erreicht (Tabelle 15).

Bei pädiatrischen Patienten mit einer längeren Dauer einer bestehenden schweren klinischen Manifestation der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) vor Eculizumab-Behandlung wurde eine Kontrolle der TMA unter Eculizumab-Behandlung erreicht. Die Nierenfunktion verbesserte sich jedoch auf Grund der bereits bestehenden irreversiblen Nierenschädigung nicht (Tabelle 16).

Siehe Tabelle 16 auf Seite 14

Insgesamt erhielten 22 pädiatrische und jugendliche Patienten (im Alter von 5 Monaten bis 17 Jahren) Soliris in der aHUS-Studie C10-003.

In der Studie C10-003 mussten Patienten eine Thrombozytenzahl unterhalb des niedrigsten Werts des Normalbereichs (NB), Anzeichen einer Hämolyse wie Erhöhung der Serum-LDH über dem obersten Wert des Normalbereichs und einen Serumkreatininspiegel von mindestens 97 Perzentil oder darüber für das jeweilige Alter haben ohne chronisch dialysepflichtig zu sein. Das mittlere Patientenalter betrug 6,5 Jahre (Spanne: 5 Monate bis 17 Jahre). Die Patienten in der aHUS-Studie C10-003 hatten eine ADAMTS-13-Aktivität über 5%. 50% der Patienten hatten eine nachgewiesene Mutation eines komplement-regulierenden Faktors oder Autoantikörper. Insgesamt 10 Patienten erhielten Plasmaaustausch/Plasmainfusion vor der Behandlung mit Soliris. In Tabelle 17 sind die Ausgangswerte der wichtigsten klinischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten, die in die aHUS-Studie C-10-003 aufgenommen wurden, zusammengefasst.

Siehe Tabelle 17 auf Seite 14

Die Patienten in der aHUS-Studie C10-003 erhielten Soliris über einen Zeitraum von mindestens 26 Wochen. Nach Beendigung der initialen 26-wöchigen Behandlungsperiode entschieden sich die meisten Patienten für die Fortsetzung der Langzeitbehandlung. Nach Behandlungsbeginn mit Soliris wurde bei allen Patienten eine Reduktion der terminalen Komplementaktivität beobachtet. Soliris reduzierte die Anzeichen der komplement-vermittelten TMA-Aktivität, wie durch eine Zunahme des Mittelwerts der Thrombozytenzahl von Studienbeginn bis 26 Wochen danach gezeigt wurde. Der Mittelwert der Thrombozytenzahl (\pm SD) stieg innerhalb einer Woche von $88 \pm 42 \times 10^9/l$ bei Studienbeginn auf $281 \pm 123 \times 10^9/l$; diese Wirkung hielt 26 Wochen an (der Mittelwert der Thrombozytenzahl (\pm SD) nach

Tabelle 13: Bestätigte annualisierte Schubrate während der Studie ECU-NMO-301 – vollständiges Analyseset

Variable	Statistik	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)
Gesamtzahl der Rezidive	Summe	21	3
Gesamtzahl der Patientenjahre im Studienzeitraum	n	52,41	171,32
Adjustierte bestätigte ARR ^a	Rate	0,350	0,016
	95 % CI	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Behandlungseffekt ^a	Rate Ratio (Eculizumab/Placebo)	...	0,045
	95 % CI	...	0,013; 0,151
	p-Wert	...	< 0,0001

^a Basierend auf einer Poisson-Regression, angepasst um Randomisierungsstraten und die historische ARR in 24 Monaten vor dem Screening.

Abkürzungen: ARR = annualisierte Rezidivrate; CI = Konfidenzintervall.

Tabelle 14: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit PNH in Studie M07-005

	Mittelwert (SD)	P – Wert	
		Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	t-Test für verbundene Stichproben
Veränderung LDH-Wert nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH-AUC (U/l × Tag)	-60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Veränderung freies Hämoglobin im Plasma nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (mg/dl)	-10.3 (21,13)	0,2188	0,1232
Veränderung Typ III Erythrozyten-Klongröße gegenüber dem Ausgangswert (Prozentanteil veränderter Zellen)	1,80 (358,1)		
Veränderung der Lebensqualität nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™4.0; krankheitsunspezifischer Fragebogen) (Patienten)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Veränderung der Lebensqualität nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™4.0; krankheitsunspezifischer Fragebogen) (Eltern)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Veränderung des mehrdimensionalen Parameters "Fatigue" nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™4.0;) (Patienten)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Veränderung des mehrdimensionalen Parameters "Fatigue" nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™4.0;) (Eltern)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Tabelle 15: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten in Studie C09-001r

Wirksamkeits-Parameter	< 2 Jahre (n = 5)	2 bis < 12 Jahre (n = 10)	< 12 Jahre (n = 15)
Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Tägliche TMA Interventionsrate Median (Spanne)			
– prä-Eculizumab, Median	1 (0/2)	< 1 (0,07/1.46)	< 1 (0/2)
– unter Eculizumab, Median	< 1 (0/< 1)	0 (0/< 1)	0 (0/< 1)
Patienten mit eGFR Veränderung \geq 15 ml/min/1,73m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

26 Wochen lag bei $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Die Nierenfunktion, wie durch die eGFR ermittelt, verbesserte sich während der Soliris-Behandlung. Neun der 11 Patienten, die zu Anfang dialysepflichtig waren, waren nach Tag 15 der Studie unter Eculizumab Therapie nicht mehr auf eine Dialyse angewiesen. Das Ansprechen auf die Soliris-Behandlung war vergleichbar bei allen Altersgruppen ab 5 Monaten bis 17 Jahren. In der aHUS-Studie C10-003 war das Ansprechen auf die Soliris-Behandlung vergleichbar bei Patienten mit und ohne nachgewiesenen Mutationen in Genen, die für komplement-regulierende Faktorproteine oder Autoantikörper gegen Faktor H kodieren.

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse der Wirksamkeit in der aHUS-Studie C10-003 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 18

Eine Langzeitbehandlung mit Soliris (Median 55 Wochen, im Bereich von einem Tag bis 107 Wochen) war mit einem erhöhten Anteil von klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei Kindern und jugendlichen aHUS Patienten verbunden.

Wenn die Soliris Therapie länger als 26 Wochen beibehalten wurde, erreichte 1 weiterer Patient (68 % insgesamt) ein vollständiges TMA-Ansprechen. Weitere 2 Patienten (91 % der Patienten insgesamt) erreichten eine Normalisierung der hämatologischen Parameter. Bei der letzten Auswertung erreichten 19 der 22 Patienten (86 %) eine Verbesserung der eGFR $\geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ im Vergleich zum Ausgangswert.

Refraktäre generalisierte Myasthenia gravis
Soliris wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen mit refraktärer gMG untersucht.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Soliris eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von refraktärer gMG gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

Soliris wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen mit NMOSD untersucht.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Soliris eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von NMOSD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik und Arzneimittelmetabolismus

Biotransformation

Humane Antikörper werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems endozytisch abgebaut. Eculizumab enthält nur natürlich vorkommende Aminosäuren und hat keine bekannten aktiven Metabolite. Humane Antikörper werden überwiegend durch lysosomale Enzyme zu kleinen Peptiden und Aminosäuren katabolisiert.

Tabelle 16: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten in Studie C09-001r in Bezug auf die Dauer der aktuellen schweren klinischen Manifestation einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA)

	Dauer der aktuellen schweren klinischen Manifestation einer TMA	
	< 2 Monate (N = 10) (%)	> 2 Monate (N = 5) (%)
Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, n (%)	9 (90)	5 (100)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%)	8 (80)	3 (60)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%)	7 (70)	0
Patienten mit eGFR Veränderung $\geq 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, n (%)	7 (70)	0*

* Ein Patient erreichte eine Verbesserung der eGFR nach Nierentransplantation

Tabelle 17: Ausgangswerte der Charakteristika bei Kindern und jugendlichen Patienten, die in die aHUS-Studie C10-003 aufgenommen wurden

Parameter	1 Monat bis < 12 Jahre (N = 18)	Alle Patienten (N = 22)
Zeit von der aHUS-Diagnosestellung bis zur ersten Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Zeit von der Manifestierung der bestehenden TMA bis zur Verabreichung der ersten Studienmedikation in (Monate), Median (min; max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert ($\times 10^9/l$), Median (min; max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH, Ausgangswert (E/l), Median (Spanne)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
eGFR, Ausgangswert (ml/min/1,73 m^2), Median (min; max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Tabelle 18: Ergebnisse zur Wirksamkeit der prospektiven aHUS Studie C10-003

Wirksamkeitsparameter	1 Monat bis < 12 Jahre (N = 18) Nach 26 Wochen	Alle Patienten (N = 22) Nach 26 Wochen
Vollständige Normalisierung hämatologischer Parameter, N (%)	14 (78)	18 (82)
Mediane Dauer der vollständigen Normalisierung hämatologischer Parameter, Wochen (Spanne) ¹	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%)	11 (61)	14 (64)
Mediane Dauer bis zum vollständigen TMA-Ansprechen, Wochen (Spanne) ¹	40 (13; 78)	37 (13; 78)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%) (95 %CI)	17 (94) N.z.	21 (96) 77; 97
Tägliche TMA Interventionsrate, Median (Spanne) – vor Eculizumab-Behandlung, Median – unter Eculizumab-Behandlung, Median	N.z. N.z.	0,4 (0; 1,7) 0 (0; 1,01)
eGFR Verbesserung $\geq 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)
eGFR Veränderung ($\geq 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$) nach 26 Wochen, Median (Spanne)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
CKD Verbesserung um ≥ 1 Stadium, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Patienten ohne Bedarf für Plasmaaustausch/Plasmainfusion, n (%) für eine neue Dialyse, n (%) (95 %CI)	16 (89) 18 (100) N.z.	20 (91) 22 (100) 85; 100

¹ Bei Cut-off (12.Okt.2012), bei medianer Dauer der Soliris Therapie von 44 Wochen (Spanne: 1 Dosis bis 88 Wochen).

Elimination

Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der hepatischen, renalen, pulmonalen oder gastrointestinalen Ausscheidungs-/Eliminationswege für Soliris durchgeführt. Von gesunden Nieren werden Antikörper nicht ausgeschieden. Sie sind wegen ihrer Größe von der Filtration ausgeschlossen.

Pharmakokinetische Parameter

Bei 40 Patienten mit PNH wurden die pharmakokinetischen Parameter nach Mehrfachdosierung mittels eines Ein-Kompartiment-Modells untersucht. Die mittlere Clearance betrug $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, das mittlere Verteilungsvolumen $110,3 \pm 17,9$ ml/kg und die mittlere Eliminationshalbwertszeit $11,3 \pm 3,4$ Tage. Der Steady-State wird bei Anwendung des Dosierungsschemas für erwachsene PNH-Patienten nach 4 Wochen erreicht.

Bei PNH-Patienten korreliert die pharmakodynamische Aktivität direkt mit den Eculizumab-Serumkonzentrationen, und die Aufrechterhaltung von Talspiegeln über ≥ 35 Mikrogramm/ml führt bei den meisten PNH-Patienten zur praktisch vollständigen Blockade der hämolytischen Aktivität.

Eine zweite pharmakokinetische Studie mit einem Standard Ein-Kompartimentmodell wurde auf Basis der pharmakokinetischen Daten nach Mehrfachdosierung bei 37 aHUS-Patienten durchgeführt, die im Rahmen der Studien C08-002A/B und C08-003A/B mit der empfohlenen Soliris-Dosis behandelt wurden. In diesem Modell lagen die Soliris-Clearance bei einem typischen aHUS-Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg bei $0,0139$ l/Std. und das Verteilungsvolumen bei $5,6$ l. Die Eliminations-Halbwertszeit betrug 297 Stunden (annähernd 12,4 Tage).

Das PK-Modell der zweiten pharmakokinetischen Studie wurde auf die pharmakokinetischen Daten nach Mehrfachdosierung von 22 pädiatrischen aHUS-Patienten angewendet, die im Rahmen der aHUS-Studie C10-003 mit den empfohlenen Soliris-Dosen behandelt wurden. Die Clearance und das Verteilungsvolumen von Soliris sind abhängig vom Körpergewicht, welches die Grundlage für ein kategorisches gewichtsbezogenes Dosierungsschema bildet (siehe Abschnitt 4.2). Die Clearance-Werte für Soliris bei den pädiatrischen aHUS-Patienten lagen bei $10,4$, $5,3$ und $2,2$ ml/Std. jeweils bei einem Körpergewicht von 70 , 30 und 10 kg; das jeweils entsprechende Verteilungsvolumen lag bei $5,23$, $2,76$ und $1,2$ l. Die jeweils zugehörige Eliminations-Halbwertszeit blieb nahezu unverändert zwischen 349 und 378 Stunden (annähernd $14,5$ bis $15,8$ Tage).

Clearance und Halbwertszeit von Soliris wurden darüber hinaus im Rahmen von Plasmaaustausch-Maßnahmen untersucht. Plasmaaustausch führte nach einer einstündigen Intervention zu einer annähernd 50% igen Abnahme der Eculizumab-Konzentrationen. Die Eliminations-Halbwertszeit von Eculizumab war auf $1,3$ Stunden verringert.

Bei aHUS-Patienten ist eine zusätzliche Gabe von Soliris erforderlich, wenn sie eine

Plasmainfusion oder einen Plasmaaustausch erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Alle aHUS-Patienten, die nach dem empfohlenen Dosierungsschema mit Soliris behandelt wurden, erreichten eine rasche und anhaltende Abnahme der terminalen Komplementaktivität.

Bei aHUS-Patienten korreliert die pharmakodynamische Wirkung direkt mit den Eculizumab-Serumkonzentrationen. Das Aufrechterhalten von Talspiegeln von etwa 50 – 100 Mikrogramm/ml reicht für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen Komplementaktivität bei allen aHUS-Patienten aus.

Die PK-Parameter in den Patientengruppen mit PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD stimmen überein. Die durch freie C5-Konzentrationen von $< 0,5$ µg/ml gemessene pharmakodynamische Aktivität korreliert mit einer im Wesentlichen vollständigen Blockade der terminalen Komplementaktivität bei Patienten mit PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD.

Spezielle Patientengruppen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Soliris bei speziellen Patientenpopulationen durchgeführt, die nach Geschlecht, ethnischer Abstammung, Alter (geriatrische Patienten) oder Vorliegen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung identifiziert wurden. Die Populations-PK-Analyse von Daten aus Studien mit PNH-, aHUS-, gMG- und NMOSD-Patienten ergab, dass Geschlecht, ethnische Abstammung, Alter (geriatrisch) oder das Vorliegen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung die PK von Eculizumab nicht beeinflussen. Das Körpergewicht war eine signifikante Kovariable, die bei pädiatrischen Patienten zu einer geringeren Eculizumab-Clearance führte und eine auf dem Körpergewicht basierende Dosierung bei pädiatrischen Patienten erforderte.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Eculizumab wurde in der Studie M07-005 bei pädiatrischen Patienten mit PNH (Alter 11 bis unter 18 Jahre) sowie in den Studien C08-002, C08-003, C09-001r und C10-003 bei pädiatrischen Patienten mit aHUS (im Alter von 2 Jahren bis unter 18 Jahren) unter Anwendung eines auf dem Körpergewicht basierenden Dosierungsschemas untersucht.

Bei Jugendlichen mit PNH war das Körpergewicht ein signifikanter Einflussfaktor und führte zu einer niedrigeren Eculizumab-Clearance von $0,0105$ l/Std. Die Dosierung für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von unter 40 kg basiert auf der Dosierung für pädiatrische Patienten mit aHUS.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Spezifität von Eculizumab für C5 in Humanserum wurde in zwei *In-vitro*-Studien beurteilt.

Die Gewebe-Kreuzreaktivität von Eculizumab wurde beurteilt, indem die Bindung an eine Serie von 38 menschlichen Geweben untersucht wurde. Die C5-Expression in der in dieser Studie untersuchten Serie von menschlichen Geweben stimmt mit den

Daten über die C5-Expression in veröffentlichten Berichten überein, wonach C5 in der glatten Muskulatur, der quergestreiften Muskulatur und im Epithel der proximalen Nierentubuli auftrat. Es war keine unerwartete Gewebe-Kreuzreaktivität zu beobachten.

Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren mit Eculizumab durchgeführt, weil bei nicht-menschlichen Spezies keine pharmakologische Aktivität vorliegt.

In einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie an Mäusen mit einem Ersatzantikörper gegen murines C5 beeinflusste die Behandlung keinen der untersuchten Toxizitätsparameter. Die hämolytische Aktivität wurde im Verlauf der Studie sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Mäusen wirksam blockiert.

In reproduktionstoxikologischen Studien an Mäusen mit einem Ersatzantikörper zur Hemmung der terminalen Komplementaktivierung, der zur Beurteilung der Sicherheit einer C5-Blockade im Hinblick auf die Reproduktion verwendet wurde, wurden keine eindeutigen behandlungsbedingten Wirkungen oder unerwünschten Wirkungen beobachtet. Diese Studien umfassten eine Beurteilung der Fertilität und frühembryonalen Entwicklung, der Entwicklungstoxizität sowie der prä- und postnatalen Entwicklung.

Bei Exposition des Muttertiers gegenüber dem Antikörper während der Organbildung wurden zwei Fälle von Retinadysplasie und ein Fall von Nabelbruch unter 230 Nachkommen beobachtet, deren Muttertiere einer höheren Antikörperdosis (etwa das 4-fache der maximalen empfohlenen humanen Soliris-Dosis, auf der Basis eines Körpergewichtsvergleichs) ausgesetzt waren; eine Exposition gegenüber dem Antikörper bewirkte jedoch keinen Anstieg von Fehlgeburten oder neonataler Todesfälle.

Es wurden keine Tierstudien zur Bewertung des genotoxischen und karzinogenen Potenzials von Eculizumab durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumphosphat, monobasisch
 Natriumphosphat, dibasisch
 Natriumchlorid
 Polysorbat 80
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde jedoch für 24 Stunden bei 2 °C– 8 °C nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C– 8 °C).
 Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das originalverpackte Arzneimittel kann für **eine einmalige Dauer von bis zu 3 Tagen** außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Nach dieser Zeit kann das originalverpackte Arzneimittel wieder im Kühlschrank gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (Glas-Typ-I) mit Stopfen (Butylkautschuk, silikonisiert) und eine Versiegelung (Aluminium) mit Abreibkappe (Polypropylen).

Durchstechflasche – Packungsgröße: 1

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Soliris-Lösung soll vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung überprüft werden.

Hinweise:

Die Rekonstitution und Verdünnung sollte, insbesondere in Bezug auf Asepsis, entsprechend den Regeln der guten fachlichen Praxis durchgeführt werden.

Die gesamte Menge Soliris aus der(den) Durchstechflasche(n) in eine sterile Spritze aufziehen.

Die empfohlene Dosis in einen Infusionsbeutel überführen.

Soliris durch Zugabe von Natriumchlorid 9 mg/ml (0.9 %) Injektionslösung, Natriumchlorid 4.5 mg/ml (0.45 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser als Verdünnungsmittel zum Infusionsbeutel auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnen.

Das Endvolumen einer verdünnten Lösung mit 5 mg/ml beträgt 60 ml für 300 mg Dosen, 120 ml für 600 mg Dosen, 180 ml für 900 mg Dosen und 240 ml für 1.200 mg Dosen. Die Lösung muss klar und farblos sein.

Den Infusionsbeutel mit der verdünnten Lösung leicht hin und her bewegen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel und das Verdünnungsmittel gut vermischt werden.

Die verdünnte Lösung vor der Verabreichung an der Umgebungsluft auf Raumtemperatur erwärmen lassen.

Nicht verbrauchter Inhalt der Durchstechflasche muss verworfen werden, da das Arzneimittel keine Konservierungsstoffe enthält.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alexion Europe SAS
103 – 105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
FRANKREICH

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/393/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

20. Juni 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Juni 2012

10. STAND DER INFORMATION

Datum: Mai 2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt