

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ASPAVELI 1 080 mg Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 1 080 mg Pegcetacoplan.

Jeder ml enthält 54 mg Pegcetacoplan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml enthält 41 mg Sorbitol.

Jede Durchstechflasche enthält 820 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare, farblose bis leicht gelbliche wässrige Lösung mit pH 5,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ASPAVELI wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben.

ASPAVELI wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3-Glomerulopathie (C3G) oder primärer immunkomplexvermittelter membranoproliferativer Glomerulonephritis (IC-MPGN) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie muss unter der Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen oder renalen Erkrankungen besitzt, eingeleitet werden. Eine Selbstverabreichung und häusliche Infusion sollten bei Patienten erwogen werden, die die Therapie in erfahrenen Behandlungszentren gut vertragen haben. Die Entscheidung über die Möglichkeit einer Selbstverabreichung und häuslicher Infusionen ist nach Beurteilung und Empfehlung des behandelnden Arztes zu treffen.

Dosierung

Pegcetacoplan kann von medizinischem Fachpersonal gegeben oder vom Patienten oder von einer Betreuungsperson nach entsprechender Unterweisung verabreicht werden.

PNH

Erwachsene Patienten mit PNH

Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich als subkutane Infusion von 1 080 mg mit einer handelsüblichen Spritzeninfusionspumpe oder einem Verabreichungssystem zur Anwendung am Körper (On-Body-Delivery-System), die bzw. das Dosen von bis zu 20 ml abgeben kann, verabreicht. Die zweimal wöchentliche Dosis muss an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche verabreicht werden.

PNH ist eine chronische Erkrankung, und es wird empfohlen, die Behandlung mit ASPAVELI lebenslang fortzusetzen, es sei denn, ein Absetzen dieses Arzneimittels ist klinisch angezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit PNH, die von einem C5-Inhibitor auf ASPAVELI umgestellt werden

In den ersten 4 Wochen wird Pegcetacoplan als zweimal wöchentliche subkutane Dosen von 1 080 mg zusätzlich zur aktuellen Dosis des C5-Inhibitors des Patienten verabreicht, um das Risiko für eine Hämolyse bei abruptem Absetzen der Behandlung zu minimieren. Nach 4 Wochen muss der Patient den C5-Inhibitor absetzen und anschließend die Behandlung als Monotherapie mit ASPAVELI fortsetzen.

Die Umstellung von anderen Komplementinhibitoren als Eculizumab wurde nicht untersucht. Das Absetzen anderer Komplementinhibitoren vor Erreichen des Steady-State von Pegcetacoplan sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Dosisanpassung bei PNH

Das Dosierungsschema kann auf 1 080 mg alle drei Tage geändert werden (z.B. Tag 1, Tag 4, Tag 7, Tag 10, Tag 13 usw.), wenn ein Patient einen Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel von mehr als dem 2-Fachen der oberen Normgrenze (ULN, *upper limit of normal*) hat. Im Falle einer Dosiserhöhung sollte der LDH-Spiegel über mindestens 4 Wochen zweimal wöchentlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

C3G und primäre IC-MPGN

Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich als subkutane Infusion mit einer handelsüblichen Spritzeninfusionspumpe oder einem Verabreichungssystem zur Anwendung am Körper (On-Body-Delivery-System), die bzw. das Dosen von bis zu 20 ml abgeben kann, verabreicht. Die zweimal wöchentliche Dosis sollte an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche verabreicht werden.

Bei C3G und der primären IC-MPGN handelt es sich um chronische Erkrankungen. Ein Absetzen dieses Arzneimittels wird nicht empfohlen, es sei denn, dies ist klinisch angezeigt.

Erwachsene Patienten mit C3G oder primärer IC-MPGN

Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich als subkutane Infusion von 1 080 mg verabreicht.

Jugendliche Patienten mit C3G oder primärer IC-MPGN

Bei jugendlichen Patienten richtet sich das Dosierungsschema nach dem Körpergewicht des Patienten und umfasst Folgendes:

Siehe Tabelle unten

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis von Pegcetacoplan zur Behandlung von PNH, C3G oder primärer IC-MPGN versäumt wird, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt werden. Anschließend sollte das normale Behandlungsintervall wieder eingehalten werden, auch wenn dies zu einem Abstand von weniger als 3 Tagen zwischen der Ersatzdosis und der darauf folgenden Dosis führt.

Patienten mit rezidivierender C3G oder primärer IC-MPGN nach Transplantation

Die Diagnose einer rezidivierenden C3G oder einer primären IC-MPGN nach Transplantation sollte auf der Grundlage einer Nierentransplantatbiopsie gestellt werden. Das Rezidiv einer C3G oder einer primären IC-MPGN kann bei einer routinemäßigen Biopsie nach Transplantation festgestellt werden; andernfalls sollte eine Biopsie durchgeführt werden, wenn klinische Anzeichen auf ein Rezidiv der Erkrankung hindeuten. Wie in der Studie APL2-C3G-204 (siehe Abschnitt 5.1) kann die Behandlung mit Pegcetacoplan vor dem Auftreten klinischer Anzeichen wie einer Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) oder einer Zunahme des Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnisses (uPCR) begonnen werden. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pegcetacoplan bei Patienten mit rezidivierender C3G oder primärer IC-MPGN nach Transplantation in klinischen Studien vor (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Obwohl in klinischen Studien keine altersbedingten Unterschiede erkennbar waren, reicht die Anzahl der Patienten im Alter ab 65 Jahren nicht aus, um festzustellen, ob sie anders als jüngere Patienten reagieren. Es gibt keine Hinweise darauf, dass besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung von älteren Menschen erforderlich sind.

Nierenfunktionsstörung

Eine schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik (PK) von Pegcetacolan; daher ist keine Dosisanpassung von Pegcetacolan bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung erforderlich. Es

Körpergewicht	Erste Dosis (Infusionsvolumen)	Zweite Dosis (Infusionsvolumen)	Erhaltungsdosis (Infusionsvolumen)
≥ 50 kg		1 080 mg zweimal wöchentlich (20 ml)	
35 bis < 50 kg	648 mg (12 ml)	810 mg (15 ml)	810 mg zweimal wöchentlich (15 ml)
30 bis < 35 kg	540 mg (10 ml)	540 mg (10 ml)	648 mg zweimal wöchentlich (12 ml)

ASPAVELI 1 080 mg Infusionslösung



liegen keine Daten über die Anwendung von Pegcetacoplan bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegcetacoplan bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht; es wird jedoch keine Dosisanpassung empfohlen, da nicht davon ausgegangen wird, dass eine Leberfunktionsstörung die Clearance von Pegcetacoplan beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ASPAVELI bei Kindern mit PNH im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ASPAVELI bei Kindern mit C3G oder primärer IC-MPGN im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern im Alter von < 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine präklinischen Sicherheitsdaten für diese Altersgruppe vorliegen.

Art der Anwendung

ASPAVELI darf nur durch subkutane Infusion mithilfe einer handelsüblichen Spritzeninfusionspumpe oder eines On-Body-Delivery-Systems verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel kann von den Patienten selbst verabreicht werden. Vor Beginn einer Selbstverabreichung muss der Patient von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal in Bezug auf die Infusionstechnik, die Verwendung einer Spritzeninfusionspumpe oder eines On-Body-Delivery-Systems, das Führen eines Therapieprotokolls, die Erkennung möglicher Nebenwirkungen und die Maßnahmen, die im Falle von Nebenwirkungen zu ergreifen sind, unterwiesen werden.

- Bei Verwendung einer Spritzeninfusionspumpe ist ASPAVELI durch eine subkutane Infusion in das Abdomen, die Oberschenkel, die Hüfte oder die Oberarme zu verabreichen. Die Infusionsstellen sollten regelmäßig gewechselt werden und mindestens 7,5 cm voneinander entfernt sein. Die Infusionsdauer beträgt etwa 30 Minuten (bei Infusion an zwei Stellen) bzw. etwa 60 Minuten (bei einer Infusionsstelle).
- Bei Verwendung eines On-Body-Delivery-Systems ist ASPAVELI in das Abdomen zu verabreichen. Die Infusionsstelle sollte gemäß der Anleitung des Herstellers regelmäßig gewechselt werden. Die patientenindividuelle Infusionsdauer beträgt typischerweise 30 bis 60 Minuten.

Die Infusion in Areale, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist, muss vermieden werden. Die Infusion an Stellen mit Tattoos, Narben oder Dehnungsstreifen muss vermieden werden. Die Infusion muss sofort nach Aufziehen dieses Arzneimittels in die Spritze begonnen werden. Die Verabreichung muss innerhalb von 2 Stunden nach Vorbereitung der Spritze erfolgen. Hinweise zur Zubereitung und Infusion des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Pegcetacoplan oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine Therapie mit Pegcetacoplan darf nicht eingeleitet werden bei Patienten:

- mit nicht ausgeheilter Infektion mit bekapselten Bakterien wie *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* (siehe Abschnitt 4.4).
- ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zwei Wochen nach der Impfung (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Infektionen mit bekapselten Bakterien

Die Anwendung von Pegcetacoplan kann Patienten für schwerwiegende Infektionen mit bekapselten Bakterien wie *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* prädisponieren. Zur Verringerung dieses Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Pegcetacoplan gemäß den geltenden nationalen Richtlinien gegen diese Bakterien geimpft werden, es sei denn, das Risiko durch das Aufschieben der Therapie überwiegt gegenüber dem Risiko für die Entwicklung einer Infektion.

Patienten mit bekannter Impfanamnese

Vor der Behandlung mit Pegcetacoplan ist bei Patienten mit bekannter Impfanamnese sicherzustellen, dass die Patienten Impfstoffe gegen bekapselte Bakterien, darunter *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* Serotypen A, C, W, Y und B sowie *Haemophilus influenzae* Typ B in den letzten 2 Jahren vor Beginn der Therapie mit Pegcetacoplan erhalten haben.

Patienten ohne bekannte Impfanamnese

Bei Patienten ohne bekannte Impfanamnese müssen die erforderlichen Impfungen mindestens zwei Wochen vor Erhalt der ersten Dosis von Pegcetacoplan verabreicht werden. Falls eine sofortige Therapie angezeigt ist, müssen die erforderlichen Impfstoffe so bald wie möglich verabreicht werden, und der Patient muss bis zwei Wochen nach der Impfung mit geeigneten Antibiotika behandelt werden.

Überwachung der Patienten auf schwerwiegende Infektionen

Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine schwerwiegende Infektion zu verhindern. Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. Alle Patienten sind auf Frühzeichen von Infektionen mit bekapselten Bakterien wie *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* zu überwachen, bei Infektionsverdacht sofort zu untersuchen und bei Bedarf mit geeigneten Antibiotika zu behandeln. Die Patienten müssen über diese Anzeichen und Symptome informiert und angewiesen werden, sich gegebenenfalls unverzüglich in

ärztliche Behandlung zu begeben. Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken von Pegcetacoplan mit den Patienten besprechen.

Überempfindlichkeit

Es sind Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden. Falls eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion (einschließlich Anaphylaxie) auftritt, muss die Infusion von Pegcetacoplan unverzüglich abgebrochen und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei subkutaner Anwendung von Pegcetacoplan sind Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angemessen in der richtigen Injektionstechnik unterwiesen werden.

Labordiagnostische Überwachung von PNH

Patienten mit PNH, die Pegcetacoplan erhalten, sollten regelmäßig auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden, u. a. durch Messung des LDH-Spiegels, und gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsschemas erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkungen auf Labortests

Es können Interferenzen zwischen Silica-Reagenzien in Gerinnungsprofilen und Pegcetacoplan auftreten, die zu künstlich verlängerter aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) führen; daher ist die Verwendung von Silica-Reagenzien in Gerinnungstests zu vermeiden.

Abbruch der PNH-Therapie

Wenn Patienten mit PNH die Behandlung mit Pegcetacoplan abbrechen, müssen sie engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden intravasalen Hämolyse überwacht werden. Eine schwerwiegende intravasale Hämolyse ist an erhöhten LDH-Spiegeln in Verbindung mit plötzlicher Abnahme der PNH-Klongröße oder des Hämoglobins (Hb) oder Wiederauftreten von Symptomen wie Ermüdung, Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Dyspnoe, ein schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis (einschließlich Thrombose), Dysphagie oder Erektionsstörung erkennbar. Wenn ein Absetzen dieses Arzneimittels erforderlich ist, sollte eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden. Falls nach dem Absetzen eine schwerwiegende Hämolyse auftritt, sind folgende Verfahren/Therapien in Erwägung zu ziehen: Bluttransfusion (Erythrozytenkonzentrat), Austauschtransfusion, Antikoagulation oder Kortikosteroide. Patienten sind nach der letzten Dosis über mindestens acht Wochen, was mehr als 5 Halbwertszeiten dieses Arzneimittels entspricht und genug Zeit zur Elimination des Arzneimittels bietet (siehe Abschnitt 5.2), engmaschig auf eine schwerwiegende Hämolyse und andere Reaktionen zu überwachen. Außerdem ist ein langsames Ausschleichen in Betracht zu ziehen.

Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Pegcetacoplan



und eines Zeitraums von mindestens acht Wochen nach der letzten Dosis von Pegcetacoplan zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).

Akkumulierung von Polyethyenglykol (PEG)

ASPAVELI ist ein PEGyliertes Arzneimittel. Die potenziellen Langzeitwirkungen der PEG-Akkumulation in den Nieren, im Plexus choroideus des Gehirns und in anderen Organen sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3). Regelmäßige Laboruntersuchungen der Nierenfunktion werden empfohlen.

Schulungsmaterial

Alle Ärzte, die beabsichtigen, ASPAVELI zu verschreiben, müssen sicherstellen, dass sie das Schulungsmaterial für Ärzte erhalten haben und mit ihm vertraut sind. Die Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken von ASPAVELI mit den Patienten besprechen und ihnen das Informationspaket für Patienten sowie den Patientenausweis aushändigen. Die Patienten sind anzuweisen, sich umgehend in ärztliche Behandlung zu begieben, wenn Anzeichen oder Symptome einer schweren Infektion oder Überempfindlichkeitsreaktion während der Therapie mit ASPAVELI bei ihnen auftreten, insbesondere wenn diese auf eine Infektion mit bekapselten Bakterien hindeuten.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Sorbitolgehalt

ASPAVELI 1 080 mg enthält 820 mg Sorbitol pro Durchstechflasche.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten/sich selbst verabreichen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf *In-vitro*-Daten hat Pegcetacoplan ein geringes Potenzial für klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Pegcetacoplan und eines Zeitraums von mindestens acht Wochen nach der letzten Dosis von Pegcetacoplan zu vermeiden. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kann die Anwendung von Pegcetacoplan nach Abklärung der Risiken und des Nutzens in Betracht gezogen werden (siehe Schwangerschaft).

Schwangerschaft

Bisher liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pegcetacoplan bei Schwestern vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Pegcetacoplan während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pegcetacoplan in die Muttermilch übergeht. Ob die Möglichkeit besteht, dass gestillte Kinder den Wirkstoff aufnehmen und zu Schaden kommen, ist nicht bekannt. Tierdaten deuten auf eine geringfügige Ausscheidung (weniger als 1%, pharmakologisch unbedeutend) von Pegcetacoplan in die Muttermilch bei Affen hin (siehe Abschnitt 5.3). Es ist unwahrscheinlich, dass es bei einem gestillten Kind zu einer klinisch relevanten Exposition kommt.

Es wird empfohlen, das Stillen während der Behandlung mit Pegcetacolan einzustellen.

Fertilität

Es liegen keine Tier- oder Humandaten zur Wirkung von Pegcetacolan auf die Fertilität vor. In Toxizitätsstudien wurden keine mikroskopischen Anomalien in männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorganen von Affen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

PNH

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten mit PNH, die mit Pegcetacolan behandelt wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle: Erythem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injek-

tionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Schmerz an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle. Weitere Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei mehr als 10 % der Patienten berichtet wurden, waren Infektion der oberen Atemwege, Diarrhoe, Hämolyse, Abdominalschmerz, Kopfschmerzen, Ermüdung, Fieber, Husten, Harnwegsinfektion, Impfkomplikation, Schmerz in einer Extremität, Schwindelgefühl, Arthralgie und Rückenschmerzen. Die zumeist beobachteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Hämolyse und Sepsis.

C3G und primäre IC-MPGN

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten mit C3G oder primärer IC-MPGN, die mit Pegcetacolan behandelt wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle und Infektionen der oberen Atemwege. Die zumeist beobachteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren akute Nierenschädigung und Pneumonie.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die in den klinischen Studien mit Pegcetacolan bei Patienten mit PNH, C3G und primärer IC-MPGN und nach der Markteinführung beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet, wobei die folgende Konvention zugrunde gelegt wird: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien¹ und nach der Markteinführung beobachtet wurden

MedDRA-Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit bei PNH	Häufigkeit bei C3G oder primärer IC-MPGN
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Influenza		Sehr häufig
Infektion der oberen Atemwege ²	Sehr häufig	Sehr häufig
Harnwegsinfektion	Sehr häufig	Häufig
Sepsis	Häufig ³	
Opportunistische Infektionen		Häufig ⁴
COVID-19, Gastrointestinalinfektion, Pilzinfektion, Hautinfektion, orale Infektion	Häufig	
Ohrinfektion	Häufig	Häufig
Infektion, Atemwegsinfektion ⁵ , Virusinfektion, bakterielle Infektion, Vaginalinfektion, Augeninfektion	Häufig	
Zervizitis, Infektion der Leiste	Gelegentlich	
Pneumonie	Gelegentlich	Häufig
Abszess der Nase, Tuberkulose, Candidose des Ösophagus, COVID-19-Lungenentzündung, Analabszess	Gelegentlich	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

ASPAVELI 1 080 mg Infusionslösung



Fortsetzung der Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit bei PNH	Häufigkeit bei C3G oder primärer IC-MPGN
Erkrankungen des Immunsystems		
Überempfindlichkeitsreaktion		Sehr häufig ⁶
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Hämolyse	Sehr häufig	
Thrombozytopenie	Häufig	Häufig ⁷
Neutropenie	Häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypokaliämie	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
Schwindelgefühl	Sehr häufig	
Gefäßerkrankungen		
Hypertonie	Häufig	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	Sehr häufig	Häufig
Dyspnoe, Schmerzen im Oropharynx, Nasenverstopfung	Häufig	
Epistaxis	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Abdominalschmerz	Sehr häufig	
Diarrhoe	Sehr häufig	Sehr häufig
Übelkeit	Häufig	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Erythem, Ausschlag, Urtikaria	Häufig	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie, Rückenschmerzen	Sehr häufig	
Schmerz in einer Extremität	Sehr häufig	Häufig
Myalgie	Häufig	Häufig
Muskelkrämpfe	Häufig	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Akute Nierenschädigung	Häufig	Sehr häufig
Chromaturie	Häufig	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Pyrexie	Sehr häufig	Sehr häufig
Ermüdung	Sehr häufig	Häufig
Reaktion an der Infusionsstelle ⁸	Sehr häufig	Sehr häufig
Untersuchungen		
Alanin-Aminotransferase erhöht, Bilirubin erhöht	Häufig	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Impfkomplikation	Sehr häufig	

- ¹ Studien APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PNH-204 und APL2-CP0514 bei PNH-Patienten und Studien APL2-C3G-310, APL2-C3G-314, APL2-201 und APL2-C3G-204 bei Patienten mit C3G und Patienten mit primärer IC-MPGN.
Sofern angemessen, sind medizinisch ähnliche Begriffe anhand eines ähnlichen medizinischen Konzepts gruppiert.
- ² Umfasst Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Pharyngitis, Rhinitis und Sinusitis.
- ³ Sepsis beinhaltet einen Fall eines septischen Schocks und einen Fall mit nicht bekapselten *Neisseria meningitidis*.
- ⁴ Herpes zoster (einschließlich Meningoenzephalitis durch *Herpes zoster*) und Infektion durch *Pneumocystis jirovecii*.
- ⁵ Umfasst Infektion der Atemwege und virale Infektion der Atemwege.
- ⁶ Umfasst Ausschlag und Ekzem.
- ⁷ Umfasst verminderte Thrombozytentanzahl.
- ⁸ Bevorzugte Bezeichnungen (PT) enthalten in Reaktionen an der Infusionsstelle (Erythem an der Infusionsstelle, Juckreiz an der Infusionsstelle, Schwellung an der Infusionsstelle, Bluterguss an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Verhärtung an der Infusionsstelle).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In PNH-Studie APL2-302 wurde keine durch bekapselte Bakterien verursachte schwere Infektion berichtet. 48 Patienten wiesen in der Studie eine Infektion auf. Die häufigsten Infektionen bei mit Pegcetacoplan behandelten Patienten während der PNH-Studie APL2-302 waren Infektionen der oberen Atemwege (28 Fälle, 35%). Die meisten Infektionen, die bei mit Pegcetacoplan behandelten Patienten während der PNH-Studie APL2-302 berichtet wurden, waren nicht schwerwiegend und überwiegend von leichter Ausprägung. 10 Patienten wiesen als schwerwiegend berichtete Infektionen auf, darunter ein Patient, der aufgrund einer COVID-19-Erkrankung starb. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen waren Sepsis (3 Fälle) (die bei einem Patienten zum Absetzen von Pegcetacoplan führte) und Gastroenteritis (3 Fälle), die in allen Fällen wieder abklangen.

In klinischen Studien zu C3G und primärer IC-MPGN wurden vier durch bekapselte Bakterien verursachte schwerwiegende Atemwegsinfektionen bei Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan berichtet: eine Epiglottitis, eine Pneumokokken-Pneumonie und eine atypische Pneumonie, die zu einer Unterbrechung der Medikamentengabe führten, sowie eine Haemophilus-Pneumonie ohne Dosisanpassung. Die Ereignisse klangen ab und heilten aus, mit Ausnahme der Haemophilus-Pneumonie und der atypischen Pneumonie, die mit Folgeerscheinungen abklangen. Darüber hinaus wurde eine schwerwiegende Harnwegsinfektion durch *Escherichia* berichtet, die ohne Dosisanpassung abklang und ausheilte.

Hämolyse

19 Fälle von Hämolyse wurden bei mit Pegcetacoplan behandelten Patienten während der PNH-Studie APL2-302 berichtet. 7 Fälle waren schwerwiegend und in 5 Fällen führte dies zum Absetzen von Pegcetacoplan, bei 10 Patienten wurde die Pegcetacoplan-Dosis erhöht. Während der PNH-Studie APL2-308 traten bei den mit Pegcetacolan behandelten Patienten 3 Fälle von Hämolyse auf. Keiner dieser Fälle wurde als schwerwiegend berichtet oder führte zum Absetzen von Pegcetacolan. Bei allen 3 Patienten wurde die Pegcetacolan-Dosis erhöht.

Akute Nierenschädigung

In klinischen Studien zu C3G und zur primären IC-MPGN wurden 10 schwerwiegende Ereignisse von akutem Nierenversagen bei 8 Patienten (5,7 %) unter Behandlung mit Pegcetacolan berichtet, davon 5 Ereignisse bei 4 Patienten nach einer Transplantation. Von diesen schwerwiegenden Ereignissen führte nur 1 zum Absetzen des Arzneimittels und 1 zu einer Unterbrechung der Dosierung. Alle Ereignisse klangen ab und heilten aus, mit Ausnahme des einen Ereignisses, das zum Absetzen des Arzneimittels führte.

Patienten mit rezidivierender C3G oder primärer IC-MPGN nach Transplantation
Bei den Patienten mit rezidivierender C3G oder primärer IC-MPGN nach Transplantation

(N = 22), die in die Studien APL2-C3G-310 und APL2-C3G-204 eingeschlossen wurden, schien das Sicherheitsprofil mit dem der Gesamtpopulation übereinzustimmen, allerdings mit einer höheren Häufigkeit schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, wie es bei dieser Patientenpopulation zu erwarten war.

Kinder und Jugendliche

Bei jugendlichen Patienten mit C3G oder primärer IC-MPGN (N = 28, im Alter von 12 bis 17 Jahren), die in die Studie APL2-C3G-310 eingeschlossen wurden, schien das Sicherheitsprofil mit den Gesamtergebnissen übereinzustimmen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei dieser Patientengruppe berichtet wurden, waren Reaktionen an der Infusionsstelle.

Die Sicherheit von Pegcetacoplan wurde bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren nicht untersucht.

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 über anzugeben über:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Überdosierung gemeldet, wobei keine neuen sicherheitsrelevanten Ereignisse beobachtet wurden. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf eventuelle Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine entsprechende symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Komplementinhibitoren, ATC-Code: L04AJ03

Wirkmechanismus

Pegcetacoplan ist ein symmetrisches Molekül aus zwei identischen Pentadekapeptiden, die kovalent an die Enden eines linearen PEG-Moleküls mit 40 kDa gebunden sind. Die Peptidanteile binden das Komplementprotein C3 sowie C3b und üben eine breite Hemmwirkung auf die Komplementkaskade aus. Der 40-kDa-PEG-Anteil verleiht dem

Molekül eine verbesserte Löslichkeit und längere Verweilzeit im Körper nach Verabreichung des Arzneimittels.

Pegcetacoplan bindet mit hoher Affinität an das Komplementprotein C3 und dessen Aktivierungsfragment C3b, wodurch es die Spaltung von C3 und die Bildung von nachgeschalteten Effektoren der Komplementaktivierung reguliert. Bei PNH wird die extravasale Hämolyse (EVH) durch C3b-Opsonisierung ausgelöst, während die intravasale Hämolyse (IVH) durch den nachgeschalteten Membranangriffskomplex (MAC) vermittelt wird. Pegcetacoplan übt eine breite Regulation der Komplementkaskade aus, indem es proximal zu sowohl der C3b- als auch der MAC-Bildung wirkt und dadurch die Mechanismen kontrolliert, die zur EVH und IVH führen.

Bei C3G und primärer IC-MPGN kommt es zu einer übermäßigen Ablagerung von C3-Abbauprodukten in den Glomeruli der Niere, was zu einer Schädigung des Nierenparenchyms und einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führt. Pegcetacoplan zielt auf vorgelagerte Effektoren der Komplementaktivierung (C3 und C3b) ab und hemmt dadurch die Aktivierung, die durch alle (alternativen, klassischen und Lektin-) Komplementwege ausgelöst wird. Durch die Hemmung von C3 wirkt Pegcetacoplan direkt auf die unangemessene C3-Aktivierung ein und modifiziert die zugrunde liegende Erkrankung, indem es die übermäßige Ablagerung von C3-Abbauprodukten in den Glomeruli der Niere reduziert. Durch die gezielte Wirkung auf C3b hemmt Pegcetacoplan über einen zusätzlichen Wirkmechanismus in der Komplementkaskade auch die Aktivität der alternativen C3-Konvertase. Dies verhindert zusätzlich die Ablagerung von C3-Abbauprodukten in den Glomeruli.

Pharmakodynamische Wirkungen

PNH

In der Studie APL2-302 stieg die mittlere C3-Serumkonzentration in der Pegcetacoplan-Gruppe von einem Ausgangswert von 0,94 g/l auf 3,83 g/l in Woche 16 und verblieb auf diesem Niveau bis Woche 48. In der Studie APL2-308 stieg die mittlere C3-Serumkonzentration von einem Ausgangswert von 0,95 g/l auf 3,56 g/l in Woche 26.

In der Studie APL2-302 stieg der mittlere prozentuale Anteil an PNH-Typ-II- + PNH-Typ-III-Erythrozyten von einem Ausgangswert von 66,80 % auf 93,85 % in Woche 16 und verblieb auf diesem Niveau bis Woche 48. In der Studie APL2-308 stieg der mittlere prozentuale Anteil an PNH-Typ-II- + PNH-Typ-III-Erythrozyten von einem Ausgangswert von 42,4 % auf 90,0 % in Woche 26.

In der Studie APL2-302 sank der mittlere prozentuale Anteil an PNH-Typ-II- + PNH-Typ-III-Erythrozyten mit C3-Ablagerung von einem Ausgangswert von 17,73 % auf 0,20 % in Woche 16 und verblieb auf diesem Niveau bis Woche 48. In der Studie APL2-308 sank der mittlere prozentuale Anteil an PNH-Typ-II- + PNH-Typ-III-Erythrozyten mit C3-Ablagerung von einem Ausgangswert von 2,85 % auf 0,09 % in Woche 26.

C3G und primäre IC-MPGN

In der Studie APL2-C3G-310 stieg die mittlere C3-Serumkonzentration in der Pegcetacoplan-Gruppe von einem Ausgangswert von 0,62 g/l auf 3,71 g/l in Woche 26 und verblieb auf diesem Niveau bis Woche 52. In der Placebogruppe blieben die C3-Konzentrationen bis Woche 26 stabil (Ausgangswert von 0,57 g/l; 0,58 g/l in Woche 26) und stiegen nach Umstellung auf Pegcetacoplan in Woche 52 auf 3,59 g/l an.

Die mittlere sC5b-9-Serumkonzentration sank in der Pegcetacoplan-Gruppe von einem Ausgangswert von 902,5 ng/ml auf 290,2 ng/ml in Woche 26, und verblieb auf diesem Niveau bis Woche 52. In der Placebogruppe blieben die sC5b-9-Konzentrationen stabil (Ausgangswert von 768,3 ng/ml; 759,9 ng/ml in Woche 26) und sanken nach der Umstellung auf Pegcetacolan in Woche 52 auf 272,9 ng/ml.

Nach 6 Monaten wurde eine Clearance der glomerulären C3-Ablagerungen beobachtet, basierend auf einem höheren Anteil von Patienten, die einen Färbungsindex von Null erreichten, in der Pegcetacolan-Gruppe (71,4 %) im Vergleich zur Placebogruppe (8,8 %).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

PNH

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacolan bei Patienten mit PNH wurde in zwei offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien untersucht: In Studie APL2-302 an Patienten, die bereits mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt waren, und in Studie APL2-308 an Patienten, die zuvor mit keinem Komplementinhibitor behandelt wurden. In beiden Studien lag die Dosis von Pegcetacolan bei zweimal wöchentlich 1 080 mg. Bei Bedarf konnte die Dosis von ASPAVELI auf 1 080 mg alle 3 Tage angepasst werden.

Studie an erwachsenen Patienten, die bereits mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt waren (APL2-302)

Bei der Studie APL2-302 handelte es sich um eine offene, randomisierte Studie mit einem aktiven, Vergleichspräparat-kontrollierten Zeitraum von 16 Wochen, gefolgt von einem 32-wöchigen offenen Zeitraum (OLP). Diese Studie rekrutierte Patienten mit PNH, die mindestens in den letzten drei Monaten mit einer stabilen Dosis von Eculizumab behandelt worden waren und Hb-Spiegel von < 10,5 g/dl aufwiesen. Die für die Studie geeigneten Patienten durchliefen eine 4-wöchige Vorlaufphase, während der sie Pegcetacolan 1 080 mg subkutan zweimal wöchentlich zusätzlich zu ihrer aktuellen Dosis von Eculizumab erhielten. Anschließend wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um für die Dauer der 16-wöchigen randomisierten, kontrollierten Phase (RCP) entweder 1 080 mg Pegcetacolan zweimal wöchentlich oder ihre aktuelle Dosis von Eculizumab zu erhalten. Die Randomisierung war stratifiziert auf Basis der Anzahl an Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat in den letzten 12 Monaten vor Tag -28 (< 4; ≥ 4) und der Thrombozytentanzahl beim Screening (< 100 000/µl; ≥ 100 000/µl). Patienten, die die RCP abschlossen, kamen anschließend in die OLP, in der alle Patienten Peg-

ASPAVELI 1 080 mg Infusionslösung

cetacplan für bis zu 32 Wochen erhielten (Patienten, die während der RCP Eculizumab erhalten hatten, kamen zunächst in eine 4-wöchige Vorlaufphase, bevor sie zur Pegcetacplan-Monotherapie wechselten).

Der primäre und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden in Woche 16 bewertet. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des Hb-Spiegels vom Ausgangswert bis Woche 16 (während der RCP). Der Ausgangswert war definiert als der Durchschnitt der Messungen vor der ersten Dosis von Pegcetacplan (zu Beginn der Vorlaufphase). Die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren Transfusionsvermeidung, definiert als Anteil an Patienten, die während der RCP keine Transfusion benötigten, und die Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl (ARC), des LDH-Spiegels und des Scores auf der Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy(FACIT)-Fatigue-Skala vom Ausgangswert bis Woche 16.

Insgesamt 80 Patienten wurden in die Vorlaufphase aufgenommen. Am Ende der Vorlaufphase wurden alle 80 Patienten randomisiert, und zwar 41 für Pegcetacplan und 39 für Eculizumab. Die demografischen Merkmale und die Ausgangsmerkmale der Erkrankung waren im Allgemeinen zwischen den Behandlungsgruppen gut ausgewogen (siehe Tabelle 2). Insgesamt 38 Patienten in der Gruppe unter der Therapie mit Pegcetacplan und 39 Patienten in der Eculizumab-Gruppe schlossen die 16-wöchige RCP ab und setzten die Studie in der 32-wöchigen offenen Phase fort. Insgesamt brachen 12 von 80 (15 %) Patienten, die Pegcetacplan erhielten, die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Gemäß Prüfplan wurde die Dosis bei 15 Patienten auf 1 080 mg alle 3 Tage angepasst. Bei 12 Patienten wurde der Nutzen beurteilt und bei 8 von 12 Patienten erwies sich die Dosisanpassung als wirksam.

Siehe Tabelle 2

Pegcetacplan war Eculizumab überlegen bezüglich des primären Endpunktes, der Veränderung des Hämoglobinspiegels gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0,0001$).

Siehe Abbildung 1

Die Nichtunterlegenheit von Pegcetacplan wurde in wichtigen sekundären Endpunkten – Transfusionsvermeidung und Veränderung der ARC im Vergleich zum Ausgangswert – nachgewiesen.

In Bezug auf die Veränderung des LDH-Wertes gegenüber den Ausgangswerten wurde das Kriterium der Nichtunterlegenheit nicht erreicht.

Aufgrund von hierarchischen Tests erfolgten keine formalen statistischen Tests für die Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores gegenüber den Ausgangswerten.

Die adjustierten Mittelwerte, der Behandlungsunterschied, die Konfidenzintervalle und die durchgeführten statistischen Analysen für die wichtigsten sekundären Endpunkte sind in Abbildung 2 aufgeführt.

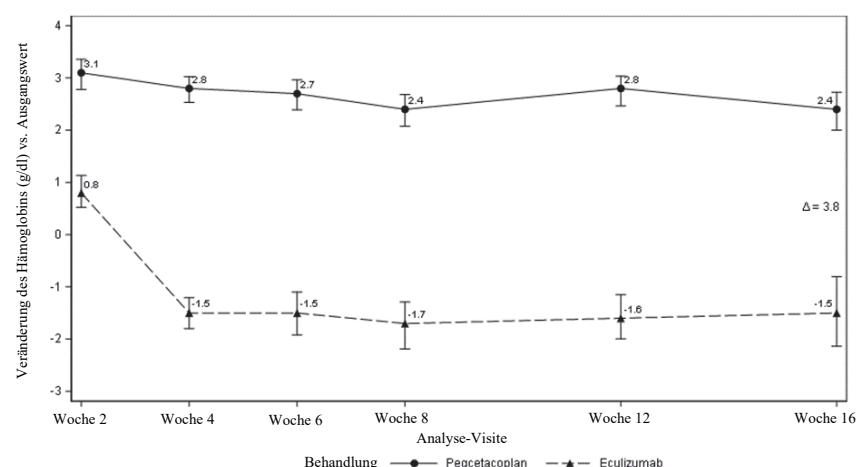
Siehe Abbildung 2 auf Seite 7

Tabelle 2: Demografische und krankheitsbezogene Ausgangsmerkmale der Patienten in Studie APL2-302

Parameter	Statistik	Pegcetacplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18–64 Jahre	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥ 65 Jahre	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Dosisstufe von Eculizumab zum Ausgangswert			
Alle 2 Wochen i. v. 900 mg	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
Alle 11 Tage i. v. 900 mg	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
Alle 2 Wochen i. v. 1 200 mg	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Alle 2 Wochen i. v. 1 500 mg	n (%)	2 (4,9)	0
Weiblich	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Zeit seit der PNH-Diagnose (Jahre) bis Tag –28	Mittelwert (SD)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Hämoglobinspiegel (g/dl)	Mittelwert (SD)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Retikulozytenzahl (10 ⁹ /l)	Mittelwert (SD)	218 (75,0)	216 (69,1)
LDH-Wert (E/l)	Mittelwert (SD)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
FACIT-Fatigue-Gesamtscore*	Mittelwert (SD)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Anzahl an Transfusionen in den letzten 12 Monaten vor Tag –28	Mittelwert (SD)	6,1 (7,3)	6,9 (7,7)
< 4	n (%)	20 (48,8)	16 (41,0)
≥ 4	n (%)	21 (51,2)	23 (59,0)
Thrombozytenzahl beim Screening (10 ⁹ /l)	Mittelwert (SD)	167 (98,3)	147 (68,8)
Thrombozytenzahl beim Screening < 100 000/ µl	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Thrombozytenzahl beim Screening ≥ 100 000/ µl	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Aplastische Anämie in der Anamnese	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Myelodysplastisches Syndrom in der Anamnese	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

* Der FACIT-Fatigue-Score wird auf einer Skala von 0–52 gemessen, wobei höhere Werte weniger Ermüdung anzeigen.

Abbildung 1. Adjustierte mittlere Veränderung des Hämoglobins (g/dl) vom Ausgangswert bis Woche 16 in APL2-302



Die Ergebnisse waren in allen unterstützenden Analysen der primären und wichtigsten sekundären Endpunkte, einschließlich aller beobachteten Daten mit einbezogenen Posttransfusionsdaten, konsistent.

Die Hb-Normalisierung wurde in Woche 16 bei 34 % der Patienten in der Gruppe mit Pegcetacplan erreicht, verglichen mit 0 % in der Eculizumab-Gruppe. Die LDH-Norma-

lisierung wurde bei 71 % der Patienten in der mit Pegcetacplan behandelten Gruppe erreicht, verglichen mit 15 % in der Eculizumab-Gruppe.

Insgesamt 77 Patienten nahmen an der 32-wöchigen OLP teil, während der alle Patienten Pegcetacplan erhielten; die Gesamtexposition betrug bis zu 48 Wochen. Die Ergebnisse in Woche 48 stimmten im

Allgemeinen mit denen in Woche 16 überein und belegen eine anhaltende Wirksamkeit.

Studie an erwachsenen Patienten, die mit keinem Komplementinhibitor vorbehandelt wurden (APL2-308)

Bei der Studie APL2-308 handelte es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, an der Patienten mit PNH teilnahmen, die in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren und deren Hb-Wert unter der unteren Grenze des Normwerts (LLN) lag. Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Pegcetacoplan oder eine supportive Behandlung (z. B. Transfusionen, Kortikosteroide, Supplementierung mit z. B. Eisen, Folsäure und Vitamin B12), die im Folgenden als Kontrollgruppe bezeichnet wird, während des gesamten 26-wöchigen Behandlungszeitraums.

Die Randomisierung wurde anhand der Anzahl der Transfusionen von PRBC innerhalb der letzten 12 Monate vor Tag -28 (< 4; ≥ 4) stratifiziert. Zu jedem Zeitpunkt während der Studie konnte ein Patient, der der Kontrollgruppe zugewiesen wurde und dessen Hb-Wert ≥ 2 g/dl unter dem Ausgangswert lag oder der ein PNH-assoziiertes thromboembolisches Ereignis hatte, gemäß Prüfplan für den Rest der Studie auf Pegcetacoplan umgestellt werden.

Insgesamt wurden 53 Patienten randomisiert: 35 Patienten in die Pegcetacoplan-Gruppe und 18 Patienten in die Kontrollgruppe. Die demografischen Daten und die Krankheitsmerkmale beim Ausgangswert waren im Allgemeinen zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen. Das Durchschnittsalter betrug 42,2 Jahre in der Pegcetacoplan-Gruppe und 49,1 Jahre in der Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Anzahl von PRBC-Transfusionen in den 12 Monaten vor der Voruntersuchung betrug 3,9 in der Pegcetacoplan-Gruppe und 5,1 in der Kontrollgruppe. Fünf Patienten in jeder Gruppe (14,3 % in der Pegcetacoplan-Gruppe und 27,8 % in der Kontrollgruppe) wiesen eine aplastische Anämie in der Anamnese auf. Weitere Ausgangswerte waren: mittlerer Hb-Ausgangswert (Pegcetacoplan-Gruppe: 9,4 g/dl vs. Kontrollgruppe: 8,7 g/dl), ARC (Pegcetacoplan-Gruppe: 230,2 × 10⁹/l vs. Kontrollgruppe: 180,3 × 10⁹/l), LDH-Wert (Pegcetacoplan-Gruppe: 2 151,0 E/l vs. Kontrollgruppe: 1 945,9 E/l) und Thrombozytentanzahl (Pegcetacoplan-Gruppe: 191,4 × 10⁹/l vs. Kontrollgruppe: 125,5 × 10⁹/l). 11 der 18 Patienten, die der Kontrollgruppe zugewiesen wurden, wechselten zu Pegcetacoplan, weil ihr Hb-Wert um ≥ 2 g/dl unter den Ausgangswert sank. Von den 53 randomisierten Patienten erhielten 52 (97,8 %) eine prophylaktische Antibiotikatherapie gemäß den örtlichen Verschreibungsleitlinien.

Der primäre und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden in Woche 26 bewertet. Die beiden ko-primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Stabilisierung des Hb-Werts, definiert als Vermeidung eines Abfalls der Hb-Konzentration > 1 g/dl gegenüber dem Ausgangswert ohne Transfusion,

und die Veränderung der LDH-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert.

In der mit Pegcetacoplan behandelten Gruppe erreichten 30 von 35 Patienten (85,7 %) eine Stabilisierung des Hb-Werts gegenüber 0 Patienten in der Kontrollgruppe. Die bereinigte Differenz zwischen Pegcetacoplan und der Kontrollgruppe betrug 73,1 % (95 %-KI: 57,2 % bis 89,0 %; $p < 0,0001$).

Die kleinste quadratische (LS) mittlere (SE) Veränderung der LDH-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert in Woche 26 betrug -1 870 E/l in der mit Pegcetacoplan behandelten Gruppe gegenüber -400 E/l in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Die Differenz zwischen Pegcetacoplan und der Kontrollgruppe betrug -1 470 (95 %-KI: -2 113 bis -827). Die Behandlungsunterschiede zwischen der Pegcetacoplan-Gruppe und der Kontrollgruppe zeigten sich in Woche 2 und blieben bis Woche 26 bestehen (Abbildung 3). Die LDH-Konzentrationen in der Kontrollgruppe verblieben erhöht.

Siehe Abbildung 3

Bei den ausgewählten wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkten Hämoglobin-Ansprechen ohne Transfusion, Veränderung des Hämoglobinspiegels und Veränderung der ARC zeigte sich in der mit Pegcetacoplan behandelten Gruppe ein signifikanter Behandlungsunterschied gegenüber der Kontrollgruppe (Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 8

C3G und primäre IC-MPGN

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan bei Patienten mit C3G oder primärer IC-MPGN wurden in der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie APL2-C3G-310 untersucht, an der Erwachsene und Jugendliche mit nativer Nierenerkrankung oder nach Transplantation mit rezidivierender C3G oder primärer IC-MPGN teilnahmen.

Die Dosis von Pegcetacoplan für Erwachsene oder Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg betrug 1 080 mg zweimal wöchentlich; für Jugendliche mit einem Körpergewicht von < 50 kg wurde sie auf der Grundlage ihres Körpergewichts berechnet.

Studie an erwachsenen und jugendlichen Patienten mit C3G oder primärer IC-MPGN (APL2-C3G-310)

Bei der Studie APL2-C3G-310 handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit einer placebokontrollierten Phase von 26 Wochen, gefolgt von einer 26-wöchigen OLP. An dieser Studie nahmen Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und Erwachsene mit C3G oder primärer IC-MPGN teil. In die Studie wurden Patienten mit Erkrankung der nativen Niere oder mit rezidivierender Erkrankung nach Transplantation aufgenommen, die eine Proteinurie von ≥ 1 g/Tag und eine eGFR von ≥ 30 ml/min/1,73 m² aufwiesen. Die Patienten erhielten mindestens 12 Wochen vor der Rando-

Abbildung 2. Analyse der wichtigsten sekundären Endpunkte in APL2-302

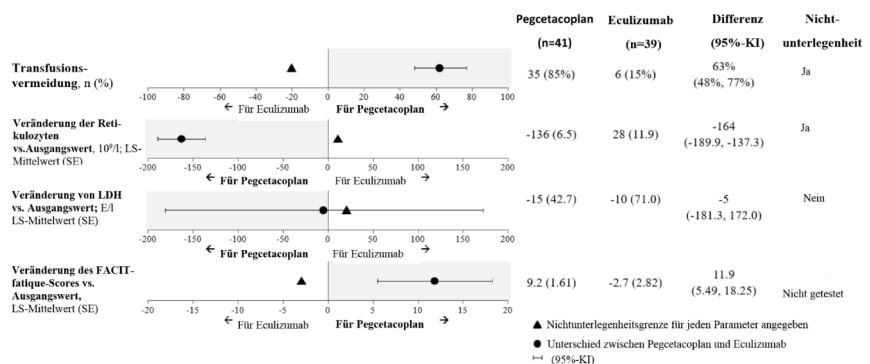
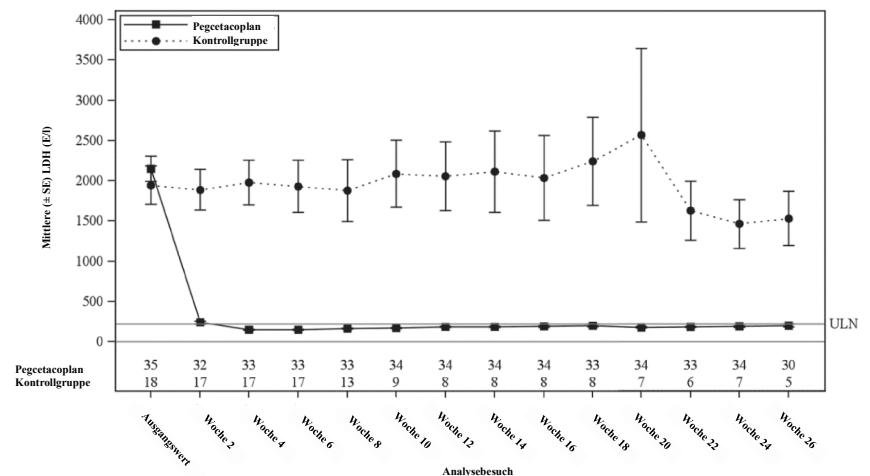


Abbildung 3: Mittlere (± SE) LDH-Konzentration (E/l) im Zeitverlauf nach Behandlungsgruppe in der Studie APL2-308



ASPAVELI 1 080 mg Infusionslösung

misierung eine stabile und optimierte Dosierung für die Behandlung der C3G/primären IC-MPGN (z.B. RAS-Hemmer, Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Hemmer [SGLT-2-Hemmer], Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide in einer Dosierung von maximal 20 mg/Tag eines Prednisolonequivalents).

Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten während der 26-wöchigen RCP subkutan zweimal wöchentlich Pegcetacoplan oder Placebo. Bei der Randomisierung fanden zwei Stratifizierungsfaktoren Anwendung: Patienten mit Rezidiv nach Transplantation gegenüber Patienten mit Erkrankung der nativen Niere und Patienten mit Baseline-Nierenbiopsien (entnommen entweder während des Screenings oder innerhalb von 28 Wochen vor der Randomisierung) gegenüber Patienten ohne Baseline-Nierenbiopsien. Während der RCP wurden Änderungen der Baseline-Behandlungsschemata für C3G/primäre IC-MPGN auf ein Minimum beschränkt und nur vorgenommen, wenn dies für das Wohlbefinden des Patienten erforderlich war. Patienten, die die RCP abgeschlossen hatten, nahmen an der 26-wöchigen OLP teil, in der alle Teilnehmer zweimal wöchentlich mit Pegcetacoplan behandelt wurden.

Insgesamt wurden 124 Patienten randomisiert, 63 erhielten Pegcetacoplan und 61 Placebo. Die demografischen Daten und die Ausgangsmerkmale der Erkrankung waren zwischen den beiden Gruppen im Allgemeinen ausgewogen (siehe Tabelle 4). Insgesamt schlossen 118 Patienten die 26-wöchige RCP ab und von diesen schlossen 114 Patienten die OLP-Behandlungsphase mit Pegcetacoplan ab (N = 59 Pegcetacoplan-zu-Pegcetacoplan; N = 55 Placebo-zu-Pegcetacolan).

Siehe Tabelle 4

Die primären und wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden in Woche 26 bewertet. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das logarithmisch transformierte Verhältnis der uPCR im ersten Morgenurin (FMU) in Woche 26 im Vergleich zum Ausgangswert.

Pegcetacoplan war Placebo gegenüber überlegen, mit einer statistisch signifikanten Reduktion der uPCR gegenüber dem Ausgangswert um 68,1 % (95 %-KI: 57,3 % bis 76,2 %, p < 0,0001) gegenüber Placebo nach 26-wöchiger Behandlung (–67,2 % [95 %-KI: –74,9 % bis –57,2 %] und +2,9 % [95 %-KI: –8,6 % bis 15,9 %] für Pegcetacoplan bzw. Placebo). Eine ähnliche Wirksamkeit wurde in Untergruppen unabhängig von Alter (Jugendliche vs. Erwachsene), Krankheitstyp (C3G vs. primäre IC-MPGN), Krankheitsstatus (native vs. rezidivierende Erkrankung nach Transplantation) und gleichzeitiger Anwendung von Immunsuppressiva/Glukokortikoiden (ja vs. nein) beobachtet. Die Wirkung von Pegcetacoplan auf die uPCR hielt bis Woche 52 an (–67,2 % gegenüber dem Ausgangswert). Patienten, die in Woche 26 von Placebo auf Pegcetacoplan umgestellt wurden (Abbildung 4), zeigten in

Tabelle 3: Analyse wichtiger sekundärer Endpunkte in Studie APL2-308

Parameter	Pegcetacoplan (N = 35)	Kontrollgruppe (N = 18)	Differenz (95 %-KI) p-Wert
Hämoglobin-Ansprechen ohne Transfusion^a (n, %)	25 (71 %)	1 (6 %)	54 % (34 %; 74 %) p < 0,0001
Veränderung des Hämoglobinspiegels (g/dl) vom Ausgangswert bis Woche 26 LS-Mittelwert (SE)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0; 4,4)
Veränderung der ARC (10⁹/l) vom Ausgangswert bis Woche 26 LS-Mittelwert (SE)	–123 (9,2)	–19 (25,2)	–104 (–159; –49)

^a Das Hämoglobin-Ansprechen war definiert als Anstieg des Hämoglobins um ≥ 1 g/dl vom Ausgangswert bis Woche 26.

ARC = Absolute Retikulozytenzahl, KI = Konfidenzintervall, LS = Kleinstes Quadrat (least square), SE = Standardfehler (standard error)

Tabelle 4: Demografische Patientendaten und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn in der Studie APL2-C3G-310

Parameter	Statistisches Maß	Pegcetacoplan (N = 63)	Placebo (N = 61)
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD)	28,2 (17,1)	23,6 (14,3)
Jugendliche (12–17 Jahre)	n (%)	28 (44,4)	27 (44,3)
Erwachsene ≥ 18 Jahre	n (%)	35 (55,6)	34 (55,7)
Geschlecht			
Männlich	n (%)	26 (41,3)	28 (45,9)
Weiblich	n (%)	37 (58,7)	33 (54,1)
Erkrankung bei Screening			
C3G	n (%)	51 (81,0)	45 (73,8)
C3GN	n (%)	45 (71,4)	41 (67,2)
DDD	n (%)	4 (6,3)	4 (6,6)
Unbestimmt	n (%)	2 (3,2)	0
IC-MPGN	n (%)	12 (19,0)	16 (26,2)
Zeit seit C3G-/IC-MPGN-Diagnose (Jahre)	Mittelwert (SD)	3,64 (3,47)	3,76 (3,62)
Vorherige Nierentransplantation	n (%)	5 (7,9)	4 (6,6)
Zeit seit letzter Nierentransplantation (Jahre)	Mittelwert (SD)	11,4 (6,7)	5,8 (6,4)
Zeit seit Rezidiv nach der letzten Transplantation (Jahre)	Mittelwert (SD)	1,47 (1,49)	1,38 (1,64)
Ausgangswert dreifacher FMU-uPCR (mg/g)	Mittelwert (SD)	3 124 (2 408)	2 541 (2 015)
Ausgangs-eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Mittelwert (SD)	78,5 (34,1)	87,2 (37,2)
C3c-Färbung in der Ausgangsbiopsie			
3+	n (%)	51 (81,0)	51 (83,6)
2+	n (%)	12 (19,0)	10 (16,4)
Ausgangswert Serumalbumin (g/dl)	Mittelwert (SD)	3,31 (0,61)	3,39 (0,70)
Ausgangswert Serum-C3 (mg/dl)	Mittelwert (SD)	60,6 (45,7)	56,3 (35,6)
Krankheitsmanifestationen			
Ödem	n (%)	45 (71,4)	32 (52,5)
Ermüdung	n (%)	16 (25,4)	8 (13,1)
Hämaturie	n (%)	37 (58,7)	39 (63,9)
Bluthochdruck	n (%)	35 (55,6)	29 (47,5)
Nephrotisches Syndrom	n (%)	32 (50,8)	27 (44,3)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 9

023594-76443-100

Fortsetzung der Tabelle

Parameter	Statistisches Maß	Pegcetacoplan (N = 63)	Placebo (N = 61)
Anwendung anderer Behandlungen zu Studienbeginn*	n (%)	59 (93,7)	54 (88,5)
Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken	n (%)	49 (77,8)	45 (73,8)
Immunsuppressiva	n (%)	29 (46,0)	27 (44,3)
Glukokortikoid	n (%)		

* Innerhalb von 12 Wochen vor Studieneintritt.

C3G = C3-Glomerulopathie, C3GN = C3-Glomerulonephritis, DDD = Dense-Deposit-Disease, IC-MPGN = Immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis, FMU = Erster Morgenurin (*first-morning urine*), uPCR = Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnis, eGFR = Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, SD = Standardabweichung (*standard deviation*).

Woche 52 eine ähnliche Verringerung (−51,3 %).

Siehe Abbildung 4

Die 26-wöchige Behandlung mit Pegcetacoplan zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des wichtigsten sekundären Endpunkts in Bezug auf die Verringerung der Proteinurie, wobei 60,3 % der mit Pegcetacoplan behandelten Patienten eine Verringerung der uPCR um $\geq 50\%$ erreichten, verglichen mit 4,9 % in der Placebogruppe, was einer Differenz von 52,7 % entspricht (95 %-KI: 29,2–76,2%; $p < 0,0001$).

Die 26-wöchige Behandlung mit Pegcetacoplan führte zu einem höheren Anteil von Patienten, bei denen eine Reduktion der renalen C3-Färbeintensität um zwei Größenordnungen oder mehr auf einer Skala von 0–3 erreicht wurde: 26 (74,3 %) Patienten unter Pegcetacoplan gegenüber 4 (11,8 %) unter Placebo; der Unterschied betrug 64,3 % (95 %-KI: 41,4–87,2%, nominaler p -Wert < 0,0001).

Die 26-wöchige Behandlung mit Pegcetacoplan führte zu einer Stabilisierung der eGFR mit einer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von −1,497 (2,242) unter Pegcetacoplan vs. −7,808 (1,919) unter Placebo. Der Behandlungsunterschied betrug 6,312 ml/min/1,73 m² (95 %-KI: 0,501; 12,122; nominaler p -Wert = 0,0333). Die Wirkung von Pegcetacoplan auf die eGFR hielt bis Woche 52 an. Patienten, die in Woche 26 von Placebo auf Pegcetacoplan umgestellt wurden, zeigten in Woche 52 eine vergleichbare Stabilisierung.

In Woche 26 wurde eine vergleichbare Stärke der Wirksamkeit allgemein hinsichtlich der Reduktion der Proteinurie um $\geq 50\%$, der Beseitigung der C3-Färbung und der Stabilisierung der eGFR in Untergruppen unabhängig vom Alter (Jugendliche vs. Erwachsene), der Art der Erkrankung (C3G vs. primäre IC-MPGN), dem Krankheitsstatus (nativ vs. rezidivierende Erkrankung nach Transplantation) und der gleichzeitigen Anwendung von Immunsuppressiva/Glukokortikoiden (ja vs. nein) beobachtet.

Studie bei Erwachsenen mit rezidivierender C3G nach Transplantation oder primärer IC-MPGN (APL2-C3G-204)

Bei der Studie APL2-C3G-204 handelte es sich um eine unverblindete, randomisierte Phase-II-Studie mit 13 erwachsenen Patienten mit rezidivierender C3G nach Transplantation (N = 10) oder primärer IC-MPGN (N = 3) über einen Zeitraum von 52 Wochen.

In den ersten 12 Wochen der Studie erhielten 10 Patienten zusätzlich zur Standardtherapie Pegcetacoplan, 3 Patienten erhielten ausschließlich die Standardtherapie. Alle Patienten erhielten Pegcetacoplan von Woche 13 bis Woche 52.

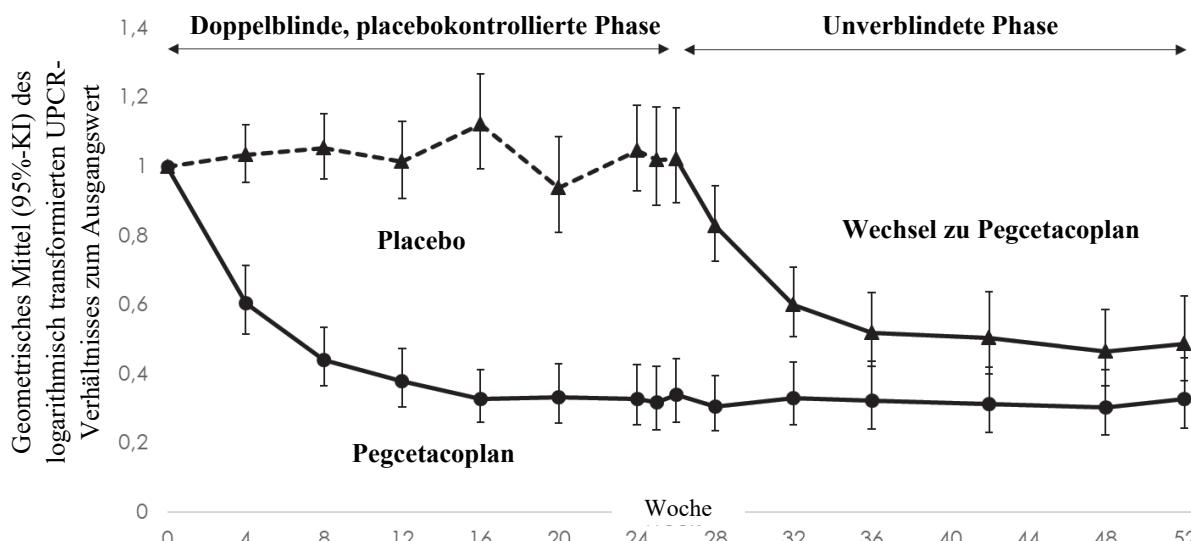
Der primäre Endpunkt der Reduktion der C3-Färbeintensität in der Nierenbiopsie in Woche 12 wurde bei 50 % der mit Pegcetacoplan behandelten Patienten (5 von 10 Patienten; 4 davon erreichten einen Färbescore von Null) und bei 33,3 % der Patienten in der Kontrollgruppe (1 von 3 Patienten; dieser Patient erreichte einen Färbescore von 1) beobachtet.

Im Allgemeinen waren die Veränderungen und prozentualen Veränderungen der eGFR (sekundärer Endpunkt) gegenüber dem Ausgangswert gering. Die mittlere (SD) eGFR veränderte sich von 52,3 (12,11) ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn auf 57,3 (25,12) ml/min/1,73 m² in Woche 52, und die mediale eGFR veränderte sich von 50,5 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn auf 58,5 ml/min/1,73 m² in Woche 52. Bei den meisten Patienten (9 von 13 Patienten [69,2 %]) aller Gruppen wurde bis Woche 52 eine Stabilisierung oder Verbesserung der eGFR erreicht.

Immungenetität

In klinischen Studien zu PNH bzw. zu C3G und zur primären IC-MPGN wurden zwei verschiedene Assays zum Nachweis von Anti-Pegcetacoplan-Peptid-Antikörpern

Abbildung 4: Geometrisches Mittelverhältnis (95 %-KI) der FMU-uPCR im Vergleich zum Ausgangswert im Zeitverlauf nach Behandlungsgruppe aus dem MMRM-Modell in der Studie APL2-C3G-310



Hinweis: Geometrisches Mittelverhältnis berechnet aus re-exponentiellen LS-Mittelwerten.

KI = Konfidenzintervall, LS = Kleinstes Quadrat (*least square*), FMU = Erster Morgenurin (*first-morning urine*), uPCR = Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnis, MMRM = Gemischtes Modell wiederholter Messungen (*Mixed model of repeated measure*)

ASPAVELI 1 080 mg Infusionslösung



(Anti-Drug-Antikörper, ADA) verwendet. Der für C3G und die primäre IC-MPGN verwendete Assay war sensitiver. Aufgrund der Unterschiede zwischen den Assays ist ein aussagekräftiger Vergleich der ADA-Inzidenz in den unten beschriebenen Studien nicht möglich.

In PNH-Studien war die Inzidenz von ADA (behandlungsbedingt auftretende ADA oder Verstärkung der vorbestehenden ADA-Konzentration) niedrig, und wenn ADA nachweisbar waren, hatten diese keine spürbare Auswirkung auf die PK/PD, die Wirksamkeit oder das Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan. Während der Studien APL2-302 und APL2-308 wurde bei 3 von 126 Patienten, die Pegcetacoplan erhielten, das Vorliegen von Anti-Pegcetacoplan-Peptid-Antikörpern nachgewiesen. Alle 3 Patienten wurden außerdem positiv für neutralisierende Antikörper (NAb) getestet. Die NAb-Reaktion hatte keine erkennbare Auswirkung auf die PK oder die klinische Wirksamkeit. 18 von 126 Patienten entwickelten Anti-PEG-Antikörper; in 9 Fällen waren diese behandlungsbedingt, und bei 9 Patienten handelte es sich um eine durch die Behandlung verstärkte Reaktion.

In klinischen Studien zu C3G und primärer IC-MPGN betrug die ADA-Inzidenz (behandlungsbedingt auftretende ADA oder Verstärkung der vorbestehenden ADA-Konzentration) in der Studie APL2-C3G-310 23,6 % für Anti-PEG und 16,3 % für Anti-Pegcetacoplan-Peptid. Basierend auf der populationspharmakokinetischen und -pharmakodynamischen Analyse hatten ADA keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Wirksamkeit oder PK/PD in einer gepoolten Analysepopulation. Fünf Patienten wurden ebenfalls positiv auf NAb getestet. Die NAb-Reaktion hatte keinen offensichtlichen Einfluss auf die PK oder die klinische Wirksamkeit. Bei 29 von 123 Patienten entwickelten sich Anti-PEG-Antikörper; 14 davon traten während der Behandlung auf und 15 wurden durch die Behandlung verstärkt. Bei Patienten mit rezidivierender Erkrankung nach Transplantation in der Studie APL2-C3G-204 entwickelte kein Patient eine positive ADA-Reaktion (behandlungsbedingt auftretende ADA oder Verstärkung der vorbestehenden ADA-Konzentration) auf das Pegcetacoplan-Peptid oder PEG. Während der 26-wöchigen placebokontrollierten Phase der Studie APL2-C3G-310 gab es keine nachweisbaren Auswirkungen von ADA auf die Sicherheit der Behandlung mit Pegcetacoplan.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ASPAVELI eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei PNH und C3G bzw. primärer IC-MPGN gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pegcetacoplan wird durch subkutane Infusion verabreicht und langsam in den systemischen Kreislauf resorbiert; bei gesunden Freiwilligen liegt die mediane Zeit zum Errei-

chen der maximalen Konzentration (t_{max}) nach einer einzelnen subkutanen Dosis zwischen 108 und 144 Stunden (4,5 bis 6,0 Tage).

Die therapeutische Steady-State-Serumkonzentrationen nach zweimal wöchentlicher Gabe von 1 080 mg an Patienten mit PNH wurde etwa 4 bis 6 Wochen nach der ersten Dosis erreicht. Bei Patienten, die mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt waren (Studie APL2-302), lag das geometrische Mittel (%VK) der Steady-State-Serumkonzentrationen bei Patienten, die 16 Wochen behandelt wurden, im Bereich von 655 (18,6 %) bis 706 (15,1 %) µg/ml. Die Steady-State-Konzentration bei den Patienten (n = 22), die Pegcetacoplan bis zur Woche 48 weiter erhielten, betrug 623 µg/ml (39,7 %), was auf nachhaltige therapeutische Konzentrationen von Pegcetacoplan bis zur Woche 48 hinweist. Bei Patienten, die zuvor keinen Komplementinhibitor erhalten (Studie APL2-308), betrug in Woche 26 das geometrische Mittel (%VK) der Steady-State-Serumkonzentration 744 µg/ml (25,5 %) bei zweimal wöchentlicher Gabe. Die Bioverfügbarkeit einer subkutanen Dosis von Pegcetacoplan wird auf der Basis von PK-Populationsanalysen auf 76 % geschätzt.

Bei Patienten mit C3G oder primärer IC-MPGN wurden nach zweimal wöchentlicher Gabe von 1 080 mg etwa 4 bis 8 Wochen nach der ersten Dosisgabe Steady-State-Serumkonzentrationen erreicht; die therapeutischen Konzentrationen von Pegcetacoplan wurden bis Woche 52 aufrechterhalten. In der Studie APL2-C3G-310 lagen die mittleren Steady-State-Serumkonzentrationen (%VK) bis Woche 26 zwischen 715,8 (31,2 %) und 765,7 (23,2 %) µg/ml und blieben bis Woche 52 zwischen 670,1 (30,1 %) und 726,6 (30,5 %) µg/ml.

Verteilung

Das mittlere (%VK) Verteilungsvolumen von Pegcetacoplan beträgt bei Patienten mit PNH auf der Basis von populationspharmakokinetischen Analysen etwa 3,98 l (32 %).

Das mittlere (%VK) zentrale Verteilungsvolumen von Pegcetacoplan beträgt bei erwachsenen Patienten mit C3G oder primärer IC-MPGN etwa 4,31 l (32,1 %).

Metabolismus/Elimination

Aufgrund seiner PEGylierten Peptidstruktur ist eine Verstoffwechslung von Pegcetacoplan über katabole Wege in kleine Peptide, Aminosäuren und PEG zu erwarten. Die Ergebnisse einer Studie mit radioaktiv markierter Substanz an Cynomolgus-Affen deuten darauf hin, dass der Hauptweg der Elimination des markierten Peptidanteils die Ausscheidung über den Urin ist. Die Elimination von PEG wurde zwar nicht untersucht, aber es ist bekannt, dass PEG einer renalen Ausscheidung unterliegt.

Pegcetacoplan zeigte keine Hemmung oder Induktion der geprüften CYP-Enzym-Isoformen, wie die Ergebnisse von *In-vitro*-Studien belegten. Pegcetacoplan war weder ein Substrat noch ein Inhibitor der menschlichen Aufnahme- oder Efflux-Transporter.

Nach mehrfacher subkutaner Gabe von Pegcetacoplan an Patienten mit PNH beträgt

die mittlere (%VK) Clearance 0,015 l/Std. (30 %), und die mediane effektive Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 8,6 Tage gemäß Schätzungen mittels populationspharmakokinetischer Analyse.

Die geschätzte mittlere Clearance (%VK) beträgt 0,012 l/h (43 %) bei erwachsenen Patienten mit C3G oder primärer IC-MPGN. Die mediane $t_{1/2}$ beträgt 10,1 Tage bei erwachsenen Patienten mit C3G oder primärer IC-MPGN.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition gegenüber Pegcetacoplan steigt dosisproportional von 45 bis 1 440 mg.

Besondere Patientengruppen

Basierend auf den Ergebnissen der populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine Auswirkungen des Alters (12–81 Jahre), der ethnischen Zugehörigkeit oder des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Pegcetacoplan bei Patienten mit PNH, C3G oder primärer IC-MPGN festgestellt.

Im Vergleich zu einem 70 kg schweren Referenzpatienten wird die mittlere Steady-State-Konzentration bei Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg um etwa 20 % höher vorhergesagt. Bei PNH-Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg wird von einer um 45 % höheren mittleren Konzentration ausgegangen. Es liegen nur wenige Daten zum Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan bei PNH-Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg vor.

Ältere Patienten

Obwohl in Studien keine altersbedingten Unterschiede erkennbar waren, reicht die Anzahl an Patienten im Alter ab 65 Jahren nicht aus, um festzustellen, ob sie anders als jüngere Patienten reagieren. Siehe Abschnitt 4.2.

Kinder und Jugendliche

Auf der Basis von PK-Populationsanalysen hat das Körpergewicht bei Jugendlichen (12–17 Jahre) Einfluss auf die Clearance und das Verteilungsvolumen. Das Dosierungsschema für Jugendliche mit C3G oder primärer IC-MPGN richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten (siehe Abschnitt 4.2). Die im Modell vorhergesetzte Exposition für Jugendliche mit C3G oder primärer IC-MPGN entspricht der Referenzexposition bei Erwachsenen.

Nierenfunktionsstörung

In einer Studie an 8 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, definiert als Kreatinin-Clearance (CrCl) unter 30 ml/min nach der Cockcroft-Gault-Formel (4 Patienten hatten Werte von unter 20 ml/min), hatte eine Nierenfunktionsstörung keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von 270 mg Pegcetacolan in Form einer Einzeldosis. Es liegen nur wenige Daten zu Patienten mit PNH und Nierenfunktionsstörung vor, die zweimal wöchentlich die klinische Dosis von 1 080 mg erhielten. Auf der Basis von PK-Populationsanalysen hat die eGFR keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Exposition gegenüber Pegcetacolan in einer gepoolten Analysepopulation. Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Pegcetacolan bei Patienten mit dialyse-



pflichtiger terminaler Niereninsuffizienz vor. Siehe Abschnitt 4.2.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten lassen keine Toxizität von besonderer Bedenklichkeit für den Menschen erkennen. Effekte, die bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich beobachtet wurden, werden im Folgenden beschrieben. Diese Effekte wurden in klinischen Studien nicht beobachtet.

Reproduktion bei Tieren

Die Behandlung von trächtigen Cynomolgus-Affen mit Pegcetacoplan in einer subkutanen Dosis von 28 mg/kg/Tag (das 2,9-Fache der Steady-State- C_{max} beim Menschen) während der Trächtigkeitsdauer bis zur Entbindung führte zu einer statistisch signifikanten Zunahme von Aborten oder Totgeburten. Bei termingerecht geborenen Nachkommen wurden keine maternaltoxischen oder teratogenen Wirkungen beobachtet. Außerdem wurden bei Säuglingen bis zu 6 Monate postpartal keine Entwicklungstoxischen Wirkungen beobachtet. Eine systemische Exposition gegenüber Pegcetacoplan wurde bei Feten von Affen festgestellt, die ab der Phase der Organogenese bis zum zweiten Trimenon mit 28 mg/kg/Tag behandelt wurden, wobei die Exposition jedoch minimal war (weniger als 1 %, pharmakologisch unbedeutend).

Karzinogenese

Es wurden keine Langzeitkarzinogenitätsstudien bei Tieren mit Pegcetacoplan durchgeführt.

Genotoxizität

Pegcetacoplan war in bakteriellen *In-vitro*-Rückmutationstests (Ames-Tests) nicht mutagen und in einem *In-vitro*-Test an humanen TK6-Zellen sowie in einem *In-vivo*-Mikronukleus-Test an Mäusen nicht genotoxisch.

Toxikologie bei Tieren

Es wurden Studien mit wiederholter Gabe bei Kaninchen und Cynomolgus-Affen mit täglichen subkutanen Dosen von Pegcetacoplan vom bis zu 7-Fachen der Humandosis (1 080 mg zweimal wöchentlich) durchgeführt. Die histologischen Befunde bei beiden Tierarten waren dosisabhängige epitheliale Vakuolisierungen und Infiltrate von vakuolierten Makrophagen in zahlreichen Geweben. Diese Befunde waren auch mit großen kumulativen Dosen von langkettigem PEG bei anderen zugelassenen PEGylierten Arzneimitteln assoziiert, hatten keine klinischen Folgen und wurden als nicht schädlich angesehen. In den tierexperimentellen Studien mit Pegcetacoplan konnte innerhalb eines Monats keine Rückbildung gezeigt werden und wurde nicht über einen längeren Zeitraum untersucht. Literaturdaten deuten auf eine Rückbildung von PEG-Vakuolen hin.

Eine Degeneration von Nierentubuli wurde mikroskopisch in beiden Spezies bei Expositionen (C_{max} und AUC) beobachtet, die geringer als oder vergleichbar mit den Expositionen unter der Humandosis waren. Diese Degeneration war minimal und im Verlauf der 4-wöchigen bis 9-monatigen täglichen Verabreichung von Pegcetacoplan nicht progredient. Obwohl keine manifesten Zei-

chen einer Nierenfunktionsstörung bei Tieren beobachtet wurden, sind die klinische Bedeutung und die funktionellen Konsequenzen dieser Befunde nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (E 420)
Essigsäure (99 %)
Natriumacetat-Trihydrat
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Stopfen (Chlorbutyl oder Brombutyl) und Versiegelung (Aluminium) mit Flip-off-Kappe (Polypropylen), die 54 mg/ml sterile Lösung enthält.

Jede Einzelpackung enthält 1 Durchstechflasche.

Es gibt Mehrfachpackungen mit 8 Durchstechflaschen (8 Packungen zu je 1 Durchstechflasche).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ASPAVELI ist eine gebrauchsfertige Lösung in Durchstechflaschen zur einmaligen Verwendung. Da die Lösung kein Konservierungsmittel enthält, muss dieses Arzneimittel unmittelbar nach Vorbereiten der Spritze infundiert werden.

ASPAVELI ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche wässrige Lösung. Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die Flüssigkeit trübe aussieht, Schwebstoffe enthält oder dunkelgelb ist.

Vor Gebrauch immer etwa 30 Minuten warten, bis die Durchstechflasche Raumtemperatur erreicht hat.

Die Schutzkappe von der Durchstechflasche abnehmen, damit der mittlere Teil des grauen Gummistopfens der Durchstechflasche sichtbar ist. Den Stopfen mit einem neuen Alkoholtupfer reinigen und trocknen lassen. Das Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Schutzkappe fehlt oder beschädigt ist.

Vorbereitung der Spritze:

Option 1: Bei Verwendung eines nadellosen Überleitungssystems (z. B. eines Durchstech-

flaschenadapters) die Anleitung des Herstellers des Überleitungssystems befolgen.

Option 2: Wenn der Transfer mittels einer Überleitungsnadel und einer Spritze erfolgt, die nachfolgende Anleitung befolgen:

- Eine sterile Überleitungsnadel an eine sterile Spritze anbringen.
- Den Spritzenkolben zurückziehen, um die Spritze mit Luft zu füllen, und zwar mit etwa 20 ml.
- Darauf achten, dass die Durchstechflasche aufrecht steht. Die Durchstechflasche nicht auf den Kopf drehen.
- Die luftgefüllte Spritze mit angebrachter Überleitungsnadel durch die Mitte des Stopfens der Durchstechflasche stechen.
- Die Spitze der Überleitungsnadel darf nicht in die Lösung tauchen, damit keine Luftpblasen entstehen.
- Den Kolben der Spritze vorsichtig hineindrücken. Dadurch wird die Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche injiziert.
- Die Durchstechflasche umdrehen.
- Die Spitze der Überleitungsnadel ist jetzt in die Lösung eingetaucht; langsam den Kolben herausziehen, um die Spritze mit der verschriebenen ASPAVELI-Dosis zu füllen.
- Die gefüllte Spritze mit der Überleitungsnadel aus der Durchstechflasche ziehen.
- Die Überleitungsnadel nicht wieder mit der Schutzkappe verschließen. Die Nadel von der Spritze abschrauben und in einem punktionssicheren Abwurfbehälter entsorgen.

Anwendung:

ASPAVELI darf nur durch subkutane Infusion mithilfe einer Spritzeninfusionspumpe oder eines On-Body-Delivery-Systems verabreicht werden:

- Die Infusionspumpe mit den Schläuchen gemäß der Anleitung des Herstellers vorbereiten. Bei Verwendung einer Infusionspumpe zählen Abdomen, Oberschenkel, Hüfte oder Oberarme zu den Hautbereichen für die Infusion. Die Infusionsstellen von Infusion zu Infusion regelmäßig wechseln. Wenn an zwei Stellen gleichzeitig infundiert wird, müssen die Infusionsstellen mindestens 7,5 cm voneinander entfernt sein. Die Infusionsdauer beträgt etwa 30 Minuten (bei Infusion an zwei Stellen) bzw. etwa 60 Minuten (bei einer Infusionsstelle).
- Das On-Body-Delivery-System gemäß der Anleitung des Herstellers vorbereiten. Bei Verwendung des On-Body-Delivery-Systems ist ASPAVELI in das Abdomen zu verabreichen. Die Infusionsstelle von Infusion zu Infusion regelmäßig wechseln. Die patientenindividuelle Infusionsdauer beträgt typischerweise 30 bis 60 Minuten.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Schweden

ASPAVELI 1 080 mg Infusionslösung

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1595/001
EU/1/21/1595/002

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Dezember 2021

10. STAND DER INFORMATION

15/01/2026

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

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



023594-76443-100