

Summarized Information for publication_English

Product name	Aspaveli®
Active substance	Pegcetacoplan
Indication and conditions of use	<p><u>Indication</u> Treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) who are anaemic despite treatment with a C5 inhibitor for at least 3 months.</p> <p><u>How to use Aspaveli®</u> Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure. At least 2 weeks before you start treatment with this medicine, your doctor will review your medical records and may give you one or more vaccinations. If you cannot be vaccinated at least 2 weeks before you start treatment with Aspaveli®, to reduce the risk of infection, your doctor will prescribe antibiotics for 2 weeks after you have been vaccinated.</p> <p><u>Dose</u> The initial recommended dose for adults with PNH is 1 080 mg twice a week in addition to your current dose of C5 inhibitor as prescribed for 4 weeks. You should take the twice weekly dose on Day 1 and Day 4 of each treatment week. After 4 weeks you should stop taking your C5 inhibitor. The dose or dosing interval should not be changed without consulting your doctor. Your doctor may adjust your dose to 1 080 mg every third day (e.g., Day 1, Day 4, Day 7, Day 10, Day 13, and so forth) if appropriate. If you think you have missed a dose, speak to your doctor as soon as possible.</p> <p><u>Method and route of administration</u> Aspaveli® is intended to be given as an infusion (drip) under the skin using an infusion pump. Your first doses of the medicine will be given to you by healthcare professionals in a clinic or treatment centre. If treatment goes well, your doctor may discuss with you the possibility of you giving the medicine yourself at home. If this is</p>

	<p>appropriate, a healthcare professional will train you or a caregiver how to give the infusion.</p> <p><i>Infusion rate(s)</i> The typical infusion time is approximately 30 minutes if you use 2 infusion sites or approximately 60 minutes if using 1 site. The infusion should be started promptly (and completed within 2 hours after preparing the syringe) after drawing this medicinal product into the syringe.</p> <p><u>Do not use Aspaveli®</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - if you are allergic to pegcetacoplan or any of the other ingredients of this medicine. - if you have an infection caused by so-called encapsulated bacteria. - if you are not vaccinated against <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, and <i>Haemophilus influenzae</i>.
<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p><u>Inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - The patient is not eligible for a clinical trial running with Aspaveli® (pegcetacoplan) and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. - The patient is not eligible for treatment or cannot be treated satisfactorily with alternative therapy commercially available in Belgium AND reimbursed for the concerned condition, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. - At least 18 years of age. - Primary diagnosis of PNH confirmed by high-sensitivity flow cytometry. - Anaemia, after treatment with a C5 inhibitor for at least 3 months. - Measurements at inclusion in the program: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Absolute reticulocyte count > 1.0x upper limit of normal ▪ Body mass index ≤35.0 kg/m² ▪ Platelet count of >50,000/mm³ ▪ Absolute neutrophil count >500/mm³ - Vaccination against <i>Neisseria meningitidis</i> types A, C, W, Y and B, <i>Streptococcus pneumoniae</i> and <i>Haemophilus influenzae</i> Type B (Hib) : <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Patients with known history of vaccination</i> Before receiving treatment with Aspaveli® (pegcetacoplan), in patients with a known history of vaccination, it should be ensured that patients have received these vaccines within 2 years prior to starting Aspaveli® (pegcetacoplan). ➤ <i>Patients without known history of vaccination</i> For patients without known history of vaccination, the required vaccines should be administered at least 2 weeks prior to receiving the first dose of Aspaveli®

	<p>(pegcetacoplan). If immediate therapy with Aspaveli® (pegcetacoplan) is indicated, required vaccine should be administered as soon as possible and patients provided with 2 weeks of prophylactic antibiotic therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Women of child-bearing potential must have a negative pregnancy test at inclusion in this program and must agree to use appropriate methods of contraception for the duration of the program. - Males must agree to use appropriate methods of contraception and agree to refrain from donating sperm for the duration of this program. - Willing and able to give informed consent. <p><u>Exclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Active bacterial infection within 4 weeks prior to inclusion in the program. - Hereditary complement deficiency. - Hypersensitivity to pegcetacoplan or any of the excipients. - Pregnant women. - Currently breast-feeding women.
Duration of the program	<p>Provided that there is an unmet medical need, Aspaveli® (pegcetacoplan) will be provided free of charge by Sobi on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the program until :</p> <ul style="list-style-type: none"> - the reimbursement decision on Aspaveli® is final (positive or negative), or - in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, or - in the light of newly emerged scientific data, or <p>whatever occurs first.</p> <p>If the request for reimbursement is denied, this program may be discontinued. Sobi may decide to terminate this program at any time at its own discretion.</p> <p>At the moment the program ends patients who are included in the program should switch to the commercially available medicinal product (regardless its reimbursement status). If the medicinal product is not commercially available in Belgium the applicant will continue to provide the medicinal product following the modalities of the closed program.</p>
Conditions of distribution	<ul style="list-style-type: none"> - The treating physician will check ongoing clinical trials which could fit to the patients and check the inclusion/exclusion criteria of the program. - The patient must accept participation in this program and provide a signed written informed consent to the treating physician.

	<ul style="list-style-type: none"> - The motivated request (respect of unmet medical need definition) by the treating physician for an individual patient supply of Aspaveli® (pegcetacoplan), will be sent to the responsible physician (in writing or by an electronic way to michiel.brutsaert@sobi.com, cc benelux@sobi.com). The patient will be pseudo-anonymized by the hospital and only identified by its unique hospital file number. - The responsible physician will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of treating physician to enrol this patient. In case of positive advice, the responsible physician will send its agreement to the responsible of the program who will make available Aspaveli® (pegcetacoplan) to the patient through the pharmacist. - Sobi will respond as soon as possible but not later than 10 days after the receipt of the request, whether or not the patient is accepted in the program. If the patient is not accepted, the reason will be stated. - If the request is approved, Sobi will ensure that medication will be delivered within an additional 10 working days to the requesting physician or the hospital pharmacy if requested by the physician. - The following requirement needs to be fulfilled before the product is dispensed: Submission by the treating physician of written confirmation of the patient's vaccination against <i>N. meningitidis</i>, <i>S. pneumoniae</i>, and <i>H. influenzae</i> and/or prophylactic antibiotic treatment according to national vaccination guidelines.
Responsible of the program	<p>Swedish Orphan Biovitrum (Sobi)</p> <p><u>Responsible of the program</u> Stéphane Vanhoudenhove Medical Director Sobi Belux Luchthaven Brussel Nationaal 1K 1900 Zaventem Tel: +32 (0) 2 880 61 19 GSM: +32 (0) 475 75 12 20 Email: stephane.vanhoudenhove@sobi.com</p> <p><u>Responsible physician for the program</u> Dr. Michiel Brutsaert MSM Hematology Sobi Belux Luchthaven Brussel Nationaal 1K 1900 Zaventem Tel: +32 (0) 2 880 61 19 Email: michiel.brutsaert@sobi.com</p>

<p>Modalities for the disposal</p>	<p>If patients leave the program they must return any unused or expired Aspaveli® (pegcetacoplan) medication to the treating physician.</p> <p>Any unused or expired medication needs to be returned to Sobi or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the program.</p> <p>The medication delivered for an individual patient request in the context of this program can only be used for that particular patient.</p>
<p>The information for registration of adverse events</p>	<p>A list of expected adverse reactions is provided below.</p> <p>The most commonly reported adverse drug reactions in patients treated with Aspaveli® (pegcetacoplan) were injection site reactions. The most commonly reported serious adverse reactions were haemolysis (common) and thrombocytopenia (common).</p> <p><u>Tabulated list of adverse reactions</u></p> <p><i>Table 1</i> gives the adverse reactions observed from the clinical studies with pegcetacoplan in patients with PNH. Adverse reactions are listed by Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) system organ class and frequency, using the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$) or rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$), very rare ($< 1/10\ 000$), and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.</p> <p><u>Description of selected adverse reactions</u></p> <p><i>Haemolysis</i> Cases of haemolysis have been reported in 3 patients (common), where 2 of 3 patients discontinued from Aspaveli® (pegcetacoplan).</p> <p><i>Immunogenicity</i> Anti-drug antibody (ADA) incidence (seroconverted ADA or boosted ADA from pre-existing level) were low, and when present, had no noticeable impact on the pharmacokinetics/ pharmacodynamics (PK/PD), efficacy, or safety profile of pegcetacoplan. In Study APL2 302 (PEGASUS) up to week 16, 2 out of 80 patients developed anti pegcetacoplan peptide antibodies. Both patients also tested positive for neutralizing antibody (NAb). NAb response had no apparent impact on PK or clinical efficacy. Two out of 80 patients developed anti pegcetacoplan antibody incidence; one was seroconversion and one was treatment boosted which was transient.</p>

Table 1: Adverse reactions

MedDRA System Organ Class	Frequency	Adverse reaction
Infections and infestations	Common	Sepsis Upper respiratory tract infection Viral upper respiratory tract infection Oral herpes
Blood and lymphatic system disorders	Common	Haemolysis Thrombocytopaenia
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hypercalcaemia
Psychiatric disorders	Common	Restlessness
Nervous system disorders	Common	Dizziness Headache
Gastrointestinal disorders	Common	Diarrhoea Flatulence Nausea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash
General disorders and administration site conditions	Very common	Injection site erythema Injection site induration Injection site pain Injection site pruritus Injection site rash Injection site swelling
	Common	Injection site reaction Fatigue Pyrexia

Informations résumées_Français

Nom du médicament	Aspaveli®
Nom de la substance active	Pegcétacoplan
Indication et conditions d'utilisation	<p>Indication Traitement des adultes atteints de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) lorsqu'ils sont anémiques après avoir reçu un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois.</p> <p>Comment utiliser Aspaveli® Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Au moins 2 semaines avant le début du traitement avec ce médicament, votre médecin examinera votre dossier médical et pourra vous administrer un ou plusieurs vaccins. Si vous ne pouvez pas être vacciné(e) au moins 2 semaines avant le début du traitement par Aspaveli®, votre médecin vous prescrira des antibiotiques pendant 2 semaines après la vaccination afin de réduire le risque d'infection.</p> <p>Dose La dose initiale recommandée chez les adultes atteints d'HPN est de 1 080 mg deux fois par semaine, en complément de votre dose d'inhibiteur de C5 actuellement prescrite, pendant 4 semaines. Les deux doses hebdomadaires devront être administrées le jour 1 et le jour 4 de chaque semaine de traitement. Au bout de 4 semaines, vous devrez arrêter de prendre l'inhibiteur de C5. Vous ne devez pas modifier la dose ou la fréquence d'administration sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin. Votre médecin pourra ajuster votre dose à 1 080 mg tous les trois jours (par exemple, jour 1, jour 4, jour 7, jour 10, jour 13, etc.) si nécessaire. Si vous pensez avoir oublié une dose, parlez-en à votre médecin dès que possible.</p> <p>Mode et voie d'administration Aspaveli® est prévu pour être administré en perfusion (goutte à goutte) sous la peau à l'aide d'une pompe à perfusion. Vos premières doses du médicament vous seront administrées par des professionnels de santé à l'hôpital ou dans un centre de traitement spécialisé. Si le traitement se passe bien, votre médecin pourra discuter avec vous de la possibilité de vous administrer vous-même le médicament à la maison. Si cette auto-administration est jugée</p>

	<p>appropriée, un professionnel de santé vous apprendra, à vous ou à votre aidant, comment administrer la perfusion.</p> <p><i>Durée de la perfusion</i> La durée habituelle de la perfusion est d'environ 30 minutes, si vous utilisez deux sites de perfusion, ou d'environ 60 minutes, si vous utilisez un seul site. Une fois le médicament aspiré dans la seringue, la perfusion doit être débutée rapidement (et terminée dans les 2 heures suivant la préparation de la seringue).</p> <p><u>N'utilisez jamais Aspaveli®</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - si vous êtes allergique au pegcétacoplan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament ; - si vous avez une infection provoquée par une bactérie dite « encapsulée » ; - si vous n'êtes pas vacciné(e) contre <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> et <i>Haemophilus influenzae</i>.
<p>Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme</p>	<p><u>Critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique en cours avec l'Aspaveli® (pegcétacoplan) et/ou un essai clinique en cours dans l'indication envisagée de ce programme. - Le patient n'est pas éligible pour un traitement ou ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec une thérapie alternative disponible commercialement en Belgique ET remboursée pour la condition concernée, conformément aux recommandations cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité. - Être âgé d'au moins 18 ans. - Diagnostic primaire de l'HPN confirmé par cytométrie de flux à haute sensibilité. - Anémie, après traitement par un inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois. - Mesures à l'inclusion dans le programme : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nombre absolu de réticulocytes > 1,0x la limite supérieure de la normale ▪ Indice de masse corporelle $\leq 35,0 \text{ kg/m}^2$ ▪ Nombre de plaquettes $> 50\,000/\text{mm}^3$ ▪ Nombre absolu de neutrophiles $> 500/\text{mm}^3$ - Vaccination contre <i>Neisseria meningitidis types A, C, W, Y et B</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> et <i>Haemophilus influenzae type B (Hib)</i> : <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Patients déjà vaccinés</i> Avant de démarrer le traitement par l'Aspaveli® (pegcétacoplan), chez les patients déjà vaccinés, il convient de vérifier que les patients ont bien reçu les vaccins dans les 2 ans précédant le début du traitement par l'Aspaveli® (pegcétacoplan). ➤ <i>Patients non encore vaccinés</i>

	<p>Pour les patients non encore vaccinés, les vaccins nécessaires doivent être administrés au moins 2 semaines avant l'administration de la première dose de l'Aspaveli® (pegcétacoplan). Si un traitement immédiat par l'Aspaveli® (pegcétacoplan) est indiqué, les vaccins nécessaires devront être administrés dès que possible et les patients devront recevoir 2 semaines d'antibiothérapie prophylactique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif à l'inclusion dans ce programme et doivent accepter d'utiliser des méthodes de contraception appropriées pendant toute la durée du programme. - Les hommes doivent accepter d'utiliser des méthodes de contraception appropriées et de s'abstenir de donner du sperme pendant la durée du programme. - Volonté et capacité de donner un consentement éclairé. <p><u>Critères d'exclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infection bactérienne active dans les 4 semaines précédant l'inclusion dans le programme. - Déficit héréditaire du complément. - Hypersensibilité au pegcétacoplan ou à l'un des excipients. - Femmes enceintes. - Femmes qui allaitent actuellement.
Durée	<p>Pour autant qu'il existe un besoin médical non satisfait, l'Aspaveli® (pegcétacoplan) sera fourni gratuitement par Sobi sur une base individuelle de patients suivant les critères énoncés dans ce programme à partir de la mise en place du programme jusqu'au :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la décision de remboursement de l'Aspaveli® est définitive (positive ou négative), ou - selon le jugement clinique du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus de la poursuite du traitement, ou - à la lumière de nouvelles données scientifiques, selon la première éventualité. <p>Si la demande de remboursement est refusée, ce programme peut être interrompu. Sobi peut décider de mettre fin à ce programme à tout moment, à sa propre discrétion.</p> <p>Au moment où le programme prend fin, les patients qui sont inclus dans le programme doivent passer au médicament disponible sur le marché (indépendamment de son statut de remboursement). Si le médicament n'est pas disponible commercialement en Belgique, le demandeur continuera à fournir le médicament selon les modalités du programme fermé.</p>

Conditions de distribution	<ul style="list-style-type: none"> - Le médecin traitant vérifiera les essais cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients et vérifiera les critères d'inclusion/exclusion du programme. - Le patient doit accepter de participer à ce programme et fournir un consentement éclairé écrit et signé au médecin traitant. - La demande motivée (respect de la définition du besoin médical non satisfait) du médecin traitant pour un approvisionnement individuel d'Aspaveli® (pegcétacoplan), sera envoyée au médecin responsable (par écrit ou par voie électronique à michiel.brutsaert@sobi.com, cc benelux@sobi.com). Le patient sera pseudo-anonymisé par l'hôpital et identifié uniquement par son numéro de dossier hospitalier unique. - Le médecin responsable vérifiera les critères d'inclusion/exclusion et la motivation du médecin traitant à inscrire ce patient. En cas d'avis positif, le médecin responsable enverra son accord au responsable du programme qui mettra l'Aspaveli® (pegcétacoplan) à la disposition du patient par l'intermédiaire du pharmacien. - Sobi répondra dès que possible, mais au plus tard 10 jours après la réception de la demande, que le patient soit accepté ou non dans le programme. Si le patient n'est pas accepté, la raison en sera indiquée. - Si la demande est acceptée, Sobi veillera à ce que les médicaments soient livrés dans un délai supplémentaire de 10 jours ouvrables au médecin demandeur ou à la pharmacie de l'hôpital si le médecin le demande. - Avant la délivrance du produit, la condition suivante devra être remplie : Soumission d'une confirmation écrite de la vaccination du patient contre <i>N. meningitidis</i>, <i>S. pneumoniae</i> et <i>H. influenzae</i> et/ou de l'administration d'un traitement antibiotique prophylactique, conformément aux directives nationales sur la vaccination.
Responsable	<p>Swedish Orphan Biovitrum (Sobi)</p> <p><u>Responsable du programme</u> Stéphane Vanhoudenhove Medical Director Sobi Belux Luchthaven Brussel Nationaal 1K, 1900 Zaventem Tel: +32 (0) 2 880 61 19 GSM: +32 (0) 475 75 12 20 Email: stephane.vanhoudenhove@sobi.com</p> <p><u>Médecin responsable du programme</u> Dr. Michiel Brutsaert MSM Hematology Sobi Belux Luchthaven Brussel Nationaal 1K, 1900 Zaventem</p>

	<p>Tel: +32 (0) 2 880 61 19 Email: michiel.brutsaert@sobi.com</p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Si les patients quittent le programme, ils doivent rendre au médecin traitant tout médicament Aspaveli® (pegcétacoplan) non utilisé ou périmé.</p> <p>Tout médicament non utilisé ou périmé doit être retourné à Sobi ou détruit dans un établissement approprié dès que possible après l'arrêt du programme par le patient.</p> <p>Les médicaments délivrés pour une demande individuelle de patient dans le cadre de ce programme ne peuvent être utilisés que pour ce patient particulier.</p>
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Une liste des effets indésirables attendus est fournie ci-dessous.</p> <p>Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients traités par l'Aspaveli® (pegcétacoplan) ont été les réactions au site d'injection. Les effets indésirables graves signalés le plus fréquemment ont été l'hémolyse (fréquent) et la thrombopénie (fréquent).</p> <p><u>Tableau récapitulatif des effets indésirables</u></p> <p>Le <i>tableau 1</i> présente les effets indésirables observés dans les études cliniques avec le pegcétacoplan chez des patients atteints d'HPN. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) et par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.</p> <p><u>Description de certains effets indésirables particuliers</u></p> <p><i>Hémolyse</i> Des cas d'hémolyse ont été signalés chez 3 patients (fréquent), dont 2 ont arrêté l'Aspaveli® (pegcétacoplan).</p> <p><i>Immunogénicité</i> L'incidence des anticorps anti médicament (AAM) (séroconversion ou amplification d'AAM préexistants) a été faible et, lorsqu'ils étaient présents, ils n'ont eu aucun impact notable sur la pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD), l'efficacité ou le profil de sécurité du pegcétacoplan. Dans l'étude APL2 302</p>

(PEGASUS), jusqu'à la semaine 16, 2 patients sur 80 ont développé des anticorps peptidiques anti pegcétacoplan. Les deux patients ont également été testés positifs aux anticorps neutralisants. Le développement d'anticorps neutralisants n'a eu aucun impact apparent sur la PK ou l'efficacité clinique. Deux patients sur 80 ont développé des anticorps anti pegcétacoplan ; il s'agissait dans un cas d'une séroconversion et dans l'autre cas d'un développement boosté par le traitement, qui a été transitoire.

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Sepsis Infection des voies aériennes supérieures Infection virale des voies aériennes supérieures Herpès buccal
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Hémolyse Thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypercalcémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Impatiences
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensation vertigineuse Céphalée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée Flatulence Nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Érythème au site d'injection Induration au site d'injection Douleur au site d'injection Prurit au site d'injection Rash au site d'injection Gonflement au site d'injection
	Fréquent	Réaction au site d'injection Fatigue Fièvre

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Aspaveli®
Naam actieve substantie	Pegcetacoplan
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p><u>Indicatie</u> Behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die anemisch zijn na behandeling met een C5 remmer gedurende ten minste 3 maanden.</p> <p><u>Hoe gebruikt u dit middel?</u> Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts. Ten minste 2 weken voordat u start met de behandeling met dit geneesmiddel doorloopt uw arts uw medisch dossier en geeft hij/zij u mogelijk een of meer vaccinaties. Als u niet ten minste 2 weken voordat u start met de behandeling met Aspaveli® kunt worden gevaccineerd, schrijft uw arts u antibiotica voor gedurende een periode van 2 weken nadat u bent gevaccineerd om het risico op infecties te verminderen.</p> <p><i>Dosis</i> De aanvankelijke aanbevolen dosering voor volwassenen met PNH is 1080 mg tweemaal per week als aanvulling op uw huidige dosis C5-remmer, zoals voorgeschreven gedurende 4 weken. U moet de dosis van tweemaal per week toedienen op dag 1 en dag 4 van elke behandelingsweek. Na 4 weken moet u stoppen met het innemen van uw C5-remmer. De dosis of het toedieningsinterval mag niet worden gewijzigd zonder uw arts te raadplegen. Het is mogelijk dat uw arts uw dosis aanpast tot 1080 mg elke derde dag (bijv. dag 1, dag 4, dag 7, dag 10, dag 13 enz.), als dat kan. Als u denkt dat u een dosis heeft overgeslagen, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.</p> <p><i>Wijze van gebruik en toedieningsweg</i> Aspaveli® is bedoeld om toe te dienen als een infuus onder de huid met een infuuspomp. Uw eerste doses van het geneesmiddel worden in een kliniek of behandelcentrum aan u toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Als de behandeling goed gaat, kan uw arts de mogelijkheid met u bespreken dat u het geneesmiddel thuis zelf toedient. Als dit kan, krijgt u of een zorgverlener training van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hoe het infuus moet worden gegeven.</p>

	<p>Infusiesnelheid (-snelheden) De gebruikelijke infusieduur is ongeveer 30 minuten als u 2 infusieplaatsen gebruikt of ongeveer 60 minuten als u 1 plaats gebruikt. Nadat dit geneesmiddel in de spuit is opgetrokken, moet de infusie onmiddellijk worden gestart (en binnen 2 uur na gereedmaken van de spuit worden voltooid).</p> <p>Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?</p> <ul style="list-style-type: none"> - U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. - U heeft een infectie die wordt veroorzaakt door een zogeheten ingekapselde bacterie. - U bent niet gevaccineerd tegen <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> en <i>Haemophilus influenzae</i>.
<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p>Inclusiecriteria</p> <ul style="list-style-type: none"> - De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie die loopt met Aspaveli® (pegcetacoplan) en/of een klinische studie die loopt in de beoogde indicatie van dit programma. - De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling of kan niet op bevredigende wijze worden behandeld met een alternatieve therapie die in België in de handel verkrijgbaar is EN terugbetaald wordt voor de betreffende aandoening, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege problemen met de werkzaamheid en/of de veiligheid. - Minstens 18 jaar oud. - Primaire diagnose van PNH bevestigd door hoog-sensitieve flowcytometrie. - Anemie, na behandeling met een C5-remmer gedurende ten minste 3 maanden. - Metingen bij inclusie in het programma: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Absoluut aantal reticulocyten > 1,0x bovengrens van normaal ▪ Body mass index ≤35,0 kg/m² ▪ Aantal bloedplaatjes >50.000/mm³ ▪ Absoluut aantal neutrofielen >500/mm³ - Vaccinatie tegen <i>Neisseria meningitides type A, C, W, Y en B</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> en <i>Haemophilus influenzae type B (Hib)</i>: <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Patiënten met bekende voorgeschiedenis van vaccinatie</i> Voordat patiënten met een bekende voorgeschiedenis van vaccinatie worden behandeld met Aspaveli® (pegcetacoplan), moet worden nagegaan dat de patiënten binnen 2 jaar voordat ze starten met Aspaveli® (pegcetacoplan) gevaccineerd zijn. ➤ <i>Patiënten zonder bekende voorgeschiedenis van vaccinatie</i> Voor patiënten zonder bekende voorgeschiedenis van vaccinatie moeten de vereiste vaccins ten minste 2 weken vóór toediening van de eerste dosis Aspaveli® (pegcetacoplan) worden toegediend. Als een onmiddellijke therapie met Aspaveli® (pegcetacoplan) geïndiceerd is,

	<p>moet het vereiste vaccin zo snel mogelijk worden toegediend en moeten de patiënten gedurende 2 weken met een profylactisch antibioticum worden behandeld.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij opname in dit programma en moeten ermee instemmen geschikte anticonceptiemethoden te gebruiken tijdens de duur van het programma. - Mannen moeten ermee instemmen om geschikte anticonceptiemethoden te gebruiken en om tijdens de duur van dit programma geen sperma te doneren. - Bereid en in staat zijn om geïnformeerde toestemming te geven. <p><u>Exclusiecriteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Actieve bacteriële infectie binnen 4 weken voorafgaand aan deelname aan het programma. - Erfelijke complement deficiëntie. - Overgevoeligheid voor pegcetacoplan of één van de hulpstoffen. - Zwangere vrouwen. - Vrouwen die momenteel borstvoeding geven.
Looptijd	<p>Op voorwaarde dat er een on vervulde medische behoefte bestaat, zal Aspaveli® (pegcetacoplan) gratis door Sobi worden verstrekt op individuele patiëntenbasis volgens de criteria die in dit programma zijn vermeld vanaf het opzetten van het programma tot :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de beslissing over de terugbetaling van Aspaveli® definitief is (positief of negatief), of - naar het klinisch oordeel van de behandelende arts, de patiënt niet langer baat heeft bij voortzetting van de behandeling, of - in het licht van nieuwe wetenschappelijke gegevens, wat zich het eerst voordoet. <p>Als het verzoek om terugbetaling wordt afgewezen, kan dit programma worden stopgezet. Sobi kan te allen tijde naar eigen goeddunken besluiten dit programma te beëindigen.</p> <p>Op het moment dat het programma eindigt, moeten patiënten die in het programma zijn opgenomen overschakelen op het in de handel verkrijgbare geneesmiddel (ongeacht de status van terugbetaling). Indien het geneesmiddel in België niet in de handel verkrijgbaar is, zal de aanvrager het geneesmiddel blijven verstrekken volgens de modaliteiten van het afgesloten programma.</p>
Distributievoorwaarden	<ul style="list-style-type: none"> - De behandelend arts controleert de lopende klinische studies die geschikt zouden kunnen zijn voor de patiënten en controleert de in- en exclusiecriteria van het programma. - De patiënt moet deelname aan dit programma accepteren en een ondertekende schriftelijke geïnformeerde toestemming aan de behandelend arts geven.

	<ul style="list-style-type: none"> - De gemotiveerde aanvraag voor een individuele patiëntenlevering van Aspaveli® (pegcetacoplan) door de behandelende arts (met inachtneming van de definitie van de onvervulde medische behoefte), zal naar de verantwoordelijke arts worden gestuurd (schriftelijk of via een elektronische weg naar michiel.brutsaert@sobi.com, cc benelux@sobi.com). De patiënt wordt door het ziekenhuis pseudo-geanonimiseerd en alleen geïdentificeerd aan de hand van zijn uniek ziekenhuisdossiernummer. - De verantwoordelijke arts controleert de inclusie/exclusie criteria en de motivatie van de behandelende arts om deze patiënt te includeren. In geval van een positief advies, zal de verantwoordelijke arts zijn akkoord sturen naar de verantwoordelijke van het programma die Aspaveli® (pegcetacoplan) ter beschikking zal stellen van de patiënt via de apotheker. - Sobi zal zo snel mogelijk, maar niet later dan 10 dagen na ontvangst van de aanvraag, antwoorden of de patiënt al dan niet aanvaard wordt in het programma. Indien de patiënt niet wordt aanvaard, zal de reden worden vermeld. - Indien de aanvraag wordt goedgekeurd, zorgt Sobi ervoor dat de medicatie binnen een extra 10 werkdagen wordt afgeleverd bij de aanvragende arts of de ziekenhuisapothek indien de arts hierom verzoekt. - Aan de volgende vereiste moet worden voldaan voordat het product wordt verstrekt: Indiening van schriftelijke bevestiging dat de patiënt is gevaccineerd tegen <i>N. meningitidis</i>, <i>S. pneumoniae</i> en <i>H. influenzae</i>, en/of profylactische behandeling met antibiotica heeft gehad in overeenstemming met de nationale vaccinatierichtlijnen.
Verantwoordelijke	<p>Swedish Orphan Biovitrum (Sobi)</p> <p><u>Verantwoordelijke voor het programma</u> Stéphane Vanhoudenhove Medical Director Sobi Belux Luchthaven Brussel Nationaal 1K 1900 Zaventem Tel: +32 (0) 2 880 61 19 GSM: +32 (0) 475 75 12 20 Email: stephane.vanhoudenhove@sobi.com</p> <p><u>Verantwoordelijke arts voor het programma</u> Dr. Michiel Brutsaert MSM Hematology Sobi Belux Luchthaven Brussel Nationaal 1K 1900 Zaventem Tel: +32 (0) 2 880 61 19 Email: michiel.brutsaert@sobi.com</p>

<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Als patiënten het programma verlaten, moeten ze alle ongebruikte of vervallen Aspaveli® (pegcetacoplan) medicatie terugbezorgen aan de behandelende arts.</p> <p>Alle ongebruikte of vervallen medicatie moet zo snel mogelijk nadat de patiënt het programma heeft verlaten aan Sobi worden terugbezorgd of in een daartoe geschikte instelling worden vernietigd.</p> <p>De medicatie die wordt geleverd voor een individuele aanvraag van een patiënt in het kader van dit programma kan alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>Hieronder volgt een lijst van verwachte bijwerkingen.</p> <p>De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met Aspaveli® (pegcetacoplan), waren injectieplaatsreacties. De meest gemelde ernstige bijwerkingen waren hemolyse (vaak) en trombocytopenie (vaak).</p> <p><u>Lijst met bijwerkingen in tabelvorm</u></p> <p><i>Tabel 1</i> geeft de bijwerkingen weer die zijn waargenomen in de klinische onderzoeken met pegcetacoplan bij patiënten met PNH. Bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse van MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) en volgens frequentie, met gebruikmaking van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven volgens afnemende ernst.</p> <p><u>Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen</u></p> <p><i>Hemolyse</i> Gevallen van hemolyse zijn gemeld bij 3 patiënten (vaak), waarbij 2 van de 3 patiënten de behandeling met Aspaveli® (pegcetacoplan) stopzetten.</p> <p><i>Immunogeniciteit</i> De incidentie van antistoffen tegen het geneesmiddel (<i>anti-drug antibody</i>, ADA) (geseroconverteerde ADA of ADA als gevolg van een booster van het pre-existente niveau) was laag en, indien aanwezig, had geen merkbare invloed op de farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD), de werkzaamheid of het veiligheidsprofiel van pegcetacoplan. In onderzoek APL2-302 (PEGASUS) tot week 16 ontwikkelden 2 van de 80 patiënten antistoffen tegen pegcetacoplanpeptide. Beide patiënten testten ook positief voor neutraliserende antistoffen (NAb). De NAb-reactie had geen</p>

klaarblijkelijke invloed op de PK en de klinische werkzaamheid. Twee van de 80 patiënten ontwikkelden antistoffen tegen pegcetacoplan; één als gevolg van seroconversie en één als gevolg van een booster van de behandeling die van tijdelijke aard was.

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse van MedDRA	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Sepsis Bovenste-luchtweginfectie Virale bovenste-luchtweginfectie Orale herpes
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Hemolyse Trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypercalciëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid Hoofdpijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Diarree Flatulentie Nausea
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Erytheem op de injectieplaats Verharding op de injectieplaats Pijn op de injectieplaats Pruritus op de injectieplaats Rash op de injectieplaats Zwelling op de injectieplaats
	Vaak	Injectieplaatsreactie Vermoeidheid Pyrexie