

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Soliris 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Eculizumab este un anticorp umanizat monoclonal de tip IgG_{2/4κ}, produs într-o linie de celule NS0 prin tehnologie ADN recombinant.

Un flacon de 30 ml conține eculizumab 300 mg (10 mg/ml).

După diluare, concentrația finală a soluției de perfuzat este de 5 mg/ml.

Excipienți cu efect cunoscut: Sodiu (5 mmol pe flacon)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție transparentă, incoloră, cu pH 7,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Soliris este indicat pentru tratarea adulților, adolescenților și copiilor cu:

- Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN).
Dovezi privind beneficiile clinice sunt demonstrate la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) ce indică o activitate intensă a bolii, indiferent de antecedentele legate de transfuzii (vezi pct. 5.1).
- Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa) (vezi pct. 5.1).
- Miastenia gravis generalizată (MGg) refractară la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste, cu status pozitiv pentru anticorpii anti-receptori de acetilcolină (RAC) (vezi pct. 5.1).

Soliris este indicat pentru tratarea adulților cu:

- Tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienții cu status pozitiv pentru anticorpii anti-aquaporina-4 (AQP4), cu evoluție recidivantă a bolii (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Soliris trebuie administrat de către personalul medical și sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice, renale, neuromusculare sau neuroinflamatorii.

La pacienții care au prezentat o bună toleranță a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Decizia administrării perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătății.

Doze

Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) la adulți:

Schema de dozaj pentru HPN pentru pacienții adulți (vârsta ≥ 18 ani) constă dintr-o perioadă de atac cu durată de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere:

- Perioada de atac: 600 mg Soliris, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni;
- Perioada de întreținere: 900 mg Soliris, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute) în a cincea săptămână, urmate de 900 mg Soliris administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute) la intervale de 14 ± 2 zile (vezi pct. 5.1).

Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa), miastenia gravis generalizată (MGg) refractară și tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la adulți:

Schema de dozaj pentru SHUa, MGg refractară și TSNMO la pacienții adulți (≥ 18 ani) constă dintr-o perioadă de atac de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere:

- Perioada de atac: 900 mg Soliris, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni.
- Perioada de întreținere: 1200 mg Soliris, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute) în a cincea săptămână, urmate de 1200 mg Soliris administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute) la intervale de 14 ± 2 zile (vezi pct. 5.1).

MGg refractară

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este atins, de obicei, după maximum 12 săptămâni de tratament cu Soliris. La pacienții care nu prezintă dovezi ale beneficiului terapeutic după 12 săptămâni, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

HPN, SHUa sau MGg refractară la copii și adolescenți:

Pacienții copii și adolescenți cu HPN, SHUa sau MGg refractară cu greutatea corporală ≥ 40 kg sunt tratați conform recomandărilor de dozare pentru adulți.

La pacienții copii și adolescenți cu HPN, SHUa și MGg refractară și cu greutatea corporală sub 40 kg, schema de dozaj cu Soliris constă în:

Greutatea corporală a pacientului	Perioada de atac	Perioada de întreținere
între 30 și <40 kg	600 mg săptămânal pentru primele 2 săptămâni	900 mg în săptămâna 3; apoi 900 mg la fiecare 2 săptămâni
între 20 și <30 kg	600 mg săptămânal pentru primele 2 săptămâni	600 mg în săptămâna 3; apoi 600 mg la fiecare 2 săptămâni
între 10 și <20 kg	600 mg ca doză unică în săptămâna 1	300 mg în săptămâna 2; apoi 300 mg la fiecare 2 săptămâni
între 5 și <10 kg	300 mg ca doză unică în săptămâna 1	300 mg în săptămâna 2; apoi 300 mg la fiecare 3 săptămâni

Soliris nu a fost studiat la pacienții cu HPN sau MGg refractară a căror greutate este mai mică de 40 kg. Doza de Soliris care trebuie administrată la copii și adolescenți cu HPN sau MGg refractară cu greutatea sub 40 kg este identică cu cea din recomandările de administrare a dozei bazate pe greutate oferite pentru copiii și adolescenții cu SHUa. Pe baza datelor farmacocinetice (FC)/farmacodinamice (FD) disponibile la pacienții cu SHUa și HPN tratați cu Soliris, se preconizează ca această schemă terapeutică bazată pe greutatea corporală pentru pacienții copii și adolescenți să aibă ca rezultat un profil de eficacitate și siguranță similar cu cel observat la adulți. De asemenea, la pacienții cu MGg refractară a căror greutate corporală este mai mică de 40 kg se preconizează ca această schemă

terapeutică bazată pe greutatea corporală să aibă ca rezultat un profil de eficacitate și siguranță similar cu cel observat la adulți.

Soliris nu a fost studiat la pacienții copii și adolescenți cu TSNMO.

Sunt necesare doze suplimentare de Soliris în cazul terapiei concomitente cu plasmafereză (PF), schimb de plasmă (SP) sau transfuzie cu plasmă (TP) proaspătă congelată, așa cum se descrie mai jos:

Tip de terapie cu plasmă	Cea mai recentă doză de Soliris	Doza suplimentară de Soliris, cu fiecare intervenție terapeutică cu PF/SP/TP	Timp de administrare a dozei suplimentare de Soliris
Plasmafereză sau schimb de plasmă	300 mg	300 mg pentru fiecare sesiune de plasmafereză sau schimb de plasmă	În decurs de 60 minute după fiecare sesiune de plasmafereză sau schimb de plasmă
	≥600 mg	600 mg pentru fiecare sesiune de plasmafereză sau schimb de plasmă	
Transfuzie cu plasmă proaspătă congelată	≥300 mg	300 mg pentru fiecare transfuzie de plasmă proaspătă congelată	Cu 60 minute înainte de fiecare transfuzie de plasmă proaspătă congelată

Abrevieri: PF/SP/TP = plasmafereză/schimb de plasmă/transfuzie cu plasmă

Este necesară o doză suplimentară de Soliris în cazul tratamentului concomitent cu imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.), după cum este descris mai jos (vezi și pct. 4.5):

Cea mai recentă doză de Soliris	Doză suplimentară de Soliris	Timp de administrare a dozei suplimentare de Soliris
≥ 900 mg	600 mg per ciclu Ig i.v.	Cât mai curând posibil după ciclul Ig i.v.
≤ 600 mg	300 mg per ciclu Ig i.v.	

Abrevieri: Ig i.v. = imunoglobulină intravenoasă

Monitorizarea tratamentului

Pacienții cu SHUa trebuie monitorizați în vederea identificării semnelor și simptomelor de microangiopatie trombotică (MAT) (vezi pct. 4.4 Monitorizare de laborator în SHUa).

Se recomandă continuarea tratamentului cu Soliris pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care condițiile clinice impun întreruperea tratamentului cu Soliris (vezi pct. 4.4).

Vârșnici

Soliris poate fi administrat la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Nu există dovezi conform cărora sunt necesare precauții speciale, atunci când sunt tratate persoanele vârstnice – deși experiența privind utilizarea Soliris la acest grup de pacienți este încă limitată.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.1).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea Soliris nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Soliris nu au fost stabilite la copiii cu vârsta sub 6 ani cu MGg refractară. Siguranța și eficacitatea Soliris nu au fost stabilite la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani cu TSNMO.

Mod de administrare

Nu administrați medicamentul intravenos rapid și nici în bolus. Soliris trebuie administrat exclusiv sub formă de perfuzie intravenoasă, conform descrierii de mai jos.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Soluția diluată de Soliris trebuie administrată intravenos, în decurs de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute) la pacienții adulți și în decurs de 1 – 4 ore la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, în perfuzie simplă, pe injectomat sau pe pompă de perfuzie. În timpul administrării, nu e necesară protejarea de lumină a soluției diluate de Soliris.

Pacienții trebuie monitorizați timp de o oră după administrarea perfuziei. În cazul apariției unui eveniment advers în timpul administrării Soliris, rata de perfuzie poate fi scăzută sau întreruptă, la decizia medicului. Dacă rata de perfuzie este scăzută, timpul total de perfuzie nu trebuie să depășească două ore la adulți și patru ore la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Există date de siguranță limitate care susțin administrarea perfuziilor la domiciliu. Se recomandă precauții suplimentare în cazul pregătirii administrării perfuziilor la domiciliu, cum ar fi disponibilitatea tratamentului de urgență a reacțiilor la perfuzare sau a anafilaxiei. Reacțiile la perfuzare sunt descrise la pct. 4.4 și 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la eculizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tratamentul cu Soliris nu trebuie inițiat la pacienții (vezi pct. 4.4):

- cu infecție netratată cu *Neisseria meningitidis*.
- nevaccinați recent împotriva *Neisseria meningitidis*, cu excepția cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Nu se așteaptă ca Soliris să afecteze componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN.

Infecție meningococică

Datorită mecanismului său de acțiune, utilizarea Soliris crește sensibilitatea pacientului la infecția meningococică (provocată de *Neisseria meningitidis*). Boala meningococică se poate produce din cauza oricărui serogrup. Pentru a reduce riscul infecției, toți pacienții trebuie să fie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a li se administra Soliris, cu excepția cazului în care întârzierea tratamentului cu Soliris depășește riscurile de a dezvolta o infecție meningococică. Pacienților cărora li se inițiază tratamentul cu Soliris la mai puțin de 2 săptămâni de la administrarea unui vaccin tetravalent împotriva infecțiilor meningococice trebuie să li se administreze un tratament profilactic cu antibiotice adecvate, cu o durată de două săptămâni de la vaccinare. Se recomandă vaccinurile contra serogrupurilor A, C, Y, W 135 pentru prevenirea serogrupurilor meningococice frecvent patogene. Vaccinul împotriva serogrupului B, acolo unde este disponibil, este de asemenea recomandat. Pacienții trebuie vaccinați în conformitate cu ghidurile medicale curente privind vaccinările.

Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. În consecință, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, MGg refractară și TSNMO, pot prezenta semne și simptome

crescute ale bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN), MAT (SHUa), exacerbarea MG (MGg refractară) sau recidiva (TSNMO). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista simptomele bolii după vaccinarea recomandată.

Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției meningococice. Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a chimioterapicelor antibacteriene. S-au raportat cazuri de infecție meningococică severă sau letală la pacienții tratați cu Soliris. Sepsisul este o manifestare frecventă a infecțiilor meningococice la pacienții tratați cu Soliris (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea tuturor pacienților pentru observarea primelor semne ale infecției meningococice, examinarea imediată în cazul suspectării infecției și tratament antibiotic adecvat, dacă este cazul. Pacienții trebuie informați cu privire la aceste semne și simptome și cum să se adreseze fără întârziere pentru a obține asistență medicală. Medicii trebuie să discute cu pacienții despre avantajele și riscurile tratamentului cu Soliris și trebuie să asigure pacienților o broșură de informare și un card pentru siguranța pacienților (vezi prospectul pentru descriere).

Alte infecții sistemice

Datorită mecanismului său de acțiune, tratamentul cu Soliris trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu infecții sistemice active. Pacienții pot prezenta sensibilitate crescută la infecții, în special cele determinate de *Neisseria* și de bacterii încapsulate. Au fost raportate infecții grave cu specii de *Neisseria* (altele decât *Neisseria meningitidis*), inclusiv infecții gonococice diseminate.

Se recomandă informarea pacienților prin prospectul medicamentului, pentru a crește gradul de conștientizare legat de posibilitatea apariției unor infecții grave și pentru a identifica semnele și simptomele acestora. Medicii trebuie să informeze pacienții cu privire la profilaxia gonoreei.

Reacții la perfuzare

Administrarea Soliris poate determina reacții la perfuzare sau imunogenitate, care pot provoca reacții alergice sau de hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie). În studiile clinice, 1 (0,9%) pacient cu MGg refractară a dezvoltat o reacție la perfuzare, ceea ce a necesitat întreruperea administrării Soliris. Niciun pacient din populația pediatrică cu HPN, SHUa, MGg refractară sau TSNMO nu a dezvoltat reacții la perfuzare în urma cărora să fie necesară întreruperea administrării Soliris. Administrarea Soliris trebuie întreruptă la toți pacienții care prezintă reacții la perfuzare, asigurându-se tratamentul medical adecvat.

Imunogenitate

Au fost detectate răspunsuri imune rare de anticorpi, la pacienții tratați cu Soliris, în toate studiile clinice. În studiile placebo controlate în HPN au fost raportate răspunsuri de anticorpi scăzute, cu o frecvență (3,4%) similară cu cea a administrării placebo (4,8%).

La pacienții cu SHUa care au fost tratați cu Soliris, anticorpii la Soliris au fost detectați la 3/100 (3%) pacienți prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemoluminescență. 1/100 (1%) pacienți cu SHUa au prezentat valori pozitive scăzute ale anticorpilor neutralizanți.

Într-un studiu controlat cu placebo în MGg refractară, niciunul (0/62) dintre pacienții tratați cu Soliris nu a prezentat răspuns cu anticorpi antimedicament pe parcursul tratamentului activ cu durata de 26 săptămâni, în timp ce, într-un studiu de extensie în MGg refractară, o proporție de 3/117 (2,6%) au prezentat în general rezultate pozitive pentru AAM la orice vizită după cea de la momentul inițial. Rezultatele pozitive pentru AAM au părut a fi tranzitorii, deoarece titrurile pozitive nu au fost observate la vizitele ulterioare și nu s-au constatat date clinice la acești pacienți care să sugereze un efect cu titruri de AAM pozitive.

În cadrul unui studiu privind TSNMO controlat cu placebo, 2/95 (2,1%) dintre pacienții tratați cu Soliris au prezentat răspuns al anticorpilor anti-medicament după momentul inițial. Ambii pacienți au avut status negativ pentru anticorpii neutralizanți. Probele cu status pozitiv pentru AAM au fost cu titru scăzut și tranzitorii. Nu a existat nicio corelație între apariția anticorpilor și răspunsul clinic sau reacțiile adverse.

Imunizare

Înainte de începerea tratamentului cu Soliris, se recomandă ca pacienții cu HPN, SHUa, MGg refractară și TSNMO să inițieze imunizările în conformitate cu ghidurile de vaccinare curente. În afară de aceasta, toți pacienții trebuie vaccinați împotriva infecțiilor meningococice cu minimum 2 săptămâni înainte de tratamentul cu Soliris, cu excepția cazului în care riscul pe care îl comportă întârzierea tratamentului cu Soliris depășește riscul de a dezvolta o infecție meningococică. Pacienții care inițiază tratamentul cu Soliris la mai puțin de 2 săptămâni după ce le-a fost administrat un vaccin meningococic tetravalent trebuie să primească un tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare. Se recomandă utilizarea vaccinurilor contra serogrupurilor A, C, Y, W 135 pentru prevenirea serogrupurilor meningococice frecvent patogene. Vaccinul împotriva serogrupului B, acolo unde este disponibil, este de asemenea recomandat (vezi Infecție meningococică).

Pacienții cu vârsta sub 18 ani trebuie vaccinați împotriva *Haemophilus influenzae* și infecțiilor pneumococice și trebuie să urmeze cu strictețe recomandările naționale de vaccinare pentru fiecare grupă de vârstă.

Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. În consecință, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, MGg refractară și TSNMO, pot prezenta semne și simptome crescute ale bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN), MAT (SHUa) sau exacerbarea MG (MGg refractară) sau recidivă (TSNMO). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista simptomele bolii după vaccinarea recomandată.

Tratament anticoagulant

Tratamentul cu Soliris nu trebuie să conducă la modificarea tratamentului anticoagulant.

Tratamente imunosupresoare și anticolinesterază

MGg refractară

La scăderea sau întreruperea tratamentelor imunosupresoare sau anticolinesterază, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor de exacerbare a bolii.

Tulburare din spectrul neuromielitei optice

La scăderea sau încetarea tratamentului imunosupresor de fond, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea semnelor și simptomelor unei posibile recidive a TSNMO.

Monitorizare de laborator în HPN

Pacienții cu HPN trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare, inclusiv prin valorile serice de lactat dehidrogenază (LDH). De asemenea, pacienții cu HPN tratați cu Soliris trebuie monitorizați pentru depistarea hemolizei intravasculare prin măsurarea valorilor LDH și poate fi necesară modificarea dozei în timpul schemei recomandate de dozaj, de 14 +/- 2 zile, în timpul fazei de întreținere (până la fiecare 12 zile).

Monitorizare de laborator în SHUa

Pacienții cu SHUa cărora li se administrează tratament cu Soliris trebuie monitorizați pentru depistarea microangiopatiei trombotice prin măsurarea numărului de trombocite, valorilor serice ale LDH și ale creatininei serice și ar putea necesita modificarea dozei în cadrul schemei de dozaj recomandată, de 14 +/- 2 zile, în timpul fazei de întreținere (până la fiecare 12 zile).

Înteruperea tratamentului pentru HPN

Dacă pacienții cu HPN întrerup tratamentul cu Soliris, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare grave. Hemoliza gravă se identifică prin valori serice de LDH mai mari decât valorile anterioare tratamentului, asociate cu oricare dintre următoarele elemente: o scădere absolută mai mare de 25% a mărimii clonei de HPN (în absența

diluției datorate transfuziei) în interval de o săptămână sau mai scurt; o valoare a hemoglobinei de <5 g/dl sau o scădere de >4 g/dl în interval de o săptămână sau mai scurt; angină; modificări ale stării mintale; o creștere de 50% a creatininemiei; sau tromboză. Pacienții care întrerup tratamentul cu Soliris trebuie monitorizați timp de minimum 8 săptămâni pentru a se detecta hemoliza gravă sau alte reacții.

În cazul în care se produce o hemoliză gravă ca urmare a întreruperii tratamentului cu Soliris, se vor avea în vedere următoarele proceduri/tratamente: transfuzie (masă eritrocitară) sau exsanguinotransfuzie dacă eritrocitele HPN reprezintă >50% din totalul eritrocitelor măsurate prin citometrie în flux; tratament anticoagulant; corticosteroizi; sau reluarea tratamentului cu Soliris. În studiile clinice HPN, 16 pacienți au întrerupt regimul de tratament cu Soliris. Nu au fost depistate semne de hemoliză gravă.

Întreruperea tratamentului pentru SHUa

La unii pacienți, au fost observate complicații ale microangiopatiei trombotice (MAT) în decurs de 4 săptămâni până la 127 săptămâni după întreruperea tratamentului cu Soliris. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare numai dacă aceasta este justificată din punct de vedere medical.

În studiile clinice privind SHUa, 61 pacienți (21 pacienți copii și adolescenți) au întrerupt tratamentul cu Soliris, cu o perioadă de urmărire mediană de 24 săptămâni. S-au observat 15 complicații severe ale microangiopatiei trombotice (MAT) la 12 pacienți în urma întreruperii tratamentului și 2 complicații severe ale MAT au apărut la alți 2 pacienți cărora li s-a administrat Soliris în schemă de dozaj scăzut, în afara schemelor de dozaj aprobate (vezi pct. 4.2). Complicațiile severe ale MAT au apărut la pacienți indiferent dacă aceștia prezentau sau nu o mutație genetică identificată, polimorfism cu grad mare de risc sau autoanticorpi. La acești pacienți au apărut complicații medicale grave suplimentare, inclusiv agravare severă a funcției renale, spitalizare asociată bolii și progresia la boală renală în stadiul final ce a necesitat dializă. În pofida reinițierii tratamentului cu Soliris în urma întreruperii, progresia la boală renală în stadiul final a apărut la un pacient.

Dacă pacienții cu SHUa întrerup tratamentul cu Soliris, ei trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne și simptome de complicații severe ale microangiopatiei trombotice. Monitorizarea poate fi insuficientă pentru prognozarea sau prevenirea complicațiilor severe ale microangiopatiei trombotice la pacienții cu SHUa în urma întreruperii tratamentului cu Soliris.

Complicațiile severe ale microangiopatiei trombotice după întreruperea tratamentului pot fi identificate prin (i) oricare doi, sau măsurarea repetată a oricăruia dintre următorii indicatori: o scădere de 25% sau mai mult a numărului trombocitelor comparată cu valoarea inițială sau cu valoarea maximă înregistrată în timpul tratamentului cu Soliris; o creștere de 25% sau mai mult a valorii creatininei serice, comparate cu valoarea inițială sau cu valoarea minimă înregistrată în timpul tratamentului cu Soliris; sau o creștere de 25% sau mai mult a valorii serice a LDH comparate cu valoarea inițială sau cu valoarea minimă înregistrată în timpul tratamentului cu Soliris; sau (ii) oricare din următoarele: status mintal alterat sau convulsii; angină sau dispnee; sau tromboză.

În cazul în care apar complicații severe ale microangiopatiei trombotice după întreruperea tratamentului cu Soliris, trebuie luată în considerare reluarea tratamentului cu Soliris, terapie suportivă cu SP/TP sau măsuri suportive adecvate specifice în funcție de organ, inclusiv suport renal prin dializă, suport respirator cu ventilație mecanică sau tratament anticoagulant.

Întreruperea tratamentului pentru MGg refractară

Utilizarea Soliris în tratamentul MGg refractare a fost studiată numai în contextul administrării de lungă durată. Pacienții care întrerup tratamentul cu Soliris trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de exacerbare a bolii.

Întreruperea tratamentului pentru TSNMO:

Utilizarea Soliris în tratamentul TSNMO a fost studiată doar în cadrul administrării de lungă durată, iar efectul întreruperii Soliris nu a fost caracterizat. Pacienții care întrerup tratamentul cu Soliris trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome ale unei posibile recidive a TSNMO.

Materiale cu caracter educativ

Toți medicii care intenționează să prescrie Soliris trebuie să se asigure că sunt familiarizați cu ghidul de prescriere destinat medicului. Medicii trebuie să discute cu pacienții despre beneficiile și riscurile tratamentului cu Soliris și să le pună la dispoziție broșura cu informații pentru pacient și cardul pentru siguranța pacientului.

Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală în cazul în care prezintă febră, cefalee asociată cu febră și/sau rigiditatea cefei sau sensibilitate la lumină, deoarece aceste semne pot indica o infecție meningococică.

Conținut de sodiu

Odată diluat cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, acest medicament conține 0,88 g sodiu per 240 ml la doza maximă, echivalent cu 44,0% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Odată diluat cu clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) soluție injectabilă, acest medicament conține 0,67 g sodiu per 240 ml la doza maximă, echivalent cu 33,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Pe baza efectului inhibitor potențial al eculizumabului asupra citotoxicității dependente de complement a rituximabului, eculizumabul poate scădea efectele farmacodinamice preconizate ale rituximabului.

S-a demonstrat că schimbul de plasmă (SP), plasmafereza (PF), transfuzia cu plasmă proaspătă congelată (TP) și imunoglobulina intravenoasă (Ig i.v.) reduc concentrațiile serice de eculizumab. În aceste situații este necesară o doză suplimentară de eculizumab. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări în cazul tratamentului concomitent cu SP, PF, TP sau Ig i.v..

Utilizarea concomitentă a eculizumabului cu imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.) poate reduce eficacitatea eculizumabului. Se recomandă monitorizarea îndeaproape pentru depistarea unei eficacități reduse a eculizumabului.

Utilizarea concomitentă a eculizumabului cu blocați ai receptorilor Fc neonatali (FcRn) poate să scadă expunerile sistemice și poate reduce eficacitatea eculizumabului. Se recomandă monitorizarea îndeaproape pentru depistarea unei eficacități reduse a eculizumab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

La femeile aflate la vârsta fertilă trebuie luată în considerare utilizarea contracepției adecvate în scopul prevenirii sarcinii în timpul tratamentului și timp de cel puțin 5 luni după ultima doză de tratament cu eculizumab.

Sarcina

Nu există studii bine controlate la femeile gravide tratate cu eculizumab. Datele provenite de la un număr limitat de sarcini expuse la eculizumab (rezultatele a mai puțin de 300 sarcini) indică faptul că nu există un risc crescut de malformații fetale sau toxicitate fetoneonatală. Cu toate acestea, din cauza absenței unor studii bine controlate, rămân unele incertitudini. Prin urmare, se recomandă o analiză individuală a raportului beneficiu/risc înainte de începerea și în timpul tratamentului cu eculizumab la

femeile gravide. Dacă un atare tratament este considerat necesar în timpul sarcinii, se recomandă o monitorizare maternă și fetală atentă, conform ghidurilor locale.

La animale, nu s-au efectuat studii privind efectele eculizumab asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Se știe că, la om, imunoglobulina umană IgG traversează bariera fetoplacentară și, astfel, eculizumab ar putea determina inhibarea complementului terminal la nivelul circulației fetale. De aceea, Soliris nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se anticipează efecte asupra nou-născutului/sugarului alăptat, deoarece datele limitate disponibile sugerează că eculizumab nu se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, din cauza limitărilor datelor disponibile, beneficiile alăptării din punct de vedere al dezvoltării și sănătății trebuie luate în considerare în conjuncție cu necesitatea clinică a administrării de eculizumab la mamă și cu orice reacții adverse posibile asupra copilului alăptat, cauzate de eculizumab sau de afecțiunea de fond a mamei.

Fertilitatea

Nu a fost efectuat niciun studiu specific cu eculizumab cu privire la fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Soliris nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

S-au obținut date de susținere privind siguranța din 33 studii clinice, care au inclus 1555 pacienți expuși la eculizumab în populații cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, MGg refractară și TSNMO. Cea mai frecventă reacție adversă raportată a fost cefaleea (apărută în majoritatea cazurilor în faza incipientă a administrării), iar cea mai gravă reacție adversă a fost infecția meningococică.

Tabelul reacțiilor adverse

Tabelul 1 redă reacțiile adverse observate din raportările spontane și în studii clinice finalizate cu eculizumab, inclusiv studii privind HPN, SHUa, MGg refractară și TSNMO. Reacțiile adverse raportate ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$) sau rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) în urma tratamentului cu eculizumab sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de termenul preferat. În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice efectuate cu eculizumab, inclusiv la pacienți cu HPN, SHUa, MGg și TSNMO refractară, precum și în experiența ulterioară punerii pe piață

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)	Rare (≥1/10 000 și <1/1 000)
Infecții și infestări		Pneumonie, infecție a tractului respirator superior, bronșită, rinofaringită, infecție de tract urinar, herpes oral	Infecție meningococică ^b , sepsis, șoc septic, peritonită, infecție a tractului respirator inferior, infecție micotică, infecție virală, abces ^a , celulită, gripă, infecție gastro-intestinală, cistită, infecție, sinuzită, gingivită	Aspergiloză ^c , artrită bacteriană ^c , infecție gonococică a tractului genitourinar, infecție cu <i>Haemophilus influenzae</i> , impetigo
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)				Melanom malign, sindrom mielodisplazic
Tulburări hematologice și limfatică		Leucopenie, anemie	Trombocitopenie, limfopenie	Hemoliză*, factor anormal de coagulare, aglutinarea eritrocitelor, coagulopatie
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție anafilactică, hipersensibilitate	
Tulburări endocrine				Boala Basedow
Tulburări metabolice și de nutriție			Scăderea apetitului alimentar	
Tulburări psihice		Insomnie	Depresie, anxietate, oscilații ale dispoziției, tulburare de somn	Vise anormale
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală	Parestezie, tremor, disgeuzie, sincopă	
Tulburări oculare			Vedere încețoșată	Iritație conjunctivală
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus, vertij	
Tulburări cardiace			Palpitații	
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Hipertensiune arterială accelerată, hipotensiune arterială, bufeuri, afectări venoase	Hematom
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse, durere orofaringiană	Dispnee, epistaxis, iritație a gâtului, congestie nazală, rinoree	
Tulburări gastro-intestinale		Diaree, vărsături, greață, durere abdominală	Constipație, dispepsie, distensie abdominală	Boală de reflux gastroesofagian, durere gingivală
Tulburări hepatobiliare				Icter

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)	Rare (≥1/10 000 și <1/1 000)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, prurit, alopecie	Urticarie, eritem, peteșii, hiperhidroză, xerodermie, dermatită	Depigmentarea pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților	Spasme musculare, durere osoasă, durere de spate, durere a gâtului	Trismus, tumefacție articulară
Tulburări renale și ale căilor urinare			Insuficiență renală, disurie, hematurie	
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Erecție peniană spontană	Tulburare menstruală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră, fatigabilitate, boală asemănătoare gripei	Edem, disconfort toracic, astenie, durere toracică, durere la locul perfuzării, frisoane	Extravazare, parestezie la locul perfuzării, bufeuri
Investigații diagnostice			Creșterea alanin-aminotransferazei, creșterea aspartat-aminotransferazei, creșterea gama-glutamyltransferazei, scăderea hematocritului, scăderea hemoglobinei	Testul Coombs pozitiv ^c
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Reacție la perfuzie		

Studii incluse: Astm (C07-002), SHUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Dermatomiozită (C99-006), MGg refractară (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Tulburare din spectrul neuromielitei optice (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), HPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), Psoriazis (C99-007), AR (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SHU-ECTS (C11-001), LES (C97-002). Versiune MedDRA 24.1.

*Vezi paragraful Descrierea reacțiilor adverse selectate.

^a Abcesele includ următorul grup de TP: Abces al membrului, abces colonic, abces renal, abces subcutanat, abces dentar, abces hepatosplenic, abces perirectal, abces rectal.

^b Infecția meningococică include următorul grup de TP: Infecție meningococică, sepsis cu meningococ, meningită meningococică, infecție cu *Neisseria*.

^cRA identificate în raportările de după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cadrul tuturor studiilor clinice, reacția adversă cea mai gravă a constituit-o sepsisul meningococic, care este o manifestare frecventă a infecțiilor meningococice la pacienții tratați cu Soliris (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate alte cazuri de infecții cu specii de *Neisseria*, inclusiv sepsis cu *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* nespecificată.

Anticorpii la Soliris au fost detectați la 2% dintre pacienții cu HPN, utilizând metoda ELISA, la 3% dintre pacienții cu SHUa și la 2% dintre pacienții cu TSNMO, utilizând metoda imunochimică cu

dectecție prin electrochemoluminescență. În studiile controlate cu placebo în MGg refractară nu au fost observați anticorpi antimedicament. Similar tuturor proteinelor, există potențial de imunogenitate.

Au fost raportate cazuri de hemoliză în urma omiterii sau administrării cu întârziere a unor doze de Soliris în studiile clinice privind HPN (vezi și pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de complicații ale microangiopatiei trombotice în urma omiterii sau administrării cu întârziere a unor doze de Soliris în studiile clinice privind SHUa (vezi și pct. 4.4).

Copii și adolescenți

La pacienții copii și adolescenți cu HPN (cu vârsta cuprinsă între 11 și sub 18 ani) incluși în studiul M07-005 privind HPN efectuat la copii și adolescenți, profilul de siguranță a părut similar cu cel observat la pacienții adulți cu HPN. Cea mai frecventă reacție adversă raportată la pacienții copii și adolescenți a fost cefaleea.

La pacienții copii și adolescenți cu SHUa (cu vârsta cuprinsă între 2 luni și sub 18 ani) incluși în studiile privind SHUa C08-002, C08-003, C09-001r și C10-003, profilul de siguranță pare să fie similar cu cel observat la pacienții adulți cu SHUa. Profilurile de siguranță la diferitele subgrupe de vârstă ale copiilor și adolescenților par să fie similare.

La pacienții copii și adolescenți cu MGg refractară (cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani) incluși în studiul ECU-MG-303, profilul de siguranță a părut similar cu cel observat la pacienții adulți cu MGg refractară.

Soliris nu a fost studiat la pacienții copii și adolescenți cu TSNMO.

Vârstnici

Nu au fost raportate diferențe generale cu privire la siguranță între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și pacienții mai tineri (< 65 ani) cu MGg refractară (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu alte patologii

Date de siguranță din alte studii clinice

Date suplimentare de siguranță au fost obținute în urma a 12 studii clinice finalizate, care au inclus 934 pacienți cărora li s-a administrat tratamentul cu eculizumab, în cazul altor tipuri de boli decât HPN, SHUa, MGg refractară sau TSNMO. A existat un pacient nevaccinat diagnosticat cu glomerulonefrită membranoasă idiopatică și care a dezvoltat meningită meningococică. Reacțiile adverse raportate la pacienții cu alte boli decât HPN, SHUa, MGg refractară sau TSNMO au fost similare cu cele raportate la pacienții cu HPN, SHUa, MGg refractară sau TSNMO (vezi Tabelul 1 de mai sus). Nu s-au constatat reacții adverse specifice în aceste studii clinice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj în cadrul niciunui studiu clinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AJ01.

Soliris este un anticorp monoclonal umanizat recombinant de tip IgG_{2/4k}, care se leagă de proteina complementară umană C5 și inhibă activarea complementului terminal. Anticorpul Soliris conține regiuni constante umane și regiuni murinice determinate complementar grefate pe regiunile cadru umane variabile de lanțuri ușoare și grele. Soliris este compus din două lanțuri grele de 448 aminoacizi și două lanțuri ușoare de 214 aminoacizi și are o masă moleculară de aproximativ 148 kDa.

Soliris este produs într-un sistem de exprimare de tip mielom murin (linie celulară NS0) și purificat prin epurare și cromatografie cu schimb de ioni. Procesul general de producere a substanței active mai cuprinde inactivare virală specifică și etapele de eliminare.

Mecanism de acțiune

Ecuzumab, substanța activă din Soliris, este un inhibitor al fazei finale de activare a complementului care are afinitate mare de legare, specifică, la nivelul fracțiunii C5 a complementului, inhibând astfel separarea sa în C5a și C5b și împiedicând generarea complexului final al complementului C5b-9. Ecuzumab păstrează componentele timpurii ale activării complementului, care sunt esențiale pentru opsonizarea microorganismelor și eliminarea („clearance”) complexelor imune.

La pacienții cu HPN, tratamentul cu Soliris blochează activarea necontrolată a complementului terminal și hemoliza intravasculară mediată de complement rezultată.

Concentrațiile serice ale ecuzumabului, de aproximativ 35 micrograme/ml, sunt suficiente pentru inhibarea practic completă a hemolizei intravasculare complement terminal-mediate la majoritatea pacienților cu HPN.

În HPN, administrarea cronică a Soliris a avut ca rezultat o reducere rapidă și durabilă a activității hemolitice mediate de complementul terminal.

La pacienții cu SHUa tratamentul cu Soliris blochează activarea necontrolată a complementului terminal și a microangiopatiei trombotice mediate de complement rezultante.

Toți pacienții tratați cu Soliris, când a fost administrat conform recomandărilor, au prezentat o reducere rapidă și durabilă a activității complementului terminal. Concentrații serice ale ecuzumabului de aproximativ 50 - 100 micrograme/ml sunt suficiente pentru inhibarea practic completă a activității complementului terminal la toți pacienții cu SHUa.

În SHUa, administrarea îndelungată de Soliris a avut ca rezultat o reducere rapidă și durabilă a microangiopatiei trombotice mediate de complement.

La pacienții cu MGg refractară, activarea necontrolată a sistemului complement terminal cauzează liza dependentă de complex de atac membranar (CAM) și inflamația dependentă de C5a la joncțiunea neuromusculară (JNM), ceea ce duce la eșecul transmisiei neuromusculare. Administrarea de lungă durată a Soliris determină inhibarea imediată, completă și susținută a activității sistemului complement terminal (concentrații serice de ecuzumab \geq 116 micrograme/ml).

La pacienții cu TSNMO, activarea necontrolată a complementului terminal cauzată de autoanticorpii împotriva AQP4 duce la formarea de inflamație dependentă de MAC și C5a, care duce la necroză astrocitară și la creșterea permeabilității barierei hematoencefalice, precum și la moartea oligodendrocitelor și neuronilor din vecinătate. Administrarea de lungă durată a Soliris duce la o inhibare imediată, completă și susținută a activității complementului terminal (concentrații serice de ecuzumab \geq 116 micrograme/ml).

Eficacitate și siguranță clinică

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă

Siguranța și eficacitatea administrării Soliris la pacienții HPN cu hemoliză au fost evaluate într-un studiu randomizat dublu-orb, placebo-controlat, pe o perioadă de 26 săptămâni (C04-001). Pacienții cu HPN au fost tratați, de asemenea, cu Soliris într-un studiu cu un singur braț cu durata de 52 săptămâni (C04-002) și într-un studiu extins pe termen lung (E05-001). Pacienților li s-a efectuat vaccinarea meningococică înainte de începerea tratamentului cu Soliris. În toate studiile, doza de eculizumab a fost de 600 mg la intervale de 7 ± 2 zile, timp de 4 săptămâni, urmată apoi de 900 mg la 7 ± 2 zile, apoi de 900 mg la intervale de 14 ± 2 zile, pe durata studiului. Soliris a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 25 – 45 minute ($35 \text{ minute} \pm 10 \text{ minute}$). Un studiu observațional nonintervențional de registru la pacienții cu HPN (M07-001) a fost de asemenea inițiat, pentru a caracteriza istoricul natural al HPN la pacienții netratați și rezultatele clinice pe durata tratamentului cu Soliris.

În studiul C04-001 (TRIUMPH), pacienții HPN cu cel puțin 4 transfuzii în ultimele 12 luni, confirmarea citometrică de flux de minimum 10% de celule (clona) HPN și un număr de trombocite de cel puțin 100000/microlitru, au fost tratați randomizat fie cu Soliris ($n = 43$), fie cu placebo ($n = 44$). Înainte de randomizare, toți pacienții au traversat o perioadă de observare inițială pentru a confirma nevoia de transfuzie cu eritrocite și pentru a se identifica concentrația de hemoglobină („nivel predefinit”) care va caracteriza rezultatul stabilizării și transfuziei de hemoglobină pentru fiecare pacient. Nivelul predefinit de hemoglobină a fost de până la 9 g/dl la pacienții care prezentau simptome și de până la 7 g/dl la pacienții care nu prezentau simptome. Criteriile finale principale de evaluare a eficacității au fost reprezentate de stabilizarea hemoglobinei (pacienții care mențin concentrația de hemoglobină deasupra unui nivel predefinit și evită transfuzia de eritrocite pe întreaga perioadă de 26 săptămâni), precum și de cerințele de transfuzie sanguină. Oboseala și calitatea vieții din punct de vedere al stării de sănătate au constituit criteriile finale secundare de evaluare a eficacității. Hemoliza a fost monitorizată în principal prin măsurarea valorilor serice ale LDH, iar proporția de eritrocite HPN a fost monitorizată prin citometrie de flux. Pacienții cărora li se administrau inițial anticoagulante și corticosteroizi sistemici au continuat aceste tratamente. Principalele caracteristici inițiale au fost compensate (vezi Tabelul 2).

În studiul necontrolat C04-002 (SHEPHERD), pacienții cu HPN, cu cel puțin o transfuzie în ultimele 24 luni și cu un număr de trombocite de cel puțin 30000/microlitru, au fost tratați cu Soliris pe o perioadă de 52 săptămâni. Administrarea simultană de medicamente antitrombotice s-a făcut la 63% dintre pacienți, iar cea de corticosteroizi sistemici, la 40% dintre pacienți. Caracteristicile inițiale sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Demografia pacienților și caracteristicile acestora în C04-001 și C04-002

Parametru	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Vârsta medie (VM)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sex – Feminin (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Istoric de anemie aplastică sau MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Administrare simultană de anticoagulante (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Administrare simultană de corticosteroizi sau tratamente imunosupresive (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Tratament întrerupt	10	2	1
PRBC în ultimele 12 luni (mediană (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8.0 (4,0, 24,0)
Valoare medie a Hb (g/dl) la nivelul predefinit (NP)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
Valorile LDH înainte de tratament (mediană, S/I)	2234,5	2032,0	2051,0
Hemoglobină liberă la momentul inițial (mediană, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

În studiul TRIUMPH, pacienții tratați cu Soliris au prezentat o reducere semnificativă a hemolizei ($p < 0,001$), având ca rezultat ameliorarea anemiei, dovedită prin stabilizarea valorilor hemoglobinei și prin reducerea necesității de transfuzie de masă eritocitară, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 3). Aceste efecte s-au manifestat la pacienții din toate cele trei grupuri de transfuzii de masă eritocitară anterioare studiului (4 – 14 unități, 15 – 25 unități, > 25 unități). După 3 săptămâni de tratament cu Soliris, pacienții au raportat reducerea oboselei și ameliorarea calității vieții din punct de vedere al stării de sănătate. Datorită dimensiunilor eșantionului și a duratei studiului, nu s-au putut evalua efectele Soliris asupra evenimentelor tromboembolice. În cazul studiului SHEPHERD, 96 din 97 pacienți înrolați au încheiat experimentul (unul a decedat în urma unui eveniment tromboembolic). Pe durata tratamentului, s-a constatat o reducere susținută a hemolizei intravasculare, măsurată prin valori serice de LDH, ceea ce a condus la creșterea evitării transfuziei, reducerea necesității de transfuzie de masă eritocitară și reducerea stării de oboseală. Vezi Tabelul 3.

Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea în studiile C04-001 și C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Valoare - P	Soliris N = 97	Valoare - P
Procentul pacienților cu valori stabilizate de hemoglobină, la încheierea studiului	0	49	< 0,001	N/A	
PRBC transfuzate în timpul tratamentului (mediană)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Evitarea transfuziei în timpul tratamentului (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Valori LDH la încheierea studiului (mediană, S/I)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001
ASC LDH la încheierea studiului (mediană, S/I x zi)	411822	58587	< 0,001	-632264	< 0,001
Hemoglobină liberă la încheierea studiului (mediană, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Oboseală (mărimea efectului)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Rezultatele din studiul C04-002 se referă la comparații pretratament – posttratament.

Dintre cei 195 pacienți aparținând studiilor C04-001, C04-002 și altor studii inițiale, pacienții cu HPN tratați cu Soliris au fost înrolați într-un studiu extins pe termen lung (E05-001). Toți pacienții au înregistrat o reducere a hemolizei intravasculare pentru o perioadă totală de expunere la Soliris cuprinsă între 10 și 54 luni. S-a manifestat o reducere a ratei evenimentelor tromboembolice pe durata tratamentului cu Soliris, comparativ cu aceeași perioadă de timp în faza de pretratament. Totuși, aceste constatări au apărut în studii clinice necontrolate.

Studiul de registru privind HPN (M07-001) a fost utilizat pentru evaluarea eficacității Soliris la pacienții cu HPN fără istoric de transfuzii de masă eritrocitară. Acești pacienți prezentau o activitate intensă a bolii, definită prin hemoliză mare ($LDH \geq 1,5 \times LSN$) și prezența unuia sau mai multor simptome clinice asociate: oboseală, hemoglobinurie, durere abdominală, respirație dificilă (dispnee), anemie (hemoglobină <100 g/l), eveniment advers vascular major (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncție erectilă.

În studiul de registru privind HPN, s-a observat o reducere a hemolizei și simptomelor asociate la pacienții tratați cu Soliris. După 6 luni, pacienții tratați cu Soliris care nu aveau în antecedente transfuzii cu masă eritrocitară prezentau valori semnificativ scăzute ($p < 0,001$) ale LDH (valoare mediană a LDH de 305 U/l; Tabelul 4). Mai mult, 74% dintre pacienții fără antecedente de transfuzie tratați cu Soliris au înregistrat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic ale scorului FACIT-Oboseală (adică, o creștere de 4 puncte sau mai mult) și 84% ale scorului oboselii EORTC (adică, o scădere de 10 puncte sau mai mult).

Tabelul 4: Rezultate privind eficacitatea (valorile LDH și FACIT-Oboseală) la pacienții cu HPN fără istoric de transfuzii în studiul M07-001

M07-001	
Parametru	Soliris Fără transfuzii
Valoarea LDH la momentul inițial (mediană, U/l)	N=43 1447
Valoarea LDH la 6 luni (mediană, U/l)	N=36 305
Scorul FACIT-Oboseală la momentul inițial (mediană)	N=25 32
Scorul FACIT-Oboseală la ultima evaluare disponibilă (mediană)	N=31 44

FACIT-Oboseala se măsoară pe o scală între 0 și 52, valorile mai mari indicând o oboseală mai mică

Sindromul hemolitic uremic atipic

Eficacitatea Soliris în tratamentul SHUa a fost evaluată în patru studii prospective controlate, trei la pacienți adulți și adolescenți (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) și unul la pacienți copii și adolescenți (C10-003), care au inclus 100 de pacienți, și într-un studiu retrospectiv (C09-001r), care a inclus 30 pacienți.

Studiul C08-002A/B a fost un studiu prospectiv, controlat, deschis, care a inclus pacienți cu SHUa în faza de debut, care manifestau semne clinice de microangiopatie trombotică, având valori ale trombocitelor de $\leq 150 \times 10^9/L$, în pofida SP/TP și care aveau valori ale LDH și ale creatininei serice peste limitele superioare normale. Studiul C08-003A/B a fost un studiu prospectiv, controlat, deschis, care a implicat pacienți cu SHUa cu durată mai extinsă, care nu prezentau manifestări clinice evidente de microangiopatie trombotică și care primeau terapie cronică cu SP/TP (≥ 1 sesiune de tratament cu SP/TP la fiecare două săptămâni și nu mai mult de 3 sesiuni de SP/TP pe săptămână, timp de cel puțin 8 săptămâni înaintea primei doze). Pacienții din ambele studii prospective au fost tratați cu Soliris timp

de 26 săptămâni și majoritatea pacienților au fost înrolați într-un studiu deschis extins, pe termen lung. Toți pacienții înrolați în ambele studii prospective au avut un nivel ADAMTS-13 de peste 5%.

Pacienților li s-a administrat un vaccin meningococic înainte de a le fi administrat Soliris sau au primit tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare. În toate studiile, doza de Soliris la pacienții adulți și adolescenți cu SHUa a fost de 900 mg la fiecare 7 ± 2 zile, timp de 4 săptămâni, urmate de 1200 mg după 7 ± 2 zile, apoi câte 1200 mg la fiecare 14 ± 2 zile pe toată perioada studiului. Soliris a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, timp de 35 minute. Regimul de dozare pentru pacienții copii și adolescenți cu o greutate corporală mai mică de 40 kg a fost definit pe baza unei simulări farmacocinetice (FC) care a identificat doza recomandată și programul de administrare în funcție de greutatea corporală (vezi pct. 4.2).

Principalele criterii finale de evaluare a eficacității au inclus modificarea valorilor inițiale ale trombocitelor în studiul C08-002A/B și absența reacțiilor adverse de microangiopatie trombotică (MAT) în studiul C08-003A/B. Alte criterii finale de evaluare a eficacității au fost: frecvența intervențiilor în cazul MAT, normalizarea hematologică, răspunsul complet în cazul MAT, modificări ale valorilor LDH, funcția renală și calitatea vieții. Absența reacțiilor adverse de MAT a fost definită ca absența, timp de cel puțin 12 săptămâni, a următoarelor: scăderea numărului de trombocite cu $> 25\%$ față de valoarea inițială, SP/TP și dializă nouă. Intervențiile în cazul MAT au fost definite ca SP/TP sau dializă nouă. Normalizarea hematologică a fost definită ca normalizarea numărului de trombocite și a valorilor LDH, menținută pe parcursul a ≥ 2 măsurători consecutive, timp de ≥ 4 săptămâni. Răspunsul complet în cazul MAT a fost definit ca normalizare hematologică și o reducere de $\geq 25\%$ a valorilor creatininei serice, menținută pe parcursul a ≥ 2 măsurători consecutive timp de ≥ 4 săptămâni.

Caracteristicile inițiale sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Date demografice și caracteristici ale pacienților din studiile C08-002A/B și C08-003A/B

Parametru	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Timpul scurs de la primul diagnostic până la includerea în studiu în luni, mediană (min., max.)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Timpul scurs de la manifestarea clinică curentă de MAT până la includerea în studiu, în luni, mediană (min., max.)	< 1 (<1, 4)	9 (1, 45)
Numărul de sesiuni SP/TP în cadrul manifestării clinice curente de MAT, mediană (min., max.)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Numărul de sesiuni SP/TP în cele 7 zile anterioare primei doze de eculizumab, mediană, (min., max.)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Numărul mediu inițial de trombocite ($\times 10^9/l$) (DS)	109 (32)	228 (78)
Valoarea medie inițială a LDH (U/l) (DS)	323 (138)	223 (70)
Pacienți fără mutații identificate, n (%)	4 (24)	6 (30)

În studiul C08-002A/B privind SHUa, pacienților li s-a administrat Soliris timp de cel puțin 26 săptămâni. După terminarea perioadei inițiale de tratament de 26 săptămâni, majoritatea pacienților a continuat să primească tratament cu Soliris prin înrolarea într-un studiu de extensie. În studiul C08-002A/B privind SHUa, durata mediană a tratamentului cu Soliris a fost de aproximativ 100 săptămâni (interval cuprins între 2 săptămâni și 145 săptămâni).

După începerea tratamentului cu Soliris s-a observat o reducere a activității complementului terminal și o creștere a numărului de trombocite, comparativ cu nivelul inițial. Reducerea activității complementului terminal a fost observată la toți pacienții după începerea tratamentului cu Soliris. Tabelul 6 prezintă sumarul rezultatelor privind eficacitatea pentru studiul C08-002A/B privind SHUa.

Toate valorile criteriilor finale de evaluare a eficacității s-au îmbunătățit sau s-au menținut pe durata celor 2 ani de tratament. Răspunsul complet în cazul MAT s-a menținut la toți respondenții. Atunci când tratamentul a fost continuat timp de peste 26 săptămâni, doi pacienți suplimentari au obținut și menținut un răspuns complet în cazul MAT ca urmare a normalizării valorii LDH (1 pacient) și a scăderii creatininei serice (2 pacienți).

Funcția renală, măsurată prin RFGe, s-a îmbunătățit și s-a menținut în timpul tratamentului cu Soliris. Patru dintre cei cinci pacienți care necesitau dializă la intrarea în studiu au putut întrerupe dializa pe perioada tratamentului cu Soliris și un pacient a necesitat o nouă dializă. Pacienții au raportat o îmbunătățire a calității vieții (QoL) în ceea ce privește starea de sănătate.

În studiul C08-002A/B privind SHUa, răspunsurile la tratamentul cu Soliris au fost similare la pacienții cu și fără mutații identificate în genele care codifică proteinele factorului de reglare al complementului.

În studiul C08-003A/B privind SHUa, pacienților li s-a administrat Soliris timp de cel puțin 26 săptămâni. După terminarea perioadei inițiale de tratament de 26 săptămâni, majoritatea pacienților a continuat să primească tratament cu Soliris prin înrolarea într-un studiu de extensie. În studiul C08-003A/B privind SHUa, durata mediană a tratamentului cu Soliris a fost de aproximativ 114 săptămâni (interval cuprins între 26 săptămâni și 129 săptămâni). Tabelul 6 prezintă sumarul rezultatelor privind eficacitatea pentru studiul C08-003A/B privind SHUa.

În studiul C08-003A/B privind SHUa, răspunsurile la tratamentul cu Soliris au fost similare la pacienții cu și fără mutații identificate în genele care codifică proteinele factorului de reglare al complementului. Reducerea activității complementului terminal a fost observată la toți pacienții după începerea tratamentului cu Soliris. Toate valorile criteriilor finale de evaluare a eficacității s-au îmbunătățit sau s-au menținut pe durata celor 2 ani de tratament. Răspunsul complet în cazul MAT s-a menținut la toți respondenții. Atunci când tratamentul a fost continuat timp de peste 26 săptămâni, șase pacienți suplimentari au obținut și menținut un răspuns complet în cazul MAT ca urmare a scăderii creatininei serice. Niciun pacient nu a necesitat o nouă dializă în cazul tratamentului cu Soliris. Funcția renală, măsurată prin valoarea mediană a RFGe, a crescut în timpul tratamentului cu Soliris.

Tabelul 6: Rezultate privind eficacitatea în studiile prospective C08-002A/B și C08-003A/B privind SHUa

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	La 26 de săptămâni	La 2 ani ¹	La 26 de săptămâni	La 2 ani ¹
Normalizarea numărului de trombocite				
Toți pacienții, n (%) (ÎI 95%)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Pacienții cu o valoare inițială anormală, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Absența reacțiilor adverse de MAT, n (%) (ÎI 95%)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Frecvența intervențiilor în cazul MAT				
Frecvența zilnică pre-eculizumab, mediană (min, max)	0,88 (0,04, 1,59)	0,88 (0,04, 1,59)	0,23 (0,05, 1,09)	0,23 (0,05, 1,09)
Frecvența zilnică pe durata eculizumab, mediană (min, max)	0 (0, 0,31)	0 (0, 0,31)	0	0
Valoare-P	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001
Îmbunătățiri ale BCR ≥1 etapă, n (%) (ÎI 95%)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	La 26 de săptămâni	La 2 ani ¹	La 26 de săptămâni	La 2 ani ¹
Modificări ale RFGe ml/min și 1,73 m ² : mediană (interval)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Îmbunătățirea RFGe ≥15 ml/min și 1,73 m ² , n (%) (ÎI 95%)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Modificări ale Hgb >20 g/l, n (%) (ÎI 95%)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Normalizare hematologică, n (%) (ÎI 95%)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Răspuns complet în cazul MAT, n (%) (ÎI 95%)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

¹La data opririi colectării datelor (20 aprilie 2012)

²Studiul C08-002: 3 pacienți au primit tratament cu medicamente stimulative ale eritropoiezei (MSE), care a fost întrerupt după începerea tratamentului cu eculizumab

³Studiul C08-003: 8 pacienți au primit tratament cu medicamente stimulative ale eritropoiezei (MSE); la 3 dintre aceștia, acest tratament a fost întrerupt în timpul tratamentului cu eculizumab

În studiul C10-004 privind SHUa au fost înrolați 41 de pacienți care manifestau semne de microangiopatie trombotică (MAT). Pentru a se califica pentru înrolare, pacienților li se cerea să aibă numărul de trombocite < limita inferioară a intervalului normal (LIN), dovezi de hemoliză, cum ar fi creșterea valorii LDH în ser, precum și valoarea creatininei serice peste limitele superioare ale normalului, fără să necesite dializă cronică. Vârsta mediană a pacienților a fost de 35 ani (interval cuprins între 18 și 80 ani). Toți pacienții înrolați în studiul C10-004 privind SHUa aveau un nivel ADAMTS-13 peste 5%. Cincizeci și unu la sută dintre pacienți prezentau o mutație identificată a factorului de reglare a complementului sau auto-anticorpi. În total, unui număr de 35 de pacienți li s-a administrat SP/TP înainte de tratamentul cu eculizumab. Tabelul 7 prezintă sumarul caracteristicilor inițiale cheie și legate de boală ale pacienților înrolați în studiul C10-004 privind SHUa.

Tabelul 7: Caracteristicile inițiale ale pacienților înrolați în studiul C10-004 privind SHUa

Parametru	Studiul C10-004 privind SHUa N=41
Timpul de la diagnosticarea cu SHUa până la prima doză de studiu (luni), mediană (min, max)	0,79 (0,03, 311)
Timpul de la manifestarea clinică actuală a MAT până la prima doză de studiu (luni), mediană (min, max)	0,52 (0,03, 19)
Număr de trombocite inițial ($\times 10^9/l$), mediană (min, max)	125 (16, 332)
LDH inițial (U/l), mediană (min, max)	375 (131, 3318)
RFGe inițial (ml/min și 1,73 m ²), mediană (min, max)	10 (6, 53)

Pacienților din cadrul studiului C10-004 privind SHUa li s-a administrat tratament cu Soliris timp de minim 26 săptămâni. După finalizarea perioadei de tratament inițiale de 26 săptămâni, majoritatea pacienților au optat pentru continuarea administrării dozei pe termen lung.

După începerea tratamentului cu Soliris, s-au observat scăderea activității complementului terminal și o creștere a numărului de trombocite comparativ cu valorile inițiale. Soliris a redus semnele de MAT mediată de complement, modificare indicată printr-o creștere a numărului mediu de trombocite după 26 săptămâni comparativ cu valorile inițiale. În cadrul studiului C10-004 privind SHUa, numărul mediu (\pm DS) de trombocite a crescut de la $119 \pm 66 \times 10^9/L$, la evaluarea inițială, la $200 \pm 84 \times 10^9/L$

după o săptămână; acest efect s-a menținut pe durata celor 26 săptămâni (număr mediu (\pm DS) de trombocite în săptămâna 26: $252 \pm 70 \times 10^9/L$). Funcția renală, măsurată prin RFG_e, s-a îmbunătățit în timpul tratamentului cu Soliris. Douăzeci din cei 24 pacienți care necesitau dializă la momentul inițial au putut întrerupe dializa pe durata tratamentului cu Soliris. Tabelul 8 prezintă sumarul rezultatelor privind eficacitatea pentru studiul C10-004 privind SHUa.

Tabelul 8: Rezultate privind eficacitatea în studiul prospectiv C10-004 privind SHUa

Parametru de eficacitate	Studiul C10-004 privind SHUa (N = 41) La 26 săptămâni
Modificarea numărului de trombocite până la sfârșitul săptămânii 26 ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Normalizare hematologică, n (%)	36 (88)
Durata mediană a normalizării hematologice, exprimată în săptămâni (interval) ¹	46 (10, 74)
Răspuns complet în cazul MAT, n (%)	23 (56)
Durata mediană a manifestării răspunsului complet în cazul MAT, exprimată în săptămâni (interval) ¹	42 (6, 74)
Stare fără evenimente MAT, n (%) ÎI 95%	37 (90) 77; 97
Rata zilnică de intervenție în cazul MAT, mediană (interval) Înainte de tratamentul cu eculizumab În timpul tratamentului cu eculizumab	0,63 (0, 1,38) 0 (0, 0,58)

¹ Până la data opririi colectării datelor (4 septembrie 2012), cu o durată mediană a tratamentului cu Soliris de 50 săptămâni (interval: între 13 săptămâni și 86 săptămâni).

Tratamentul pe termen mai lung cu Soliris (durata mediană 52 săptămâni, interval între 15 și 126 săptămâni) a fost asociat cu o rată crescută de ameliorări semnificative din punct de vedere clinic la pacienții adulți cu SHUa. La continuarea tratamentului cu Soliris pe o durată mai mare de 26 săptămâni, alți trei pacienți (63% din pacienți în total) au atins răspunsul complet în cazul MAT și alți patru pacienți (98% din pacienți în total) au atins normalizarea hematologică. La ultima evaluare, 25 din 41 pacienți (61%) au atins o ameliorare a RFG_e de ≥ 15 ml/min și $1,73$ m² față de momentul inițial.

Miastenia gravis generalizată refractară

Datele provenite de la 139 pacienți din cadrul a două studii prospective controlate (Studiile C08-001 și ECU-MG-301) și al unui studiu de extensie în regim deschis (Studiul ECU-MG-302) au fost utilizate pentru a evalua eficacitatea Soliris în tratamentul pacienților cu MGg refractară.

Studiul ECU-MG-301 (REGAIN) a fost un studiu cu Soliris cu durata de 26 săptămâni, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, multicentric, de fază 3, la pacienți la care tratamentele anterioare au eșuat și care rămân simptomatici. O sută optsprezece (118) dintre cei 125 (94%) pacienți au finalizat perioada de tratament cu durata de 26 săptămâni și 117 (94%) pacienți s-au înrolat ulterior în Studiul ECU-MG-302, un studiu de extensie în regim deschis, multicentric, privind siguranța și eficacitatea pe termen lung în care tuturor pacienților li s-a administrat tratament cu Soliris.

În Studiul ECU-MG-301, pacienții cu MGg cu un test serologic pozitiv pentru anticorpi anti-RAC, o clasificare clinică MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America, Fundația Americană pentru Miastenia Gravis) drept clasa II - IV și un scor total MG-ADL ≥ 6 au fost randomizați pentru a li se administra fie Soliris (n = 62), fie placebo (n = 63). Toți pacienții incluși în studiu au avut MGg refractară și au îndeplinit următoarele criterii predefinite:

1) Tratament eșuat de cel puțin un an cu 2 sau mai multe terapii imunosupresoare (fie în asociere, fie ca monoterapie), adică pacienții s-au confruntat în continuare cu afectarea activităților vieții cotidiene, în ciuda tratamentelor imunosupresoare

SAU

2) Eșecul a cel puțin un tratament imunosupresor și necesitatea înlocuirii plasmelor sangvine pe termen lung sau a administrării i.v. de Ig pe termen lung pentru controlarea simptomelor, adică pacienții necesită înlocuirea plasmelor sau Ig i.v. în mod regulat, pentru gestionarea hipotoniei musculare, cel puțin o dată la 3 luni pe durata celor 12 luni anterioare.

Pacienților li s-a administrat vaccinarea meningococică înainte de inițierea tratamentului cu Soliris sau li s-a administrat tratament profilactic cu antibiotice adecvate până la 2 săptămâni după vaccinare. În Studiile ECU-MG-301 și ECU-MG-302, doza de Soliris la pacienții cu MGg refractară a fost de 900 mg o dată la 7 ± 2 zile timp de 4 săptămâni, urmată de 1200 mg în Săptămâna 5 ± 2 zile, apoi 1200 mg o dată la 14 ± 2 zile pe durata studiului. Soliris a fost administrat prin perfuzie intravenoasă cu durata de 35 minute.

Tabelul 9 prezintă caracteristicile la momentul inițial ale pacienților cu MGg înrolați în Studiul ECU-MG-301.

Tabelul 9: Datele demografice și caracteristicile pacienților din Studiul ECU-MG-301

	Soliris (n=62)	Placebo (n=63)
Vârsta la momentul diagnosticării MG (ani), Medie (min., max.)	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
Femei, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Durata MG (ani), Medie (min., max.)	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
Scor inițial MG-ADL		
Medie (DS)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Mediană	10,0	9,0
Scor inițial QMG		
Medie (DS)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Mediană	17,0	16,0
≥ 3 tratamente imunosupresoare* anterioare de la momentul diagnosticării, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Număr de pacienți cu exacerbări anterioare de la momentul diagnosticării, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Număr de pacienți cu crize MG anterioare de la momentul diagnosticării, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)

	Soliris (n=62)	Placebo (n=63)
Orice asistență ventilatorie anterioară de la momentul diagnosticării, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Orice intubare anterioară de la momentul diagnosticării (clasa V MGFA), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Imunosupresoarele au inclus, fără a se limita la acestea, corticosteroizi, azatioprină, micofenolat, metotrexat, ciclosporină, tacrolimus sau ciclofosfamidă.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității pentru Studiul ECU-MG-301 a fost modificarea față de valoarea inițială a scorului total pentru Profilul activităților din viața de zi cu zi în MG (MG-ADL – un indicator al rezultatelor conform raportării pacientului, validat în MGg) în Săptămâna 26. Analiza primară a MG-ADL a fost un model ANCOVA al celui mai prost rang, cu un rang mediu de 56,6 pentru Soliris și 68,3 pentru placebo, pe baza datelor provenite de la 125 pacienți din cadrul studiului ($p=0,0698$).

Cel mai important criteriu final secundar de evaluare a eficacității a fost modificarea față de valoarea inițială a scorului total pentru Sistemul de punctare cantitativă a MG (QMG – un indicator al rezultatelor conform raportării medicului, validat în MGg) în Săptămâna 26. Analiza primară a QMG a fost un model ANCOVA al celui mai prost rang, cu un rang mediu de 54,7 pentru Soliris și 70,7 pentru placebo, pe baza datelor provenite de la 125 pacienți din cadrul studiului ($p=0,0129$).

Rezultatele de eficacitate pentru analizele prespecificate cu măsurători repetate ale criteriilor finale primare și secundare de evaluare a eficacității sunt oferite în Tabelul 10.

Tabelul 10: ECU-MG-301 - Modificarea rezultatelor de eficacitate față de valoarea inițială în Săptămâna 26

Criterii finale de evaluare a eficacității: Modificarea față de valoarea inițială a scorului total în Săptămâna 26	Soliris (n=62) (ESM)	Placebo (n=63) (ESM)	Modificarea pentru Soliris comparativ cu placebo – diferența medie CMMP (ÎI 95%)	Valoarea p (utilizând analiza măsurătorilor repetate)
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

ESM = eroarea standard a mediei; ÎI = interval de încredere; MGC = Myasthenia Gravis Composite (Indicele compozit pentru miastenia gravis); MG-QoL15= Myasthenia Gravis Quality of Life 15 (Calitatea vieții în miastenia gravis, 15 itemi)

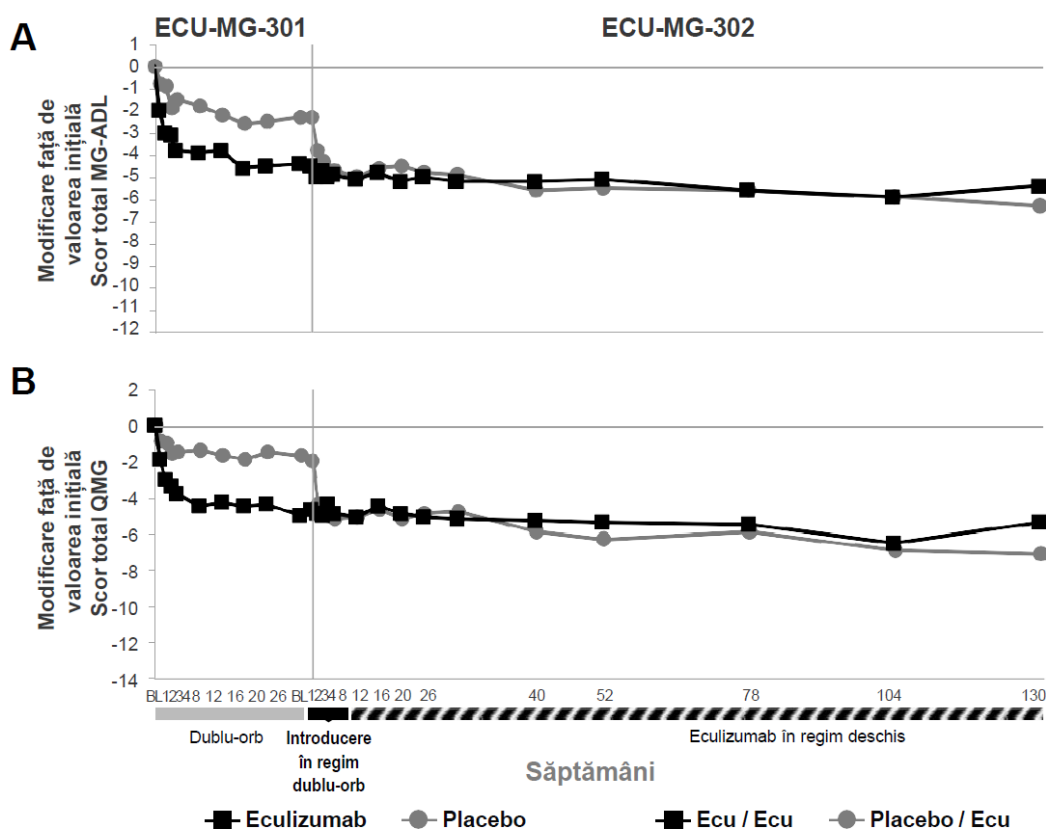
În Studiul ECU-MG-301, răspunsul clinic privind scorul total MG-ADL a fost definit ca o îmbunătățire de minimum 3 puncte. Proporția de persoane cu răspuns clinic în Săptămâna 26 fără terapie de urgență a fost de 59,7% pentru Soliris comparativ cu 39,7% pentru placebo ($p = 0,0229$). În Studiul ECU-MG-301, răspunsul clinic privind scorul total QMG a fost definit ca o îmbunătățire de minimum 5 puncte. Proporția de persoane cu răspuns clinic în Săptămâna 26 fără terapie de urgență a fost de 45,2% pentru Soliris comparativ cu 19% pentru placebo ($p=0,0018$).

Tabelul 11 oferă o prezentare a pacienților care au raportat o deteriorare clinică și a pacienților care au necesitat terapie de urgență pe parcursul duratei de 26 săptămâni.

Tabelul 11: Deteriorarea clinică și terapia de urgență în studiul ECU-MG-301

Variabilă	Statistică	Placebo (N=63)	Soliris (N=62)
Număr total de pacienți care au raportat deteriorare clinică	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Număr total de pacienți care au necesitat terapie de urgență	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Dintre cei 125 pacienți înrolați în Studiul ECU-MG-301, 117 pacienți au fost înrolați ulterior într-un studiu de extensie pe termen lung (Studiul ECU-MG-302), în care tuturor pacienților li s-a administrat Soliris. Pacienții care au fost tratați anterior cu Soliris în Studiul ECU-MG-301 au demonstrat în continuare un efect susținut al Soliris cu privire la toți indicatorii (MG-ADL, QMG, MGC și MG-QoL15) pe parcursul unei durate suplimentare de 130 săptămâni de tratament cu eculizumab în Studiul ECU-MG-302. Pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo în Studiul ECU-MG-301 (brațul de tratament cu placebo/eculizumab din Studiul ECU-MG-302), îmbunătățirea a apărut după inițierea tratamentului cu eculizumab și s-a menținut timp de peste 130 săptămâni în Studiul ECU-MG-302. Figura 1 prezintă modificarea față de valoarea inițială atât pentru MG-ADL (A), cât și pentru QMG (B), după 26 săptămâni de tratament în Studiul ECU-MG-301 și după 130 săptămâni de tratament (n = 80 pacienți) în Studiul ECU-MG-302.

**Figura 1: Modificări medii față de valoarea inițială pentru MG-ADL (1A) și QMG (1B) în Studiile ECU-MG-301 și ECU-MG-302**

În Studiul ECU-MG-302, medicii au avut opțiunea de a ajusta tratamentele imunosupresoare de fond. În acest cadru, 65,0% dintre pacienți au înregistrat o scădere a dozei zilnice a cel puțin unui tratament imunosupresor (TIS); 43,6% dintre pacienți au încetat un TIS existent. Cel mai frecvent motiv pentru modificarea TIS a fost reprezentat de ameliorarea simptomelor MG.

Douăzeci și doi (22) (17,6%) dintre pacienții vârstnici (> 65 ani) cu MGg refractară au fost tratați cu Soliris în cadrul studiilor clinice. Nu au fost observate diferențe substanțiale în ceea ce privește siguranța și eficacitatea, în legătură cu vârsta.

Tulburare din spectrul neuromielitei optice

Datele provenite de la 143 pacienți din cadrul unui studiu controlat (Studiul ECU-NMO-301) și de la 119 pacienți care au continuat într-un studiu de extensie în regim deschis (Studiul ECU-NMO-302) au fost utilizate pentru a evalua eficacitatea și siguranța Soliris în tratamentul pacienților cu TSNMO.

Studiul ECU-NMO-301 a fost un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, multicentric, de fază 3 cu Soliris la pacienții cu TSNMO.

În studiul ECU-NMO-301, pacienții cu TSNMO, cu o testare serologică pozitivă pentru anticorpii anti-AQP4, un istoric de cel puțin 2 recidive în ultimele 12 luni sau 3 recidive în ultimele 24 luni, cu cel puțin 1 recidivă în cele 12 luni anterioare selecției și un scor al Scalei extinse a dizabilității (EDSS) ≤ 7 , au fost randomizați 2:1 fie la Soliris (n = 96) sau la placebo (n = 47). Pacienților li s-a permis administrarea de terapii imunosupresoare de fond în doză stabilă pe parcursul studiului, cu excluderea rituximabului și mitoxantronei.

Pacienților li s-a administrat fie vaccinare meningococică cu cel puțin 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Soliris, fie tratament profilactic cu antibiotice adecvate până la 2 săptămâni după vaccinare. În programul de dezvoltare clinică a eculizumab pentru TSNMO, doza de Soliris la pacienții adulți cu TSNMO a fost de 900 mg la fiecare 7 ± 2 zile timp de 4 săptămâni, urmată de 1200 mg în săptămâna 5 ± 2 zile, apoi 1200 mg la fiecare 14 ± 2 zile pe toată durata studiului. Soliris a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 35 minute.

Majoritatea (90,9%) pacienților au fost de sex feminin. Aproximativ jumătate au fost de rasă albă (49,0%). Vârsta mediană la prima doză de medicament de studiu a fost de 45 ani.

Tabelul 12: Istoricul afecțiunilor și caracteristicile inițiale ale pacienților în studiul ECU-NMO-301

Variabilă	Statistică	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)	Total (N = 143)
Istoric TSNMO				
Vârsta la prezentarea clinică inițială a TSNMO (ani)	Medie(AS)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Mediană	38,0	35,5	36,0
	Min., max.	12; 73	5; 66	5; 73
Timp de la prezentarea clinică inițială a TSNMO până la prima doză de medicament de studiu (ani)	Medie (AS)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Mediană	3,760	5,030	4,800
	Min., max.	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Rata de recidivă anualizată istorică în interval de 24 luni anterior selecției	Medie (AS)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Mediană	1,92	1,85	1,92
	Min., max.	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
Caracteristici inițiale				
Scor EDSS inițial	Medie (AS)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Mediană	4,00	4,00	4,00
	Min., max.	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
Fără utilizare de TIS la momentul inițial	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Abrevieri: RRA = rata de recidivă adjudecată; EDSS = Scala extinsă a dizabilității; TIS = terapie imunosupresoare; Max = maxim; Min = minim; TSNMO = tulburare din spectrul neuromielitei optice; AS = abatere standard.

Criteriul final principal de evaluare pentru studiul ECU-NMO-301 a fost durata de timp până la prima recidivă din timpul studiului, conform adjudecării de către o comisie independentă care nu a cunoscut tratamentul. Un efect semnificativ asupra duratei de timp până la prima recidivă adjudecată din timpul studiului a fost observat pentru eculizumab comparativ cu placebo (reducere cu 94% a riscului relativ de recidivă; risc relativ 0,058; $p < 0,0001$) (Figura 2). Pacienții tratați cu Soliris au prezentat o îmbunătățire similară a timpului până la prima recidivă adjudecată în cadrul studiului, cu sau fără tratament TIS concomitent.

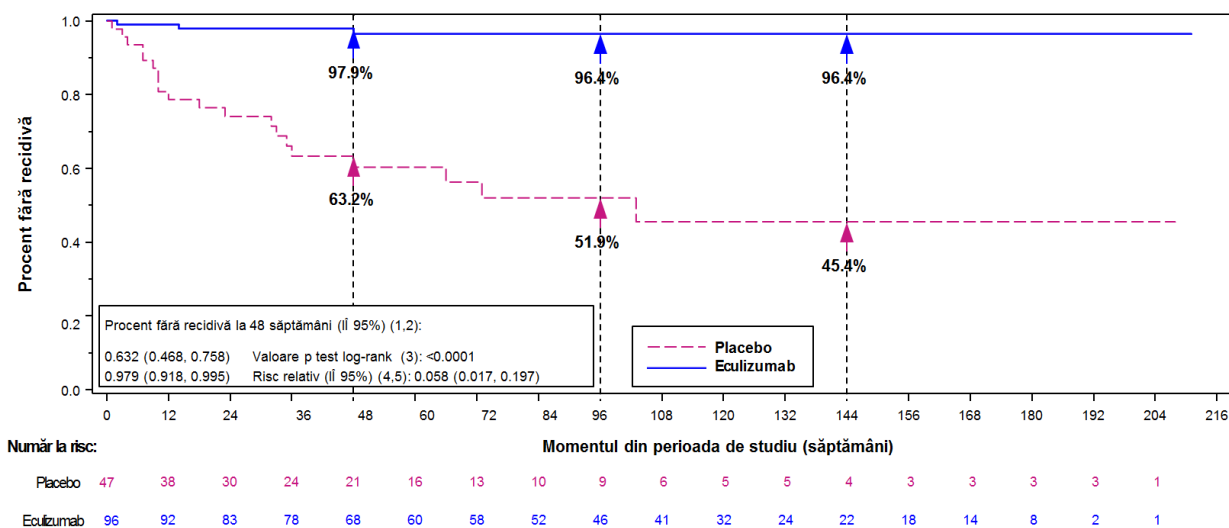


Figura 2: Estimările Kaplan-Meier privind supraviețuirea pentru timpul până la prima recidivă adjudecată din timpul studiului ECU-NMO-301 – Set complet de analiză

Notă: Pacienții care nu au manifestat o recidivă adjudecată în timpul studiului au fost cenzurați la finalul perioadei de studiu.

Analizele stratificate se bazează pe patru straturi de randomizare:

(i) EDSS scăzut la randomizare ($\leq 2,0$), (ii) EDSS crescut ($\geq 2,5$ până la ≤ 7) și neexpus anterior la tratament la randomizare, (iii) EDSS crescut ($\geq 2,5$ până la ≤ 7) și continuarea cu aceeași (aceleași) TIS de la ultima recidivă la randomizare, (iv) EDSS crescut ($\geq 2,5$ până la ≤ 7) și schimbarea TIS de la ultima recidivă la randomizare.

1 Bazat pe metoda Kaplan-Meier de estimare a produsului limită.

2 Bazat pe transformarea complementară log-log.

3 Bazat pe testul log-rank stratificat.

4 Bazat pe modelul Cox de risc proporțional stratificat.

5 Interval de încredere Wald.

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; EDSS = Scala extinsă a dizabilității; TIS = terapie imunosupresoare

Rata de recidivă anualizată (RRA) adjudecată în timpul studiului (ÎI 95%) pentru eculizumab comparativ cu placebo a fost de 0,045 (0,013; 0,151), reprezentând o reducere relativă cu 95,5% a RRA adjudecate în timpul studiului pentru pacienții tratați cu eculizumab comparativ cu placebo ($p < 0,0001$) (Tabelul 13).

Tabelul 13: Rata de recidivă anualizată adjudecată în timpul studiului ECU-NMO-301 – Set complet de analiză

Variabilă	Statistică	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)
Număr total de recidive	Sumă	21	3
Număr total de pacienți-ani în perioada de studiu	n	52,41	171,32
RRA adjudecată ajustată ^a	Rată	0,350	0,016
	Î 95%	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Efectul tratamentului ^a	Raportul ratei (eculizumab/placebo)	...	0,045
	Î 95%	...	0,013; 0,151
	Valoarea p	...	< 0,0001

^a Bazat pe o regresie Poisson ajustată pentru stratul de randomizare și RRA istorică în interval de 24 luni anterior selecției.

Abrevieri: RRA = rată de recidivă anualizată; Î = interval de încredere.

Comparativ cu pacienții tratați cu placebo, pacienții tratați cu Soliris au prezentat rate anualizate reduse de spitalizare (0,04 pentru Soliris față de 0,31 pentru placebo), de administrare intravenoasă de corticosteroizi pentru tratamentul recidivelor acute (0,07 pentru Soliris față de 0,42 pentru placebo) și de tratamente cu schimb de plasmă (0,02 pentru Soliris față de 0,19 pentru placebo).

Distribuția modificărilor de la momentul inițial la încheierea studiului privind alte criterii finale de evaluare secundare au favorizat tratamentul cu eculizumab în detrimentul placebo, de-a lungul tuturor măsurătorilor dizabilității neurologice (scor EDSS [valoare p=0,0597] și mRS [nominal p=0,0154]), dizabilității funcționale (HAI [valoare p nominală=0,0002]) și calității vieții (EQ-5D VAS [valoare p nominală=0,0309] și Indice EQ-5D [valoare p nominală= 0,0077]).

Analiza finală a studiului ECU-NMO-302 demonstrează o reducere semnificativă statistic și relevantă clinic a RRA din timpul studiului (determinată de medicul curant) pentru tratamentul cu eculizumab, pe baza modificării mediane (min., max.) (-1,825 [-6,38, 1,02], p<0,0001) față de RRA istorică (24 luni anterior selecției din studiul ECU-NMO-301).

În Studiul ECU-NMO-302, medicii au avut opțiunea de a ajusta tratamentele imunosupresoare de fond. În acest cadru, cea mai frecventă modificare a tratamentului imunosupresor a fost scăderea dozei de tratament imunosupresor, care a avut loc la 21,0% dintre pacienți. Mai mult, 15,1% au încetat un TIS existent.

Soliris (eculizumab) nu a fost studiat pentru tratamentul recidivelor acute la pacienții cu TSMNO.

Copii și adolescenți

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă

Unui număr total de 7 pacienți copii și adolescenți cu HPN, cu o greutate mediană de 57,2 kg (cuprinsă între 48,6 kg și 69,8 kg) și cu vârstele cuprinse între 11 și 17 ani (vârsta mediană: 15,6 ani) li s-a administrat Soliris în cadrul studiului M07-005.

Tratamentul cu eculizumab în conformitate cu regimul de dozare propus la populația de copii și adolescenți a fost asociat cu o scădere a hemolizei intravasculare, măsurată conform concentrației serice de LDH. Un alt rezultat a fost scăderea considerabilă sau eliminarea transfuziilor de sânge, cu o tendință de îmbunătățire a funcționalității generale. Eficacitatea tratamentului cu eculizumab la pacienții copii și adolescenți cu HPN pare a fi compatibilă cu cea observată la pacienții adulți cu HPN înscriși în studiile pivot privind HPN (C04-001 și C04-002) (Tabelele 3 și 14).

Tabelul 14: Rezultate privind eficacitatea în studiul efectuat la copii și adolescenți privind HPN M07-005

	Medie (DS)	Valoare P	
		Rang oficial Wilcoxon	Test t cu asociere
Modificare față de situația inițială, după 12 săptămâni, a valorii LDH (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
ASC LDH (U/l x zi)	-60,634 (72,916)	0,0156	0,0350
Modificare față de situația inițială, după 12 săptămâni, a hemoglobinei libere plasmatice (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Modificare față de dimensiunea inițială a clonei RBC Tip III (procent al celulelor aberante)	1,80 (358,1)		
Modificare față de situația inițială, după 12 săptămâni, a scalei PedsQL™ 4.0 Generic Core (la pacienți)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Modificare față de situația inițială, după 12 săptămâni, a scalei PedsQL™ 4.0 Generic Core (la pacienți)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Modificare față de situația inițială, după 12 săptămâni, a parametrului PedsQL™ Multidimensional Fatigue (la pacienți)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Modificare față de situația inițială, după 12 săptămâni, a parametrului PedsQL™ Multidimensional Fatigue (la părinți)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Sindromul hemolitic uremic atipic

În studiul C09-001r privind SHUa a fost tratat cu Soliris un număr total de 15 pacienți copii (cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 12 ani). Patruzeci și șapte la sută dintre pacienți prezentau o mutație identificată a factorului de reglare a complementului sau auto-anticorpi. Timpul median de expunere de la diagnosticul SHUa până la administrarea primei doze de Soliris a fost de 14 luni (interval cuprins între <1 și 110 luni). Timpul median de la manifestarea curentă de microangiopatie trombotică până la administrarea primei doze de Soliris a fost de 1 lună (interval cuprins între < 1 și 16 luni). Durata mediană a tratamentului cu Soliris a fost de 16 săptămâni (interval cuprins între 4 și 70 săptămâni) pentru copii cu vârsta sub 2 ani (n=5) și de 31 săptămâni (interval cuprins între 19 și 63 săptămâni) pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 12 ani (n=10).

În general, rezultatele privind eficacitatea la pacienții copii și adolescenți s-au dovedit a fi corespunzătoare celor observate la pacienții înrolați în studiile pivot C08-002 și C08-003 privind SHUa (Tabelul 6). Niciun pacient copil nu a necesitat dializă nouă în perioada tratamentului cu Soliris.

Tabelul 15: Rezultate privind eficacitatea la pacienții copii și adolescenți înrolați în Studiul C09-001r privind SHUa

Parametru de eficacitate	< 2 ani (n=5)	între 2 și < 12 ani (n=10)	< 12 ani (n= 5)
Pacienți cu normalizarea numărului de trombocite, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Pacienți cu răspuns complet în cazul MAT, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Frecvența intervențiilor zilnice în cazul MAT, mediană (interval)			
Înainte de eculizumab	1 (0, 2)	<1 (0,07, 1,46)	<1 (0, 2)
În timpul tratamentului cu eculizumab	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	0 (0, <1)
Pacienți cu îmbunătățirea RFG _e ≥15 ml/min și 1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

La pacienții copii și adolescenți cu durată mai scurtă a manifestărilor clinice curente severe de microangiopatie trombotică (MAT) înainte administrării eculizumabului, a existat un control al MAT și îmbunătățirea funcției renale în timpul tratamentului cu eculizumab (Tabelul 15).

La pacienții copii și adolescenți cu durată mai lungă a manifestărilor clinice curente severe de MAT înainte administrării eculizumabului, a existat un control al MAT în timpul tratamentului cu eculizumab. Cu toate acestea, funcția renală nu s-a modificat, datorită leziunilor renale ireversibile (Tabelul 16).

Tabelul 16: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții copii și adolescenți în studiul C09-001r în funcție de durata manifestărilor clinice curente severe de microangiopatie trombotică (MAT)

	Durata manifestărilor clinice severe curente de MAT	
	< 2 luni N=10 (%)	> 2 luni N=5 (%)
Normalizarea numărului de trombocite	9 (90)	5 (100)
Absența reacțiilor adverse de MAT	8 (80)	3 (60)
Răspuns complet în cazul MAT	7 (70)	0
Îmbunătățirea RFG _e ≥15 ml/min și 1,73 m ²	7 (70)	0*

* Un pacient a prezentat îmbunătățirea RFG_e după un transplant renal

În total, unui număr de 22 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 5 luni și 17 ani) li s-a administrat tratament cu Soliris în cadrul studiului C10-003 privind SHUa.

În studiul C10-003, pentru a se califica pentru înrolare, pacienților li se cerea să aibă numărul de trombocite < limita inferioară a intervalului normal (LIN), dovezi de hemoliză, cum ar fi creșterea valorii LDH în ser peste limitele superioare ale normalului, precum și valori ale creatininei serice ≥ percentila 97 pentru vârsta respectivă, fără să necesite dializă cronică. Vârsta mediană a pacienților a fost de 6,5 ani (interval cuprins între 5 luni și 17 ani). Pacienții înrolați în studiul C10-003 aveau un nivel ADAMTS-13 peste 5%. Cincizeci la sută dintre pacienți prezentau o mutație identificată a factorului de reglare a complementului sau auto-anticorpi. În total, unui număr de 10 pacienți li s-a administrat SP/TP înainte de tratamentul cu eculizumab. Tabelul 17 prezintă sumarul caracteristicilor inițiale cheie și legate de boală ale pacienților înrolați în studiul C10-003 privind SHUa.

Tabelul 17: Caracteristicile inițiale ale pacienților copii și adolescenți înrolați în studiul C10-003 privind SHUa

Parametru	1 lună până la <12 ani (N = 18)	Toți pacienții (N = 22)
Timpu de la diagnosticarea cu SHUa până la prima doză de studiu (luni), mediană (min, max)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03, 191)
Timpu de la manifestarea clinică actuală a MAT până la prima doză de studiu (luni), mediană (min, max)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Număr de trombocite inițial ($\times 10^9/l$), mediană (min, max)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
LDH inițial (U/l), mediană (min, max)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
RFGe inițial (ml/min și $1,73 \text{ m}^2$), mediană (min, max)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Pacienții din cadrul studiului C10-003 privind SHUa au primit tratament cu Soliris timp de minim 26 săptămâni. După finalizarea perioadei de tratament inițiale de 26 săptămâni, majoritatea pacienților au optat pentru continuarea administrării dozei pe termen lung. După începerea tratamentului cu Soliris, s-a observat scăderea activității complementului terminal la toți pacienții. Soliris a redus semnele de MAT mediată de complement, modificare indicată printr-o creștere a numărului mediu de trombocite după 26 săptămâni comparativ cu valorile inițiale. Numărul mediu (\pm DS) de trombocite a crescut de la $88 \pm 42 \times 10^9/l$, la evaluarea inițială, la $281 \pm 123 \times 10^9/l$ după o săptămână; acest efect s-a menținut pe durata celor 26 săptămâni (număr mediu (\pm DS) de trombocite în săptămâna 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Funcția renală, măsurată prin RFGe, s-a îmbunătățit în timpul tratamentului cu Soliris. Nouă din cei 11 pacienți care necesitau dializă la momentul inițial nu au mai necesitat dializă după a 15-a zi de studiu de tratament cu eculizumab. Răspunsurile au fost similare pentru întregul interval de vârstă cuprins între 5 luni și 17 ani. În cadrul studiului C10-003 privind SHUa, răspunsurile la tratamentul cu Soliris au fost similare la pacienții cu și fără mutații identificate în genele care codifică proteinele factorului de reglare al complementului, precum și la pacienții cu și fără autoanticorpi față de factorul H.

Tabelul 18 prezintă sumarul rezultatelor privind eficacitatea pentru studiul C10-003 privind SHUa.

Tabelul 18: Rezultate privind eficacitatea în studiul prospectiv C10-003 privind SHUa

Parametru de eficacitate	1 lună până la <12 ani (N = 18) La 26 săptămâni	Toți pacienții (N = 22) La 26 săptămâni
Normalizare hematologică completă, n (%)	14 (78)	18 (82)
Durata mediană a normalizării hematologice complete, exprimată în săptămâni (interval) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Răspuns complet în cazul MAT, n (%)	11 (61)	14 (64)
Durata mediană a manifestării răspunsului complet în cazul MAT, exprimată în săptămâni (interval) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Stare fără evenimente MAT, n (%) Î 95%	17 (94) Nu sunt disponibile	21 (96) 77; 99
Rata intervențiilor zilnice pentru MAT, mediană (interval) Înainte de tratamentul cu eculizumab, mediană În timpul tratamentului cu eculizumab, mediană	Nu sunt disponibile Nu sunt disponibile	0,4 (0, 1,7) 0 (0, 1,01)
Îmbunătățiri ale RFG _e ≥15 ml/min și 1,73 m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Modificarea RFG _e (≥15 ml/min și 1,73 m ²) la 26 de săptămâni, mediană (interval)	64 (0, 146)	58 (0, 146)
Îmbunătățiri ale BCR ≥1 etapă, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Stare fără evenimente SP/TP, n (%) Stare nouă fără evenimente de dializă, n (%) Î 95%	16 (89) 18 (100) Nu sunt disponibile	20 (91) 22 (100) 85;100

¹ Până la oprirea colectării datelor (12 octombrie 2012), cu o durată mediană a tratamentului cu Soliris de 44 săptămâni (interval: între 1 doză și 88 săptămâni).

Tratamentul pe termen mai lung cu Soliris (durata mediană 55 săptămâni, interval între 1 zi și 107 săptămâni) a fost asociat cu o rată crescută de ameliorări semnificative din punct de vedere clinic la pacienții copii și adolescenți cu SHUa. La continuarea tratamentului cu Soliris pe o durată mai mare de 26 săptămâni, un alt pacient (68% din pacienți în total) a atins răspunsul complet în cazul MAT și alți doi pacienți (91% din pacienți în total) au atins normalizarea hematologică. La ultima evaluare, 19 din 22 pacienți (86%) au atins o ameliorare a RFG_e de ≥ 15 ml/min și 1,73 m² față de momentul inițial. Niciun pacient nu a necesitat o nouă ședință de dializă după administrarea Soliris.

Miastenia gravis generalizată refractară

În total, la 11 copii și adolescenți cu MGg refractară s-a administrat Soliris în studiul ECU-MG-303. Greutatea corporală mediană (interval) a pacienților tratați a fost de 59,7 kg (37,2 până la 91,2 kg) la momentul inițial și vârsta mediană (interval) a fost de 15 ani (12-17 ani) la vizita de selecție. Toți pacienții incluși în studiu au fost pacienți cu MGg refractară care au îndeplinit una sau mai multe dintre următoarele condiții:

1. Eșec al tratamentului ≥1 an cu cel puțin 1 TIS, definit ca: (i) slăbiciune persistentă cu afectarea activităților vieții zilnice sau (ii) exacerbare și/sau criză a miasteniei gravis în timpul tratamentului sau (iii) intoleranță la TIS din cauza reacțiilor adverse sau a comorbidităților.

2. Necesitau terapie de întreținere cu SP sau Ig i.v. pentru a controla simptomele (adică, pacienții care necesită SP sau Ig i.v. în mod regulat pentru abordarea terapeutică a slăbiciunii musculare cel puțin la interval de 3 luni în ultimele 12 luni înainte de vizita de selecție).

Caracteristicile inițiale ale pacienților pediatrici cu MGg refractară înrolați în studiul ECU-MG-303 sunt prezentate în Tabelul 19.

Tabelul 19: Date demografice și caracteristici ale pacienților din studiul ECU-MG-303

	Eculizumab (n = 11)	
Sex feminin	n (%)	9 (81,8%)
Durata MG (timpul de la diagnosticarea MG până la data administrării primului medicament de studiu [ani])	Medie (AS) Mediană (min, max)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1, 8,8)
Scorul MG-ADL total la momentul inițial	Medie (AS) Mediană (min, max)	5,0 (5,25) 4,0 (0, 19)
Scorul QMG total la momentul inițial	Medie (AS) Mediană (min, max)	16,7 (5,64) 15,0 (10, 28)
Clasificarea MGFA la vizita de selecție	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Pacienți cu exacerbare anterioară a MG, inclusiv criză de MG de la diagnostic	n (%)	
Nu		4 (36,4)
Da		7 (63,6)
Exacerbare		6 (54,5)
Criză de MG		3 (27,3)
Terapie cronică cu Ig i.v. la intrarea în studiu	n (%)	
Da		6 (54,5)
Nu		5 (45,5)
Numărul de terapii imunosupresoare la momentul inițial	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Pacienți cu orice terapie imunosupresoare ^a la momentul inițial, n (%)	n (%)	
Corticosteroizi		8 (72,7)
Azatioprină		1 (9,1)
Micofenolat mofetil		2 (18,2)
Tacrolimus		3 (27,3)

^a Terapiile imunosupresoare au inclus corticosteroizi, azatioprină, ciclofosamidă, ciclosporină, metotrexat, micofenolat mofetil sau tacrolimus. Niciun pacient nu utilizase ciclosporină, ciclofosamidă sau metotrexat la momentul inițial.

Abrevieri: Ig i.v. = imunoglobulină intravenoasă; max = maxim; MG = miastenia gravis; MG-ADL = Profilul activităților din viața de zi cu zi în miastenia gravis; MGFA = Fundația Americană pentru Miastenia Gravis; min = minim; QMG = Sistemul de punctare cantitativă pentru severitatea bolii în miastenia gravis; AS = abatere standard

Criteriul final principal de evaluare al studiului ECU-MG-303 a fost modificarea scorului total QMG față de momentul inițial în timp, indiferent de terapia de salvare. Pacienții copii și adolescenți tratați cu Soliris au demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic față de momentul inițial a scorului total

QMG pe parcursul perioadei de tratament de evaluare primară cu durata de 26 de săptămâni. Rezultatele pentru criteriile finale de evaluare principale și secundare din studiul ECU-MG-303 sunt incluse în Tabelul 20.

Eficacitatea tratamentului cu Soliris la pacienții copii și adolescenți cu MGg refractară a fost în concordanță cu cea observată la pacienții adulți cu MGg refractară înrolați în studiul pivot ECU-MG-301 (Tabelul 10).

Tabelul 20: Rezultate de eficacitate în studiul ECU-MG-303

Criterii finale de evaluare a eficacității: modificarea scorului total față de momentul inițial în Săptămâna 26	Media CMMP (ESM) Î 95%
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40, -3,13) n ^a = 10
Scorul MG-ADL total	-2,3 (0,6) (-3,63, -1,03) n ^a = 10
Scorul MGC total	-8,8 (1,9) (-12,93, -4,69) n ^a = 9

^an reprezintă numărul de pacienți în Săptămâna 26

Abrevieri: Î = interval de încredere; CMMP = cele mai mici pătrate; MG-ADL = Profilul activităților din viața de zi cu zi în miastenia gravis; MGC = Scorul compozit al miasteniei gravis; QMG = Sistemul de punctare cantitativă pentru severitatea bolii în miastenia gravis; ESM = eroarea standard a mediei; VAS = scală vizuală analogică

În studiul ECU-MG-303, un pacient cu răspuns clinic la scorurile QMG și MG-ADL total a fost definit ca având o îmbunătățire de cel puțin 5 puncte și, respectiv, o îmbunătățire de 3 puncte față de momentul inițial. Proporția pacienților cu răspuns clinic în ceea ce privește scorurile QMG și MG-ADL totale în Săptămâna 26, indiferent de terapia de salvare, a fost de 70% și, respectiv, 50%. Cei 10 pacienți care au finalizat vizita în Săptămâna 26 au obținut o îmbunătățire a statusului MGFA post-intervențional (MGFA- PIS) în Săptămâna 26. Șapte (70%) pacienți au avut o manifestare minimă a MGg refractare în Săptămâna 26.

Un eveniment de deteriorare clinică (criză de MG) a fost observat la 1 pacient (9,1%) în timpul perioadei de tratament de evaluare primară care a necesitat terapie de salvare (SP), acesta fiind administrat între vizitele de studiu din Săptămâna 22 și Săptămâna 24. Ca rezultat și în urma deciziei medicului, acest pacient nu a fost supus evaluărilor QMG, MG-ADL sau altor evaluări ale eficacității după Săptămâna 20 și nu a intrat în perioada de extensie a studiului.

În timpul perioadei de tratament de evaluare primară la copiii și adolescenții cu MGg refractară (studiul ECU-MG-303), la 1 din 11 pacienți (9,1%) a fost scăzută doza zilnică de anticolinesterază și la 3 din 11 pacienți (27,3%) a fost scăzută doza zilnică de corticosteroizi, datorită ameliorării simptomelor de MG.

Tulburare din spectrul neuromielitei optice

Soliris nu a fost evaluat la pacienții copii și adolescenți cu TSNMO.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Soliris la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul TSNMO (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetică și metabolizarea medicamentului

Metabolizare

Anticorprii umani suferă o endofagocitoză în celulele sistemului reticuloendotelial. Eculizumab conține numai aminoacizi naturali și nu prezintă niciun metabolit activ cunoscut. Anticorprii umani sunt catabolizați în mod predominant de enzimele lizozomale, în peptide mici și aminoacizi.

Eliminare

Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea căilor hepatice, renale, pulmonare sau gastro-intestinale de excreție/eliminare a Soliris. Din cauza mărimii lor, anticorprii nu sunt excretați sau filtrați la nivelul rinichilor normali.

Relație(relații) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

În cazul a 40 de pacienți cu HPN, pentru estimarea parametrilor farmacocinetici după administrări repetate, s-a utilizat un model unicompartmental. Clearance-ul mediu a fost $0,31 \pm 0,12$ ml/oră/kg, volumul mediu de distribuție, $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare, $11,3 \pm 3,4$ zile. Starea de echilibru este atinsă în aproximativ 4 săptămâni, utilizând schema de dozare pentru adulții cu HPN.

La pacienții cu HPN, activitatea farmacodinamică este corelată în mod direct cu concentrațiile plasmatice ale eculizumab și cu menținerea concentrațiilor plasmatice minime peste ≥ 35 micrograme/ml, cu blocarea practic completă a activității hemolitice la majoritatea pacienților cu HPN.

A fost efectuată o a doua analiză farmacocinetică (FC) cu un model unicompartmental standard, utilizând datele FC pe doze multiple de la cei 37 pacienți cu SHUa care au primit schema recomandată de tratament cu Soliris în studiile C08-002A/B și C08-003A/B. În acest model, clearance-ul Soliris pentru un pacient tipic cu SHUa, cu o greutate de 70 kg, a fost 0.0139 l/oră și volumul de distribuție a fost de 5,6 l. Timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de 297 ore (aproximativ 12,4 zile).

Al doilea model farmacocinetic populațional a fost aplicat datelor farmacocinetice cu doză multiplă provenite de la 22 pacienți cu SHUa cărora li s-a administrat schema recomandată de Soliris în cadrul studiului C10-003 privind SHUa. Clearance-ul și volumul distribuției Soliris depind de greutate, ceea ce constituie baza pentru o schemă de dozare bazată pe categorii de greutate la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.2). Valorile clearance-ului Soliris la pacienții copii și adolescenți cu SHUa au fost de 10,4, 5,3 și 2,2 ml/oră la o greutate corporală de 70, 30 și, respectiv, 10 kg; în timp ce valorile corespunzătoare ale volumului distribuției au fost de 5,23, 2,76 și, respectiv, 1,21 litri. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare corespunzător a rămas aproape neschimbat în intervalul de 349 – 378 ore (aproximativ 14,5 – 15,8 zile).

Clearance-ul și timpul de înjumătățire al eculizumab-ului au fost evaluate și în timpul intervențiilor de schimb plasmatic. Schimbul plasmatic a dus la o scădere a concentrației de eculizumab de aproximativ 50% după o intervenție de 1 oră, iar timpul de înjumătățire prin eliminare a eculizumab-ului a fost redus la 1,3 ore. Este necesară suplimentarea dozei de Soliris la pacienții cu SHUa care primesc transfuzii sau schimb de plasmă (vezi pct. 4.2).

Toți pacienții cu SHUa tratați cu Soliris, când a fost administrat conform recomandărilor, au prezentat o reducere rapidă și prelungită a activității complementului terminal. La pacienții cu SHUa, activitatea farmacodinamică este corelată în mod direct cu concentrațiile plasmatice ale eculizumab și menținerea concentrațiilor plasmatice minime de aproximativ 50 – 100 micrograme/ml duce la blocarea practic completă a activității complementului terminal la toți pacienții cu SHUa.

Parametrii farmacocinetici concordă la populațiile de pacienți cu HPN, SHUa, MGg refractară și TSNMO.

Activitatea farmacodinamică, măsurată prin concentrații ale C5 liber de <0,5 ug/ml, este corelată cu blocada esențial completă a activității sistemului complement terminal la pacienții cu HPN, SHUa, MGg refractară și TSNMO.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii dedicate în vederea evaluării farmacocineticii în ceea ce privește Soliris la grupe speciale de pacienți, identificate în funcție de sex, rasă, vârstă (vârstnici) sau prezența de disfuncții renale sau hepatice. Analiza farmacocinetică populațională asupra datelor colectate din studiile efectuate la pacienții cu HPN, SHUa, MGg și TSNMO a demonstrat că sexul, rasa, vârsta (vârstnici) sau prezența insuficienței renale sau hepatice nu influențează farmacocinetica ecilizumabului. Greutatea corporală a fost o covariabilă semnificativă, ducând la un clearance mai redus al ecilizumabului la pacienții copii și adolescenți, necesitând dozare în funcție de greutatea corporală la pacienții copii și adolescenți.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica ecilizumab a fost evaluată în studiul M07-005, la pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 11 ani inclusiv și sub 18 ani) cu HPN, în studiile C08-002, C08-003, C09-001 și C10-003 la pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 2 luni și sub 18 ani) cu SHUa și în studiul ECU-MG-303 la pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 12 ani și mai puțin de 18 ani) cu MGg refractară, cu scheme de dozare bazate pe greutate. Greutatea a reprezentat o covariabilă semnificativă, care a condus la un clearance mai scăzut al ecilizumab, de 0,0105 l/h la pacienții adolescenți cu HPN.

5.3 Date preclinice de siguranță

Specificitatea ecilizumabului pentru C5 în serul uman a fost evaluată în două studii *in vitro*.

Reactivitatea încrucișată a țesutului la ecilizumab a fost apreciată prin evaluarea legării la un grup de 38 țesuturi umane. Exprimarea C5 la nivelul țesuturilor umane examinate în acest studiu, corespunde rapoartelor publicate privind exprimarea C5, întrucât C5 a fost raportat în mușchiul neted, mușchiul striat și epiteliul tubular proximal renal. Nu a fost observată nicio reacție încrucișată neașteptată.

La animale, nu au fost efectuate studii privind efectele ecilizumab asupra reproducerii, din cauza absenței activității farmacologice la speciile non-umane.

Într-un studiu de toxicitate efectuat la șoareci pe parcursul a 26 săptămâni cu un anticorp surogat (înlocuitor), direcționat împotriva C5 murin, tratamentul nu a afectat nici unul dintre parametrii de toxicitate examinați. Activitatea hemolitică în timpul derulării studiului a fost blocată în mod eficace, atât la șoarecii femele, cât și la masculi.

În studiile de toxicitate privind efectele asupra reproducerii efectuate la șoareci, cu un anticorp surogat inhibitor al complementului terminal, care a fost utilizat pentru evaluarea siguranței asupra reproducerii a blocadei C5, nu au fost observate efecte clare legate de tratament sau reacții adverse. Aceste studii au inclus evaluarea fertilității și dezvoltării embrionare timpurii, a toxicității asupra dezvoltării și a dezvoltării pre- și postnatale.

Atunci când expunerea maternă la anticorpi a avut loc în timpul organogenezei, s-au constatat două cazuri de displazie retiniană și un caz de hernie ombilicală, din 230 pui născuți din mame expuse la dozele cele mai mari de anticorpi (aproximativ de 4 ori doza maximă de Soliris recomandată în cazul pacienților umani, proporțional cu greutatea corporală); totuși aceste expuneri nu au dus la mărirea pierderilor fetale sau a deceselor neonatale.

Nu au fost efectuate studii la animale în scopul evaluării potențialului genotoxic și carcinogen al ecilizumabului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat sodic, monobazic
Fosfat sodic, dibazic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

După diluare, medicamentul trebuie utilizat imediat. Totuși, stabilitatea chimică și fizică a soluției a fost demonstrată pentru 24 ore, la 2°C – 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Flacoanele de Soliris aflate în ambalajul original pot fi scoase de la frigider **pentru o singură perioadă, de cel mult 3 zile**. La finalul acestei perioade medicamentul poate fi pus înapoi în frigider. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

30 ml concentrat într-un flacon (sticlă tip I) cu un dop (din butil, siliconizat) și o capsă (din aluminiu) cu capac rabatabil (din polipropilenă).

Cutii cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, soluția de Soliris trebuie verificată vizual, în vederea identificării particulelor și modificărilor de culoare. A nu se utiliza dacă există particule sau modificări de culoare.

Instrucțiuni:

Reconstituirea și diluarea trebuie realizate în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește asepsia.

Extrageți cantitatea totală de Soliris din flacon/flacoane folosind o seringă sterilă.

Transferați doza recomandată într-o pungă de perfuzie.

Diluati Soliris la o concentrație finală de 5 mg/ml prin adăugare în punga de perfuzie, utilizând ca solvent clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) soluție injectabilă sau dextroză 5% în apă.

Volumul final al soluției diluate la 5 mg/ml este de 60 ml pentru dozele de 300 mg, 120 ml pentru dozele de 600 mg, 180 ml pentru dozele de 900 mg și 240 ml pentru dozele de 1200 mg. Soluția trebuie să fie transparentă și incoloră.

Agitați ușor punga de perfuzie conținând soluția diluată pentru a asigura amestecarea completă a produsului cu solventul.

Înainte de administrare, soluția diluată trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei, prin expunerea acesteia la mediul înconjurător.

Orice porțiune rămasă neutilizată în flacon trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/393/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 iunie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 iunie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

24 Iulie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.