sanofi

Sarclisa® 20 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sarclisa 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Isatuximab.

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Isatuximab in 5 ml Konzentrat (100 mg/5 ml). Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Isatuximab in 25 ml Konzentrat (500 mg/25 ml).

Isatuximab ist ein monoklonaler Antikörper (mAk) vom Typ Immunglobulin G1 (IgG1), hergestellt in einer Säugetierzelllinie (Ovarzellen des chinesischen Hamsters, CHO).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung von Isatuximab enthält 1 mg Polysorbat 80.
Jede Durchstechflasche mit 25 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung von Isatuximab enthält 5 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Farblose bis leicht gelbliche Lösung, die praktisch frei von sichtbaren Partikeln ist (pH-Wert von 6,0; Osmolalität von 350 bis 400 mOsm/kg).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Isatuximab ist indiziert:
- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
- in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).
- in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Isatuximab sollte durch einen in der Behandlung maligner Erkrankungen erfahrenen Arzt verordnet werden. Intravenöses Isatuximab ist von medizinischem Fachpersonal anzuwenden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung muss verfügbar sein.

Prämedikation

Prävention von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
Um das Risiko und Ausmaß von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu verringern, sollten vor der Isatuximab-Infusion folgende Arzneimittel als Begleitmedikation angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4):

- 40 mg Dexamethason oral oder intravenös (oder 20 mg oral oder intravenös bei Patienten ≥ 75 Jahre): bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab und Pomalidomid.
  20 mg Dexamethason (intravenös an den Tagen der Infusion von Isatuximab und/oder Carfilzomib und oral an den anderen Tagen): bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab und Carfilzomib.
  20 mg Dexamethason (intravenös an den Tagen der Infusion von Isatuximab und oral an den anderen Tagen): bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab, Bortezomib und Lenalidomid.
- 10 mg Montelukast oral (oder Äquivalent), mindestens in Zyklus 1.
- 650 mg bis 1 000 mg Paracetamol oral (oder Äquivalent).
- H2-Antagonisten (50 mg Ranitidin intravenös oder Äquivalent [z. B. Cimetidin]) oder orale Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol, Esomeprazol).
- 25 mg bis 50 mg Diphenhydramin intravenös oder oral (oder Äquivalent [z. B. Cetirizin, Promethazin, Dexchlorpheniramin]). Zumindest während der ersten 4 Infusionen sollte die intravenöse Anwendung bevorzugt werden.

Die oben empfohlene Dosis Dexamethason (oral oder intravenös) entspricht der Gesamtdosis, die als Teil der Prämedikation und wichtiger Bestandteil des Behandlungsregimes als Einmalgabe vor der Infusion anzuwenden ist, und zwar vor der Anwendung von Isatuximab und Pomalidomid, Isatuximab und Carfilzomib oder Isatuximab, Bortezomib und Lenalidomid.

Die empfohlenen Arzneimittel zur Prämedikation sind 15–60 Minuten vor Beginn der Isatuximab-Infusion anzuwenden. Wenn bei Patienten nach den ersten 4 Anwendungen von Isatuximab keine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auftritt, kann der Bedarf einer weiteren Prämedikation überdacht werden.

Behandlung von Neutropenien

Die Anwendung koloniestimulierender Faktoren (z. B. G-CSF) ist zu erwägen, um das Risiko von Neutropenien zu minimieren. Tritt eine Neutropenie vom Grad 3 oder Grad 4 oder eine febrile Neutropenie und/oder neutropenische Infektion auf, ist die Anwendung von Isatuximab bis zur Erholung aufzuschieben oder zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.4).

Prävention von Infektionen

Eine antibakterielle und antivirale Prophylaxe (wie z. B. Herpes-zoster-Prophylaxe) gemäß den Therapieleitlinien sollte während der Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis Sarclisa 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) oder in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) oder in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd).

Patienten können die Behandlung mit intravenösem oder subkutanem Isatuximab beginnen. Patienten, die derzeit intravenöses Isatuximab erhalten, können jederzeit während ihrer Behandlung auf subkutanes Isatuximab umgestellt werden, sobald Zyklus 1 abgeschlossen ist.
Die Dosierungsschemata für intravenöses Isatuximab sind in den Tabellen 1, 2 und 3 aufgeführt:

Siehe Tabelle 1.

Jeder Behandlungszyklus besteht aus 28 Tagen. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität kommt.

Siehe Tabelle 2.

Von Zyklus 1 bis 4 besteht jeder Behandlungszyklus aus 42 Tagen und ab Zyklus 5 aus 28 Tagen. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis es zu einer Krankheits-

Tabelle 1: Dosierungsschema in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason

Zyklus	Dosierungsschema
Zyklus 1 (28-Tage-Zyklus)	10 mg/kg i. v. wöchentlich; Tag 1, 8, 15 und 22
Zyklus 2 und danach (28-Tage-Zyklen)	10 mg/kg i. v. alle 2 Wochen; Tag 1, 15

Tabelle 2: Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom (NDMM), die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet sind

Zyklus	Dosierungsschema
Zyklus 1 (42-Tage-Zyklus)	10 mg/kg i. v.; Tag 1, 8, 15, 22 und 29
Zyklus 2 bis 4 (42-Tage-Zyklen)	10 mg/kg i. v. alle 2 Wochen; Tag 1, 15 und 29
Zyklus 5 bis 17 (28-Tage-Zyklen)	10 mg/kg i. v. alle 2 Wochen; Tag 1 und 15
Zyklus 18 und danach (28-Tage-Zyklen)	10 mg/kg i. v. alle 4 Wochen; Tag 1

progression oder zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität kommt.

Siehe Tabelle 3.

Jeder Behandlungszyklus besteht aus 42 Tagen.

Versäumte Dosis

Das Anwendungsschema muss genau befolgt werden. Wird eine geplante Isatuximab-Dosis versäumt, müssen die Dosis möglichst bald verabreicht und das Behandlungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Dosisanpassungen

Eine Verringerung der Dosis von Isatuximab wird nicht empfohlen.

Anpassungen bei der Anwendung sind vorzunehmen, wenn Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei Patienten auftreten (siehe „Art der Anwendung" unten), bei einer Neutropenie vom Grad 3 oder 4, bei einer febrilen Neutropenie und/oder einer neutropenischen Infektion (siehe „Behandlung von Neutropenien" oben).

Für die anderen mit Isatuximab angewendeten Arzneimittel sind die entsprechenden aktuellen Fachinformationen zurate zu ziehen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] ≥ 60–< 90 ml/min/1,73 m^2) bis schwerer (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73 m^2), wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (Gesamtbilirubin > 1- bis 1,5-fache obere Grenze des Normwerts [*upper limit of normal*, ULN] oder Aspartataminotransferase [AST] > ULN). Wenngleich nur unzureichende Daten zu Patienten mit mittelschwerer (Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-fache ULN und jegliche AST) und schwerer (Gesamtbilirubin > 3-fache ULN und jegliche AST) Leberfunktionsstörung vorliegen (siehe Abschnitt 5.2), gibt es keine Hinweise, die auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei diesen Patienten hindeuten.

Tabelle 3: Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für Patienten mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind

Zyklus	Dosierungsschema
Induktionsbehandlung	
Zyklus 1 (42-Tage-Zyklus)	10 mg/kg i. v.; Tag 1, 8, 15, 22 und 29
Zyklus 2 bis 3 (42-Tage-Zyklen)	10 mg/kg i v. alle 2 Wochen; Tag 1, 15 und 29
Stopp für die Intensivierungsbehandlung (Hochdosis-Chemotherapie und ASZT), gefolgt von einer Erhaltungstherapie gemäß Behandlungsstandard	

Kinder und Jugendliche

Außerhalb der zugelassenen Indikationen wurde intravenöses Isatuximab bei Kindern im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie untersucht, die Wirksamkeit wurde jedoch nicht nachgewiesen. Zurzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 angegeben.

Art der Anwendung

Sarclisa 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Infusionsgeschwindigkeiten

Nach der Verdünnung ist die Isatuximab-Infusion mit der in der folgenden Tabelle 4 angegebenen Infusionsgeschwindigkeit intravenös anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1). Die schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit ist nur in Betracht zu ziehen, wenn keine Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Siehe Tabelle 4.

Anpassungen der Anwendung sind vorzunehmen, wenn Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei Patienten auftreten (siehe Abschnitt 4.4):

- Bei Patienten, bei denen eine Intervention erforderlich ist (mittelschwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 2), ist eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion zu erwägen und zusätzlich können symptombezogen Arzneimittel angewendet werden. Nach einer Verbesserung der Symptome auf Grad ≤ 1 (leicht) kann die Isatuximab-Infusion mit halber anfänglicher Infusionsgeschwindigkeit unter engmaschiger Überwachung und bei Bedarf mit unterstützender Behandlung wieder aufgenommen werden. Treten nach 30 Minuten keine erneuten Symptome auf, kann die Infusionsgeschwindigkeit auf die Anfangsgeschwindigkeit erhöht und anschließend wie in Tabelle 4 angegeben schrittweise erhöht werden.
- Wenn die Symptome nach Unterbrechung der Isatuximab-Infusion nicht schnell abklingen oder sich nicht auf Grad ≤ 1 verbessern, trotz geeigneter Arzneimittel anhalten oder sich verschlechtern, eine Krankenhauseinweisung erfordern oder lebensbedrohlich sind, muss Sarclisa dauerhaft abgesetzt werden; bei Bedarf ist eine zusätzliche unterstützende Behandlung anzuwenden.
- Bei Überempfindlichkeitsreaktionen oder bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad ≥ 3 ist die Behandlung mit Isatuximab dauerhaft abzusetzen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Bei 38,2 % der in der ICARIA-MM-Studie mit Isatuximab behandelten Patienten und bei 45,8 % der in der IKEMA-Studie mit Isa-Kd behandelten Patienten sowie bei 24,0 % der in der IMROZ-Studie mit Isa-VRd behandelten Patienten und bei 12,7 % der in der Induktionsphase der GMMG-HD7-Studie mit Isa-VRd behandelten Patienten wurden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, meistens leicht oder mittelschwer, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In ICARIA-MM traten alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion während der ersten Isatuximab-Infusion auf und bildeten sich bei 98 % der Infusionen am selben Tag zurück. Die häufigsten Symptome dieser Reaktionen waren Dyspnoe, Husten, Schüttelfrost und

Tabelle 4: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von Isatuximab

	Verdünnungsvolumen	Initiale Geschwindigkeit	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion bleibt aus	Steigerung der Geschwindigkeit	Maximale Geschwindigkeit
Erste Infusion	250 ml	25 ml/Stunde	Über 60 Minuten	Um 25 ml/Stunde alle 30 Minuten	150 ml/Stunde
Zweite Infusion	250 ml	50 ml/Stunde	Über 30 Minuten	Um 50 ml/Stunde für 30 Minuten, dann Erhöhung um 100 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Weitere Infusionen	250 ml	200 ml/Stunde	—	—	200 ml/Stunde

Übelkeit. Die häufigsten schweren Anzeichen und Symptome waren Hypertonie, Dyspnoe und Bronchospasmus. In IKEMA traten die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion in 99,2 % der Fälle am Tag der Infusion auf. Bei den mit Isa-Kd behandelten Patienten trat die Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion bei 94,4 % der hiervon betroffenen Patienten im ersten Behandlungszyklus auf. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bildeten sich zurück. Die häufigsten Symptome dieser Reaktionen waren Husten, Dyspnoe, nasale Kongestion, Erbrechen und Übelkeit. Die häufigsten schweren Anzeichen und Symptome waren Hypertonie und Dyspnoe. In IMROZ traten die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei allen Patienten am Tag der Infusion überwiegend während der ersten Isatuximab-Infusion auf und bildeten sich bei 97,3 % der Patienten am selben Tag zurück. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bildeten sich zurück. Die häufigsten Symptome dieser Reaktionen waren Dyspnoe und Schüttelfrost. Das häufigste schwere Anzeichen und Symptom war Hypertonie. In GMMG-HD7 traten während der Induktionsphase bei den mit Isa-VRd behandelten Patienten bei 88,1 % derjenigen, die eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion entwickelten, diese bei der ersten Infusion auf und bei 21,4 % bei den nachfolgenden Infusionen. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bildeten sich zurück (siehe Abschnitt 4.8).
Allerdings wurden auch schwerwiegende Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich schwerer anaphylaktischer Reaktionen, nach der Anwendung von Isatuximab beobachtet. Anaphylaktische Reaktionen mit tödlichem Ausgang wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Um das Risiko und Ausmaß von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu verringern, sind Patienten vor der Isatuximab-Infusion mit einer Prämedikation mit Montelukast (mindestens in Zyklus 1), Paracetamol, Diphenhydramin oder Äquivalent zu behandeln. Dexamethason ist sowohl als Teil der Prämedikation wie auch als Anti-Myelombehandlung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2). Während der gesamten Isatuximab-Infusion sind die Vitalzeichen regelmäßig zu überwachen. Bei Bedarf ist die Isatuximab-Infusion zu unterbrechen und geeignete medizinische und unterstützende Maßnahmen sind einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2). Falls die Symptome sich nach Unterbrechung der Isatuximab-Infusion nicht auf Grad ≤ 1 verbessern, trotz geeigneter Arzneimittel anhalten oder sich verschlechtern, eine Krankenhauseinweisung erfordern oder lebensbedrohlich sind, müssen Isatuximab dauerhaft abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Bei anaphylaktischer Reaktion oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion müssen Sarclisa dauerhaft abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Neutropenie

Bei mit Isa-Pd behandelten Patienten wurde eine Neutropenie bei 96,1 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 46,7 % der Patienten als Nebenwirkung[(1)] berichtet, wobei eine Neutropenie vom Grad 3 – 4 bei 84,9 % der Patienten als auffälliger Laborwert und bei 45,4 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde. Neutropenische Komplikationen wurden bei 30,3 % der Patienten beobachtet, darunter febrile Neutropenie bei 11,8 % und neutropenische Infektionen bei 25,0 % der Patienten. Bei mit Isa-Kd behandelten Patienten wurde eine Neutropenie bei 54,8 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 4,5 % der Patienten als Nebenwirkung[(1)] berichtet, wobei eine Neutropenie vom Grad 3 – 4 bei 19,2 % (Grad 3 bei 17,5 % und Grad 4 bei 1,7 %) der Patienten als auffälliger Laborwert und bei 4,0 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde. Neutropenische Komplikationen wurden bei 2,8 % der Patienten beobachtet, darunter febrile Neutropenie bei 1,1 % und neutropenische Infektionen bei 1,7 % der Patienten. Bei mit Isa-VRd behandelten Patienten in IMROZ wurde eine Neutropenie bei 87,5 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 30 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet, wobei eine Neutropenie vom Grad 3 – 4 bei 54,4 % der Patienten als auffälliger Laborwert (35,7 % mit Grad 3 und 18,6 % mit Grad 4) und bei 30 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde. Neutropenische Komplikationen wurden bei 12,5 % der Patienten beobachtet, darunter febrile Neutropenie bei 2,3 % und neutropenische Infektionen bei 10,6 % der Patienten. Bei mit Isa-VRd behandelten Patienten wurde während der Induktionsphase in GMMG-HD7 eine Neutropenie bei 30,9 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 16,1 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet, wobei eine Neutropenie vom Grad 3 – 4 bei 5,9 % der Patienten als auffälliger Laborwert (3,1 % mit Grad 3 und 2,8 % mit Grad 4) und bei 16,1 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).
Während der Behandlung ist das Blutbild regelmäßig zu kontrollieren. Patienten mit Neutropenie sind auf Anzeichen von Infektionen zu überwachen. Eine Verringerung der Dosis von Isatuximab wird nicht empfohlen. Das Aufschieben einer Isatuximab-Dosis und die Anwendung koloniestimulierender Faktoren (z. B. G-CSF) sind zu erwägen, um das Risiko von Neutropenien zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2).

(1) Hämatologische Laborwerte wurden nur als Nebenwirkungen bewertet, wenn sie zum Abbruch der Therapie und/oder einer Dosisanpassung führten und/oder ein Kriterium, um als schwerwiegend eingestuft zu werden, erfüllten.

Infektion

Infektionen, einschließlich Infektionen vom Grad ≥ 3, überwiegend Pneumonien, Infektionen der oberen Atemwege und Bronchitis, traten unter Isatuximab mit einer höheren Inzidenz auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die mit Isatuximab behandelt werden, sind engmaschig auf Anzeichen von Infektionen zu überwachen und eine geeignete Standardtherapie ist einzuleiten.
Eine antibakterielle und antivirale Prophylaxe (wie z. B. Herpes-zoster-Prophylaxe) gemäß den Therapieleitlinien sollten während der Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Sekundäre primäre Malignitäten

In ICARIA-MM wurden sekundäre primäre Malignitäten (*second primary malignancies,* SPMs) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 52,44 Monaten bei 10 Patienten (6,6 %), die mit Isa-Pd behandelt wurden, und bei 3 Patienten (2 %), die Pd erhielten, berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei 6 mit Isa-Pd und 3 mit Pd behandelten Patienten um Hautkrebs, bei 3 mit Isa-Pd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs (wobei ein Patient zusätzlich Hautkrebs hatte) und bei einem mit Isa-Pd behandelten Patienten um eine hämatologische bösartige Erkrankung (myelodysplastisches Syndrom) (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten setzten die Behandlung nach der Resektion des neuen Tumors fort, bis auf 2 mit Isa-Pd behandelte Patienten. Ein Patient entwickelte ein Melanom mit Metastasen und der andere Patient ein myelodysplastisches Syndrom. In der IKEMA-Studie wurden SPMs bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56,61 Monaten bei 18 Patienten (10,2 %), die mit Isa-Kd behandelt wurden, und bei 10 Patienten (8,2 %), die Kd erhielten, berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei 13 Patienten (7,3 %), die mit Isa-Kd behandelt wurden, und bei 4 Patienten (3,3 %), die mit Kd behandelt wurden, um Hautkrebs. Bei 7 (4,0 %) der mit Isa-Kd behandelten Patienten und 6 (4,9 %) der mit Kd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs und bei einem mit Kd behandelten Patienten (0,8 %) um eine hämatologische bösartige Erkrankung (akute myeloische Leukämie). Bei einem Patienten (0,6 %) im Isa-Kd-Arm war die Ätiologie des SPM unbekannt. Zwei Patienten (1,1 %) im Isa-Kd-Arm und ein Patient (0,8 %) im Kd-Arm wiesen sowohl Hautkrebs als auch andere solide Tumore als Hautkrebs auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Hautkrebs setzten die Behandlung nach der Resektion des Hautkrebses fort. Bei 3 (1,7 %) der mit Isa-Kd behandelten Patienten und 2 (1,6 %) der mit Kd behandelten Patienten wurden innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn andere solide Tumore als Hautkrebs diagnostiziert. In der IMROZ-Studie wurden SPMs bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 59,73 Monaten bei 42 Patienten (16,0 %), die mit Isa-VRd behandelt wurden (0,041 Ereignisse pro Patientenjahr), und bei 16 Patienten (8,8 %), die VRd erhielten (0,026 Ereignisse pro Patientenjahr), berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei 22 Patienten (8,4 %), die mit Isa-VRd behandelt wurden, und bei 7 Patienten (3,9 %), die mit VRd behandelt wurden, um Hautkrebs. Bei 17 (6,5 %) der mit Isa-VRd behandelten Patienten und 7 (3,9 %) der mit VRd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs. Bei 3 (1,1 %) mit Isa-VRd behandelten Patienten und 2 (1,1 %) Patienten, die VRd erhielten, handelte es sich um hämatologische bösartige Erkrankungen. Patienten mit Hautkrebs setzten die Behandlung nach der Resektion des Hautkrebses fort, bis auf jeweils einen Patienten in den beiden Behandlungsgruppen. SPMs mit Todesfolge wurden bei 6 Patienten (2,3 %),

die mit Isa-VRd behandelt wurden (neuroendokrines Hautkarzinom, malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Lunge, Kolorektalkarzinom und rektales Adenokarzinom), und bei 2 Patienten (1,1 %), die VRd erhielten (Metastasen im Peritoneum und Adenokarzinom des Kolons), berichtet. In der GMMG-HD7-Studie wurden während der Induktion, Intensivierung und Nachbeobachtung bei Patienten, die noch kein 2. Mal randomisiert wurden, SPMs bei 2 Patienten (0,6 %), die mit Isa-VRd behandelt wurden, und bei 4 Patienten (1,2 %), die VRd erhielten, berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei einem Patienten (0,3 %), der mit VRd behandelt wurde, um Hautkrebs. Bei einem (0,3 %) der mit Isa-VRd behandelten Patienten und 2 (0,6 %) der mit VRd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs. Bei einem (0,3 %) mit Isa-VRd behandelten Patienten und einem (0,3 %) Patienten, der VRd erhielt, handelte es sich um hämatologische bösartige Erkrankungen. Die Gesamtinzidenz von SPMs über alle mit Isatuximab behandelten Patienten beträgt 6,1 %. Ärzte sollen Patienten vor und während der Behandlung gemäß den IMWG(*International Myeloma Working Group*)-Leitlinien auf die Bildung von SPMs sorgfältig untersuchen und, falls indiziert, eine Behandlung einleiten.

Tumorlysesyndrom

Bei Patienten, die Isatuximab erhalten haben, wurde über Fälle von Tumorlysesyndrom (TLS) berichtet. Die Patienten sollen engmaschig überwacht und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Interferenz mit serologischen Untersuchungen (indirekter Antiglobulin-Test)

Isatuximab bindet an CD38 (*cluster of differentiation 38*), das sich auf Erythrozyten befindet. Dies kann zu einem falsch positiven indirekten Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test) führen. Diese Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test kann für mindestens 6 Monate nach der letzten Infusion von Isatuximab bestehen bleiben. Um mögliche Probleme bei Erythrozyten-Transfusionen zu vermeiden, sind bei mit Isatuximab behandelten Patienten vor der ersten Infusion die Blutgruppe zu bestimmen und ein Screening vorzunehmen. Eine Phänotypisierung kann vor Beginn der Behandlung mit Isatuximab gemäß den lokalen Standards in Erwägung gezogen werden. Wurde bereits mit der Behandlung mit Isatuximab begonnen, ist die Blutbank darüber zu informieren. Patienten sind auf das theoretische Risiko einer Hämolyse zu überwachen. Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh-kompatible Erythrozyten gemäß den Standards der lokalen Blutbanken gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Interferenz mit der Bestimmung des kompletten Ansprechens

Isatuximab ist ein monoklonaler IgG-Kappa-Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixationsassays (IFE) detektiert werden könnte. Diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen M-Proteins angewendet (siehe Abschnitt 4.5). Diese Interferenz kann die Genauigkeit beim Bestimmen des kompletten Ansprechens (*Complete Response,* CR) bei einigen Patienten mit IgG-Kappa-Myelomprotein beeinflussen. Diese Interferenz kann mindestens 6 Monate nach der letzten Gabe von Isatuximab anhalten. Zweiundzwanzig Patienten im Isa-Pd-Arm, die die VGPR (*Very Good Partial Response*, sehr gutes partielles Ansprechen)-Kriterien mit nur geringer positiver Immunfixation erfüllten, wurden auf Interferenz untersucht. Serumproben dieser Patienten wurden mittels Massenspektrometrie untersucht, um das Isatuximab-Signal vom Signal des Myelom-M-Proteins zu trennen. Von den 27 Patienten im Isa-Kd-Arm, bei denen eine mögliche Interferenz identifiziert und die mittels Massenspektrometrie auf dem Sensitivitätsniveau des Immunfixationstests (25 mg/dl) untersucht wurden, zeigten 15 der non-CR (*non-Complete Response*)-Patienten, laut unabhängigem Gremium (*Independent Response Committee*, ICR), kein nachweisbares residuales Myelom-M-Protein. Unter diesen 15 Patienten hatten 11 Patienten < 5 % Plasmazellen im Knochenmark. Dies deutet darauf hin, dass 11 (6,1 %) weitere der 179 mit Isa-Kd behandelten Patienten eine CR als bestes Ansprechen erzielt haben könnten, was eine mögliche CR-Rate von 45,8 % bedeuten würde (siehe Abschnitt 4.5).

Schulungsmaterialien

Alle Ärzte, die beabsichtigen, Isatuximab zu verschreiben, sowie medizinische Fachkräfte in Blutbanken/Transfusionszentren müssen sicherstellen, dass sie das für das Management des Risikos von Interferenzen bei serologischen Untersuchungen erstellte Schulungsmaterial für medizinische Fachkräfte erhalten haben und damit vertraut sind. Verschreibende Ärzte müssen den Patienten erklären, dass Isatuximab die Ergebnisse ihrer serologischen Untersuchungen für mindestens sechs Monate nach ihrer letzten Isatuximab-Dosis beeinträchtigen kann. Dies wird auch in der Patientenkarte erläutert, die verschreibende Ärzte den Patienten zum Zeitpunkt der ersten Isatuximab-Dosis aushändigen müssen. Die Patienten müssen angewiesen werden, die Karte während der Behandlung und für mindestens sechs Monate nach Behandlungsende bei sich zu tragen und sie ihrem Behandlungsteam zu zeigen.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten ≥ 85 Jahre vor (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 80 pro 1 ml Isatuximab-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, entsprechend 0,1 mg/kg Körpergewicht.
Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zwischen Isatuximab und den Wirkstoffen Pomalidomid, Carfilzomib, Bortezomib sowie Lenalidomid bestehen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Interferenz mit serologischen Untersuchungen

Da das CD38-Protein auf der Oberfläche von Erythrozyten exprimiert wird, kann Isatuximab, ein Anti-CD38-Antikörper, Auswirkungen haben auf serologische Tests in Blutbanken durch potenziell falsch positive Reaktionen bei indirekten Antiglobulin-Tests (indirekte Coombs-Tests), Antikörper-Detektions(Screening)-Tests, Panels zur Antikörper-Identifikation sowie Anti-Human-Globulin(AHG)-Kreuzproben bei mit Isatuximab behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Diese Interferenz kann mindestens 6 Monate nach der letzten Gabe von Isatuximab anhalten. Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz umfassen die Behandlung der Test-Erythrozyten mit Dithiothreitol (DTT), um die Bindung von Isatuximab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden.

Interferenz mit Serum-Protein-Elektrophorese und Immunfixationstests

Isatuximab kann durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixationsassays (IFE) detektiert werden, die zur Überwachung krankheitsbedingter monoklonaler Immunglobuline (M-Protein) angewendet werden, und könnte die Genauigkeit bei der Klassifikation des Ansprechens nach den Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4). Diese Interferenz kann mindestens 6 Monate nach der letzten Gabe von Isatuximab anhalten. Bei Patienten mit persistierendem, sehr gutem partiellen Ansprechen, bei denen eine Interferenz mit Isatuximab vermutet wird, ist die Anwendung eines validierten Isatuximab-spezifischen IFE-Assays (Sebia Hydrashift) in Erwägung zu ziehen, um Isatuximab von verbleibendem endogenem M-Protein im Patientenserum zu unterscheiden und somit die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens zu ermöglichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Isatuximab behandelt werden, müssen während der Behandlung und weitere 7 Monate nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Isatuximab bei Schwangeren vor. Mit Isatuximab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es ist bekannt, dass monoklonale Antikörper vom Typ Immunglobulin G1 nach dem ersten Trimester der Schwangerschaft die Plazenta passieren. Die Anwendung von Isatuximab bei Schwangeren wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Isatuximab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humane IgG in den ersten Tagen nach der

Geburt in die Muttermilch übergehen, die Konzentrationen kurz danach abnehmen. Ein Risiko für das gestillte Kind während dieser kurzen Phase nach der Geburt kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Für diesen konkreten Zeitraum muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Isatuximab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Anschließend könnte Isatuximab in der Stillzeit angewendet werden, falls klinisch erforderlich.

Fertilität

Es liegen keine Daten aus Mensch oder Tier vor, um potenzielle Auswirkungen von Isatuximab auf die Fertilität bei Männern und Frauen zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Isatuximab hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung/Fatigue und Schwindelgefühl wurden von Patienten berichtet, die Isatuximab anwendeten, was beim Führen eines Kraftfahrzeugs oder Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In ICARIA-MM sind die häufigsten Nebenwirkungen Neutropenie (46,7 %), Infusionsreaktionen (38,2 %), Pneumonie (30,9 %), Infektion der oberen Atemwege (28,3 %), Diarrhö (25,7 %) und Bronchitis (23,7 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 61,8 % der mit Isa-Pd behandelten Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Pneumonie (25,7 %) und febrile Neutropenie (6,6 %). Bei 7,2 % der mit Isa-Pd behandelten Patienten wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt. Nebenwirkungen mit Todesfolge während der Behandlung wurden für 7,9 % der mit Isa-Pd behandelten Patienten berichtet (Nebenwirkungen mit Todesfolge, die bei mehr als 1 % der Patienten auftraten, waren Pneumonie bei 1,3 % der Patienten und andere Infektionen bei 2,0 % der Patienten).

In IKEMA sind die häufigsten Nebenwirkungen Infusionsreaktionen (45,8 %), Hypertonie (36,7 %), Diarrhö (36,2 %), Infektionen der oberen Atemwege (36,2 %), Pneumonie (28,8 %), Ermüdung/Fatigue (28,2 %), Dyspnoe (27,7 %), Schlaflosigkeit (23,7 %), Bronchitis (22,6 %) und Rückenschmerzen (22,0 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 59,3 % der mit Isa-Kd behandelten Patienten auf. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung ist Pneumonie (21,5 %). Bei 8,5 % der mit Isa-Kd behandelten Patienten wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt. Nebenwirkungen mit Todesfolge während der Behandlung wurden für 3,4 % der mit Isa-Kd behandelten Patienten berichtet (Nebenwirkungen mit Todesfolge, die bei mehr als 1 % der Patienten auftraten, waren Pneumonie und Herzinsuffizienz bei jeweils 1,1 % der Patienten).

In IMROZ sind die häufigsten Nebenwirkungen Diarrhö (54,8 %), periphere sensorische Neuropathie (54,4 %), Pneumonie (39,9 %), Katarakt (38,0 %), Obstipation (35,7 %), Ermüdung/Fatigue (34,6 %), Infektionen der oberen Atemwege (34,2 %), periphere Ödeme (32,7 %), Neutropenie (30,0 % als Nebenwirkung), Infusionsreaktionen (23,6 %), Schlaflosigkeit (22,4 %), Covid-19 (22,4 %), Rückenschmerzen (22,1 %), Bronchitis (22,1 %) und Asthenie (21,7 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 70,7 % der mit Isa-VRd behandelten Patienten auf. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war Pneumonie (29,7 %, einschließlich Covid-19-Lungenentzündung). Nebenwirkungen mit Todesfolge während der Behandlung (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, *treatment emerging adverse events* [TEAEs] vom Grad 5) wurden bei 11 % der mit Isa-VRd behandelten Patienten berichtet, einschließlich infektiöser TEAEs vom Grad 5 bei 6,5 % der Patienten. Bei 22,8 % der mit Isa-VRd behandelten Patienten wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt.

In GMMG-HD7 sind während der Induktionsphase die häufigsten Nebenwirkungen Polyneuropathie (18,8 %), Neutropenie (16,1 %) und Infusionsreaktionen (12,4 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 35,2 % der mit Isa-VRd behandelten Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Pneumonie (3,6 %), Fieber (3,3 %) und Diarrhö (2,1 %). Nebenwirkungen mit Todesfolge während der Behandlung (TEAEs vom Grad 5) wurden bei 1,2 % der mit Isa-VRd behandelten Patienten berichtet (aufgrund von Covid-19, Grippepneumonie, septischem Schock und intrakranieller Blutung, jeweils bei 0,3 % der Patienten berichtet). Bei 3 % der mit Isa-VRd behandelten Patienten wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden anhand der NCI *Common Toxicity Criteria* sowie den COSTART- und MedDRA-Begriffen beschrieben. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1) und nach der Markteinführung berichtet.

Siehe Tabelle 5 unten, Tabelle 6 auf Seite 6 und Tabellen 7 und 8 auf Seite 7.

Tabelle 5: Nebenwirkungen, berichtet bei Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason behandelt wurden

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (n = 244)	
			Alle Grade	Grad ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie[a b]	Sehr häufig	34,8 %	27,9 %
	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig	40,2 %	3,3 %
	Bronchitis	Sehr häufig	20,9 %	3,7 %
	Herpes zoster	Häufig	2,5 %	0,4 %
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)[c]	Hautkrebs	Häufig	4,9 %	1,6 %
	solider Tumor (Nicht-Hautkrebs)	Häufig	2,9 %	1,6 %
	hämatologische bösartige Erkrankung	Gelegentlich	0,4 %	0,4 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig	52,5 %	51,6 %
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	12,7 %	11,9 %
	febrile Neutropenie	Häufig	7,4 %	7,4 %
	Anämie	Häufig	6,1 %	4,5 %
	Lymphopenie	Nicht bekannt	_	_
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion[d]	Gelegentlich	0,3 %	0,3 %

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (n = 244)	
			Alle Grade	Grad ≥ 3
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	Sehr häufig	11,5 %	1,2 %
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern	Häufig	5,7 %	2,5 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Sehr häufig	25,8 %	5,7 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	34,0 %	2,5 %
	Übelkeit	Sehr häufig	22,1 %	0 %
	Erbrechen	Sehr häufig	14,8 %	0,8 %
Untersuchungen	Gewichtsabnahme	Häufig	4,9 %	0 %
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsreaktionen[b]	Sehr häufig	39,3 %	2,0 %

[a] Der Begriff Pneumonie ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: atypische Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, Pneumonie, Haemophilus-Pneumonie, Grippepneumonie, Pneumokokken-Pneumonie, Streptokokken-Pneumonie, virale Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Haemophilus-Infektion, Lungenentzündung, Pilzpneumonie und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie.
[b] Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen".
[c] Basierend auf berichteten sekundären primären Malignitäten während des Behandlungszeitraums der Studie und während des Zeitraums nach der Behandlung.
[d] Basierend auf Erfahrungen nach der Markteinführung wurden anaphylaktische Reaktionen einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet.

Tabelle 6[a]: Nebenwirkungen, berichtet bei Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason behandelt wurden

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (n = 177)	
			Alle Grade	Grad ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie[b, c]	Sehr häufig	28,8 %	20,9 %
	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig	36,2 %	3,4 %
	Bronchitis	Sehr häufig	22,6 %	2,3 %
	Herpes zoster	Häufig	2,3 %	0,6 %
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)[d]	Hautkrebs	Häufig	7,3 %	1,7 %
	solide Tumore (Nicht-Hautkrebs)	Häufig	4,0 %	3,4 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Häufig	5,1 %	4,5 %
	Neutropenie	Häufig	4,5 %	4,0 %
	Thrombozytopenie	Häufig	2,8 %	2,3 %
	Lymphopenie	Nicht bekannt	_	_
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion[e]	Gelegentlich	0,3 %	0,3 %
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Sehr häufig	36,7 %	20,3 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Sehr häufig	27,7 %	5,1 %
	Husten	Sehr häufig	19,8 %	0 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	36,2 %	2,8 %
	Erbrechen	Sehr häufig	15,3 %	1,1 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung/Fatigue	Sehr häufig	28,2 %	3,4 %
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion[c]	Sehr häufig	45,8 %	0,6 %

[a] Zeitpunkt des Datenschnitts: 07. Februar 2020. Mediane Nachbeobachtungszeit: 20,73 Monate.
[b] Der Begriff Pneumonie ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: atypische Pneumonie, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Pneumonie, Grippepneumonie, Legionellen-Pneumonie, Streptokokken-Pneumonie, virale Pneumonie und pulmonale Sepsis.
[c] Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen".
[d] Zeitpunkt des Datenschnitts: 07. Februar 2023. Mediane Nachbeobachtungszeit: 56,61 Monate. Basierend auf berichteten sekundären primären Malignitäten während des Behandlungszeitraums der Studie und während des Zeitraums nach der Behandlung.
[e] Basierend auf Erfahrungen nach der Markteinführung wurden anaphylaktische Reaktionen einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet.

Tabelle 7: Nebenwirkungen, berichtet bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die nicht für eine Transplantation geeignet sind und mit Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (n = 336)	
			Alle Grade	Grad ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie[a]	Sehr häufig	34,2 %	24,1 %
	Bronchitis	Sehr häufig	22,6 %	3,0 %
	Covid-19	Sehr häufig	19,9 %	1,2 %
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Hautkrebs	Häufig	8,0 %	2,7 %
	solide Tumore (Nicht-Hautkrebs)	Häufig	5,7 %	3,6 %
	hämatologische bösartige Erkrankung	Gelegentlich	0,9 %	0,3 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig	28,0 %	27,1 %
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	13,4 %	10,7 %
	Anämie	Häufig	6,3 %	2,7 %
	Lymphopenie	Nicht bekannt	_	_
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion[b]	Gelegentlich	0,3 %	0,3 %
Augenerkrankungen	Katarakt	Sehr häufig	36,0 %	13,1 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	56,8 %	8,3 %
	Erbrechen	Häufig	9,5 %	0,3 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung/Fatigue	Sehr häufig	32,7 %	6,5 %
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Sehr häufig	27,4 %	0,6 %

[a] Der Begriff Pneumonie ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: atypische Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, Covid-19-Lungenentzündung, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Haemophilus-Pneumonie, Grippepneumonie, Klebsiellen-Pneumonie, Legionellen-Pneumonie, Pneumokokken-Pneumonie, Pseudomonas-Pneumonie, Pneumonie durch Respiratorisches Synzytial-Virus, virale Pneumonie, pulmonale Sepsis und Tuberkulose.

[b] Basierend auf Erfahrungen nach der Markteinführung wurden anaphylaktische Reaktionen einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet.

MedDRA 26.0.

Tabelle 8: Nebenwirkungen, berichtet während der Induktionsphase bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine Transplantation geeignet sind und mit Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (n = 330)	
			Alle Grade	Grad ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie[a b]	Häufig	5,5 %	4,8 %
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	solide Tumore (Nicht-Hautkrebs)	Gelegentlich	0,3 %	0,3 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig	16,1 %	16,1 %
	Anämie	Häufig	3,6 %	3,6 %
	Thrombozytopenie	Häufig	4,5 %	4,5 %
	Lymphopenie	Häufig	3,3 %	3,3 %
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion[c]	Gelegentlich	0,3 %	0,3 %
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Neutrophilenzahl erniedrigt	Häufig	7,3 %	7,3 %
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion[b]	Sehr häufig	12,7 %	0,9 %

[a] Der Begriff Pneumonie ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: Pneumonie, Grippepneumonie, atypische Pneumonie, Pilzpneumonie.

[b] Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen"

[c] Basierend auf Erfahrungen nach der Markteinführung wurden anaphylaktische Reaktionen einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

In ICARIA-MM wurden bei 58 der mit Isatuximab behandelten Patienten (38,2 %) Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion berichtet. Bei allen Patienten, bei denen Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftraten, traten diese während der 1. Isatuximab-Infusion auf. Bei 3 Patienten (2,0 %) traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auch bei der 2. Infusion und bei 2 Patienten (1,3 %) bei ihrer 4. Infusion auf. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 1 wurden bei 3,9 %, Grad 2 bei 31,6 %, Grad 3 bei 1,3 % und Grad 4 bei 1,3 % der Patienten berichtet. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion klangen wieder ab und bildeten sich bei 98 % der Infusionen am selben Tag zurück. Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 3 oder 4 waren unter anderem Dyspnoe, Hypertonie und Bronchospasmus. Die Inzidenz von unterbrochenen Infusionen aufgrund von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion betrug 28,9 %. Der me-

diane Zeitraum bis zur Unterbrechung der Infusion betrug 55 Minuten.
Ein Abbruch der Behandlung aufgrund einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion wurde bei 2,6 % der Patienten im Isa-Pd-Arm berichtet.
In IKEMA wurden bei 81 der mit Isa-Kd behandelten Patienten (45,8 %) Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion berichtet. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 1 wurden bei 13,6 %, Grad 2 bei 31,6 % und Grad 3 bei 0,6 % der mit Isa-Kd behandelten Patienten berichtet. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion klangen wieder ab und bildeten sich in 73,8 % der Fälle bei Isa-Kd-Patienten am selben Tag und bei 2,5 % der Fälle bei Isa-Kd-Patienten in mehr als 2 Tagen zurück. Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 3 beinhalteten Dyspnoe und Hypertonie. Die Inzidenz für Patienten, bei denen die Isatuximab-Infusion aufgrund von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion unterbrochen wurde, betrug 29,9 %. Der mediane Zeitraum bis zur Unterbrechung der Isatuximab-Infusion betrug 63 Minuten. Die Behandlung mit Isatuximab wurde bei 0,6 % der Patienten aufgrund von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion abgesetzt.
In IMROZ wurden bei 63 der mit Isa-VRd behandelten Patienten (24,0 %) Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion berichtet. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 1 wurden bei 1,9 %, Grad 2 bei 21,3 %, Grad 3 bei 0,4 % und Grad 4 bei 0,4 % der mit Isa-VRd behandelten Patienten berichtet. Die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion traten bei allen Patienten am Tag der Infusion überwiegend während der ersten Isatuximab-Infusion auf und bildeten sich bei 97,3 % der Patienten am selben Tag zurück. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bildeten sich zurück. Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 3 oder 4 waren Hypertonie, Bronchospasmus und Hypoxie. Die Inzidenz für Patienten, bei denen die Isatuximab-Infusion aufgrund von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion unterbrochen wurde, betrug 20,9 %. Der mediane Zeitraum bis zur Unterbrechung der Isatuximab-Infusion betrug 66,0 Minuten. Die Behandlung mit Isatuximab wurde bei 0,8 % der Patienten aufgrund von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion abgesetzt.
In GMMG-HD7 wurden während der Induktionsphase bei 42 der mit Isa-VRd behandelten Patienten (12,7 %) Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion berichtet. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 1 wurden in der Studie nicht erfasst. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 2 wurden bei 11,8 %, vom Grad 3 bei 0,6 % und vom Grad 4 bei 0,3 % der mit Isa-VRd behandelten Patienten berichtet. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bildeten sich zurück. Die Inzidenz für Patienten, bei denen die Isatuximab-Infusion aufgrund von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion unterbrochen wurde, betrug 7,6 %. Die Behandlung mit Isatuximab wurde bei 0,3 % der Patienten aufgrund von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion abgesetzt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Infektionen

In ICARIA-MM betrug die Inzidenz für Infektionen vom Grad 3 oder höher 42,8 %. Pneumonie war die am häufigsten berichtete schwere Infektion mit einem Schweregrad 3 bei 21,7 % der Patienten im Isa-Pd-Arm im Vergleich zu 16,1 % im Pd-Arm und vom Grad 4 bei 3,3 % der Patienten im Isa-Pd-Arm im Vergleich zu 2,7 % im Pd-Arm. Ein Abbruch der Behandlung aufgrund einer Infektion wurde bei 2,6 % der Patienten im Isa-Pd-Arm berichtet im Vergleich zu 5,4 % im Pd-Arm. Infektionen mit Todesfolge wurden bei 3,3 % der Patienten im Isa-Pd-Arm berichtet im Vergleich zu 4,0 % im Pd-Arm.
In IKEMA betrug die Inzidenz für Infektionen vom Grad 3 oder höher 38,4 %. Pneumonie war die am häufigsten berichtete schwere Infektion mit einem Schweregrad 3 bei 15,8 % der Patienten im Isa-Kd-Arm im Vergleich zu 10,7 % im Kd-Arm und vom Grad 4 bei 3,4 % der Patienten im Isa-Kd-Arm im Vergleich zu 2,5 % im Kd-Arm. Ein Abbruch der Behandlung aufgrund einer Infektion wurde bei 2,8 % der Patienten im Isa-Kd-Arm berichtet im Vergleich zu 4,9 % im Kd-Arm. Infektionen mit Todesfolge wurden bei 2,3 % der Patienten im Isa-Kd-Arm berichtet im Vergleich zu 0,8 % im Kd-Arm.
In IMROZ betrug die Inzidenz für Infektionen vom Grad 3 oder höher 44,9 % im Isa-VRd-Arm und 38,1 % im VRd-Arm. Pneumonie war die am häufigsten berichtete schwere Infektion mit einem Schweregrad 3 bei 25,1 % der Patienten im Isa-VRd-Arm im Vergleich zu 15,5 % im VRd-Arm. Eine Pneumonie vom Grad 4 trat bei 2,3 % der Patienten im Isa-VRd-Arm im Vergleich zu 3,9 % im VRd-Arm auf. Eine Pneumonie vom Grad 5 auf Basis des bevorzugten Begriffs trat bei 1,5 % der Patienten im Isa-VRd-Arm und bei 1,1 % der Patienten im VRd-Arm auf. Ein Abbruch der Behandlung aufgrund einer Infektion wurde bei 8,4 % der Patienten im Isa-VRd-Arm berichtet im Vergleich zu 9,4 % im VRd-Arm. Infektionen mit Todesfolge wurden bei 6,5 % der Patienten im Isa-VRd-Arm berichtet im Vergleich zu 4,4 % im VRd-Arm. In GMMG-HD7 betrug während der Induktionsphase die Inzidenz für Infektionen vom Grad 3 oder höher 13 % im Isa-VRd-Arm und 10,1 % im VRd-Arm. Pneumonie war die am häufigsten berichtete schwere Infektion mit einem Schweregrad ≥ 3 bei 3,9 % der Patienten im Isa-VRd-Arm im Vergleich zu 2,1 % im VRd-Arm. Ein Abbruch der Behandlung aufgrund einer Infektion wurde bei 0,3 % der Patienten im Isa-VRd-Arm berichtet im Vergleich zu 0,9 % im VRd-Arm (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien zum rezidivierten und refraktären Multiplen Myelom wurde bei 2,0 % der Patienten über Herpes zoster berichtet. In ICARIA-MM betrug die Inzidenz für Herpes zoster 4,6 % im Isa-Pd-Arm im Vergleich zu 0,7 % im Pd-Arm, und in IKEMA betrug die Inzidenz 2,3 % im Isa-Kd-Arm im Vergleich zu 1,6 % im Kd-Arm. In klinischen Studien zum neu diagnostizierten Multiplen Myelom wurde bei 3,3 % der Patienten über Herpes zoster berichtet. In IMROZ betrug die Inzidenz für Herpes zoster 5,7 % im Isa-VRd-Arm im Vergleich zu 5,5 % im VRd-Arm. In GMMG-HD7 betrug während der Induktionsphase die Inzidenz für Herpes zoster 0,9 % im Isa-VRd-Arm im Vergleich zu 0,3 % im VRd-Arm.

Herzinsuffizienz

In IKEMA wurde Herzinsuffizienz (einschließlich Herzinsuffizienz, dekompensierte Herzinsuffizienz, akute Herzinsuffizienz, chronische Herzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz und Lungenödem) bei 7,3 % der Patienten im Isa-Kd-Arm (4,0 % vom Grad ≥ 3) und bei 6,6 % der Patienten im Kd-Arm (4,1 % vom Grad ≥ 3) berichtet. Schwerwiegende Herzinsuffizienz wurde bei 4,0 % der Patienten im Isa-Kd-Arm und bei 3,3 % der Patienten im Kd-Arm beobachtet. Herzinsuffizienz mit Todesfolge unter der Behandlung wurde bei 1,1 % der Patienten im Isa-Kd-Arm berichtet, während kein Ereignis im Kd-Arm berichtet wurde (siehe die aktuelle Fachinformation für Carfilzomib).

Hämatologische Laborwerte

Siehe Tabelle 9 und Tabellen 10, 11 und 12 auf Seite 9.

Ältere Patienten

In der Gesamtpopulation der Teilnehmer an klinischen Studien mit Isatuximab waren 42,7 % (763 Patienten) weniger als 65 Jahre, 43,2 % (772 Patienten) 65 – 74 Jahre und 14,1 % (252 Patienten) mindestens 75 Jahre alt. Zwischen älteren und jüngeren Patienten wurden Unterschiede im Sicherheitsprofil beobachtet. TEAEs vom Grad ≥ 3 wurden bei 64,7 % der Patienten unter 65 Jahre, bei 79,7 % der Patienten im Alter von 65 – 74 Jahren und bei 76,6 % der Pa-

Tabelle 9: Auffällige hämatologische Laborwerte bei Patienten, die Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erhielten im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason (ICARIA-MM)

Laborparameter	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (n = 152)			Pomalidomid + Dexamethason (n = 147)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Anämie	99,3 %	31,6 %	0 %	98,6 %	27,9 %	0 %
Neutropenie	96,1 %	24,3 %	60,5 %	93,2 %	38,8 %	31,3 %
Lymphopenie	92,1 %	42,1 %	12,5 %	93,2 %	35,4 %	8,2 %
Thrombozytopenie	83,6 %	14,5 %	16,4 %	80,3 %	9,5 %	15,0 %

Der verwendete Nenner für die prozentuale Berechnung ist die Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Bewertung der Laboruntersuchung während des jeweiligen Beobachtungszeitraums.

Tabelle 10: Auffällige hämatologische Laborwerte bei Patienten, die Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason erhielten im Vergleich zu Carfilzomib und Dexamethason (IKEMA)

Laborparameter	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason (n = 177)			Carfilzomib + Dexamethason (n = 122)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Anämie	99,4 %	22,0 %	0 %	99,2 %	19,7 %	0 %
Neutropenie	54,8 %	17,5 %	1,7 %	43,4 %	6,6 %	0,8 %
Lymphopenie	94,4 %	52,0 %	16,9 %	95,1 %	43,4 %	13,9 %
Thrombozytopenie	94,4 %	18,6 %	11,3 %	87,7 %	15,6 %	8,2 %

Der verwendete Nenner für die prozentuale Berechnung ist die Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Bewertung der Laboruntersuchung während des jeweiligen Beobachtungszeitraums.

Tabelle 11: Auffällige hämatologische Laborwerte bei Patienten, die Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason erhielten im Vergleich zu Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (IMROZ und TCD13983)

Laborparameter	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (n = 336)			Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (n = 181)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Anämie	99,1 %	15,8 %	0 %	97,8 %	16,0 %	0 %
Lymphopenie	96,1 %	45,5 %	18,5 %	92,3 %	37,6 %	15,5 %
Thrombozytopenie	94,6 %	16,7 %	14,6 %	84,5 %	19,3 %	8,3 %
Neutropenie	86,9 %	35,4 %	17,3 %	80,1 %	28,2 %	8,8 %

Der verwendete Nenner für die prozentuale Berechnung ist die Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Bewertung der Laboruntersuchung während des jeweiligen Beobachtungszeitraums.
CTCAE-Version: 4.03.

Tabelle 12: Auffällige hämatologische Laborwerte bei Patienten, die während der Induktionsphase Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason erhielten im Vergleich zu Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (GMMG-HD7)

Laborparameter	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (n = 330)			Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (n = 328)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Anämie	80,0 %	1,6 %	0 %	79,7 %	0,9 %	0 %
Neutropenie	30,9 %	3,1 %	2,8 %	22,9 %	2,5 %	1,9 %
Lymphopenie	54,4 %	15,6 %	2,2 %	67,4 %	18,7 %	5,1 %
Thrombozytopenie	21,6 %	0,6 %	0,9 %	20,3 %	0,3 %	0 %

Der verwendete Nenner für die prozentuale Berechnung ist die Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Bewertung der Laboruntersuchung während des jeweiligen Beobachtungszeitraums.

tienten ab 75 Jahren berichtet. TEAEs vom Grad 5 wurden bei 5,6 % der Patienten unter 65 Jahre, bei 7,5 % der Patienten im Alter von 65 – 74 Jahren und bei 12,3 % der Patienten ab 75 Jahren berichtet. Schwerwiegende TEAEs wurden bei 46,7 % der Patienten unter 65 Jahre, bei 59,3 % der Patienten im Alter von 65 – 74 Jahren und bei 61,1 % der Patienten ab 75 Jahren berichtet. TEAEs, die zu einem endgültigen Abbruch der Behandlung führten, wurden bei 6,4 % der Patienten unter 65 Jahre, bei 14,4 % der Patienten im Alter von 65 – 74 Jahren und bei 15,9 % der Patienten ab 75 Jahren berichtet.

In der IMROZ-Studie wurden keine TEAEs vom Grad 5 bei Patienten unter 65 Jahren berichtet, sie wurden bei 10,7 % der Patienten zwischen 65 – 74 Jahren und bei 13,2 % der Patienten ab 75 Jahren berichtet. In die GMMG-HD7-Studie wurden nur Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren eingeschlossen. Während der Induktionsphase wurden TEAEs vom Grad ≥ 3 bei 59,7 % der Patienten unter 65 Jahren und bei 77,8 % der Patienten ab 65 Jahren berichtet. TEAEs, die zu einem endgültigen Abbruch der Behandlung führten, wurden bei 1,6 % der Patienten unter 65 Jahre und bei 8,3 % der Patienten ab 65 Jahren berichtet. TEAEs vom Grad 5 wurden bei 0,8 % der Patienten unter 65 Jahren und bei 2,8 % der Patienten ab 65 Jahren berichtet.

Immunogenität

In 9 klinischen Studien (n = 1023) zum rezidivierten oder refraktären Multiplen Myelom (RRMM) mit Isatuximab als Monotherapie und in Kombinationstherapien, einschließlich ICARIA-MM und IKEMA, betrug die Inzidenz von auf die Behandlung zurückzuführenden Anti-Wirkstoff-Antikörpern (*antidrug antibodies*, ADA) < 2 %. Auswirkungen der ADA auf die Pharmakokinetik, Sicherheit oder Wirksamkeit von Isatuximab wurden nicht beobachtet. In 3 klinischen Studien (n = 383) zum neu diagnostizierten Multiplen Myelom (NDMM) mit Isatuximab in Kombinationstherapie mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason, einschließlich IMROZ und GMMG-HD7, reichte die Inzidenz für ADA von 9,1 % bis 21,6 %. In IMROZ und GMMG-HD7 waren 60 % (15 von 25) bzw. 50 % (4 von 8) der behandlungsinduzierten ADA neutralisierend. Beim NDMM wurde bei ADA-positiven Patienten ein Trend zu einer geringeren Exposition beobachtet. Es wurde kein Einfluss von ADA auf die Wirksamkeit von Isatuximab beobachtet. Aufgrund der kleinen Subgruppe von ADA-positiven Patienten können keine Schlussfolgerungen zur Sicherheit gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

In einer einarmigen Phase-II-Studie, die mit 67 pädiatrischen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie oder akuter myeloischer Leukämie durchgeführt wurde, wurden alle hinsichtlich der Sicherheit auswertbaren therapiebedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) vom Grad ≥ 3 bei 79,1 % der Patienten berichtet. Die häufigsten TEAEs vom Grad ≥ 3, die bei > 10 % der Patienten auftraten, umfassten febrile Neutropenie (41,8 %), septischen Schock (11,9 %) und Stomatitis (10,4 %). Die Zugabe von Isatuximab zu Standardchemotherapien veränderte nicht das erwartete Sicherheitsprofil, das bei Standardchemotherapien in dieser pädiatrischen Population beobachtet wurde, und entsprach dem Sicherheitsprofil von Isatuximab bei Erwachsenen mit Multiplem Myelom in den Studien ICARIA-MM und IKEMA (siehe Abschnitt 4.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
D-63225 Langen
Tel: +49 (0) 6103 77 0
Fax: +49 (0) 6103 77 1234
Website: http://www.pei.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Erfahrungen aus klinischen Studien zu Überdosierungen von Isatuximab liegen nicht vor. In klinischen Studien wurden Dosen von Isatuximab von bis zu 20 mg/kg intravenös angewendet.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Isatuximab. Im Falle einer Überdosierung sind Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend alle geeigneten Maßnahmen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FC02.

Wirkmechanismus

Isatuximab ist ein monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1, der an ein spezifisches extrazelluläres Epitop des CD38-Rezeptors bindet. CD38 ist ein auf Zellen des Multiplen Myeloms stark exprimiertes transmembranes Glykoprotein.

In vitro wirkt Isatuximab mittels IgG-Fc-abhängiger Mechanismen, darunter antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC), antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP) und komplementabhängige Zytotoxizität (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC). Darüber hinaus kann Isatuximab auch den Tod von Tumorzellen durch Einleiten der Apoptose über einen Fc-unabhängigen Mechanismus auslösen.

In vitro blockiert Isatuximab die enzymatische Aktivität von CD38, welches die Synthese und Hydrolyse der zyklischen ADP-Ribose (cADPR), einem Calcium-mobilisierenden Stoff, katalysiert. Isatuximab hemmt die cADPR-Produktion aus extrazellulärem Nicotinamidadenindinukleotid (NAD) in Zellen des Multiplen Myeloms.

In vitro kann Isatuximab in Abwesenheit von CD38-positiven Tumor-Zielzellen NK-Zellen aktivieren.
In vivo wurde im peripheren Blut von Patienten, die Isatuximab als Monotherapie erhielten, eine Abnahme der absoluten Anzahl von $CD16^+$ und $CD56^+$ NK-Zellen, $CD19^+$ B-Zellen, $CD4^+$ T-Zellen und T_{REG} ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD25^+$, $CD127^-$) beobachtet.

Bei Patienten mit Multiplem Myelom löste die Isatuximab-Monotherapie eine klonale Expansion des T-Zell-Rezeptor-Repertoires aus, was auf eine adaptive Immunantwort hindeutet.

Die Kombination aus Isatuximab und Pomalidomid verstärkt *in vitro* die Zelllyse von CD38-exprimierenden Zellen des Multiplen Myeloms durch Effektorzellen (*antibody dependent cell mediated cytotoxicity*, ADCC) sowie durch direkte Elimination von Tumorzellen im Vergleich zu Isatuximab allein. *In-vivo*-Experimente an einem humanen Xenograft-Modell mit Zellen des Multiplen Myeloms in Mäusen zeigten, dass die Kombination aus Isatuximab und Pomalidomid zu einer verstärkten Antitumoraktivität führt im Vergleich zur Aktivität von Isatuximab oder Pomalidomid allein.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

ICARIA-MM (EFC14335)
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wurden in ICARIA-MM (EFC14335), einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, offenen, 2-armigen Phase-III-Studie bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom untersucht. Die Patienten hatten mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten, einschließlich Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), und zeigten eine Krankheitsprogression unter der vorangegangenen Therapie oder bis Tag 60 danach. Patienten mit primär refraktärer Erkrankung wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 307 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd, 154 Patienten) oder Pomalidomid und Dexamethason (Pd, 153 Patienten) zu erhalten. In beiden Gruppen wurde die Behandlung in Zyklen von jeweils 28 Tagen durchgeführt, bis es zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität kam. 10 mg/kg Isatuximab wurden im ersten Zyklus jede Woche, danach alle zwei Wochen als i. v. Infusion angewendet. 4 mg Pomalidomid wurden in jedem 28-tägigen Zyklus oral einmal täglich von Tag 1 bis Tag 21 eingenommen. Dexamethason (oral/intravenös) 40 mg (20 mg bei Patienten ≥ 75 Jahre) wurde in jedem 28-tägigen Zyklus an den Tagen 1, 8, 15 und 22 angewendet.

Insgesamt waren zu Studienbeginn Demografie und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, mit nur wenigen Unterschieden. Das mediane Patientenalter betrug 67 Jahre (Bereich: 36 – 86), 19,9 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre. 35,7 % der Patienten im Isatuximab-Arm und 45,1 % im Kontrollarm hatten einen *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 0* (ECOG-PS 0), 53,9 % im Isatuximab-Arm bzw. 44,4 % im Kontrollarm einen ECOG-PS 1 und 10,4 % im Isatuximab-Arm bzw. 10,5 % im Kontrollarm einen ECOG-PS 2. 10,4 % der Patienten im Isatuximab-Arm bzw. 10,5 % im Kontrollarm begannen die Studie mit COPD oder Asthma in der Anamnese, und 38,6 % der Patienten im Isatuximab-Arm bzw. 33,3 % im Kontrollarm hatten eine Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min/1,73 m^2). Das *International Staging System*(ISS)-Stadium bei Aufnahme in die Studie lag bei 37,5 % der Patienten bei I (41,6 % im Isatuximab-Arm und 33,3 % im Kontrollarm), bei 35,5 % der Patienten bei II (34,4 % im Isatuximab-Arm und 36,6 % im Kontrollarm) und bei 25,1 % der Patienten bei III (22,1 % im Isatuximab-Arm und 28,1 % im Kontrollarm). Insgesamt wiesen 19,5 % der Patienten (15,6 % im Isatuximab-Arm und 23,5 % im Kontrollarm) bei Aufnahme in die Studie Hochrisiko-Chromosomenanomalien auf: del(17p), t(4;14) und t(14;16) waren entsprechend bei 12,1 % (9,1 % im Isatuximab-Arm und 15,0 % im Kontrollarm), 8,5 % (7,8 % im Isatuximab-Arm und 9,2 % im Kontrollarm) bzw. 1,6 % (0,6 % im Isatuximab-Arm und 2,6 % im Kontrollarm) der Patienten nachweisbar.

Die mediane Anzahl vorheriger Therapielinien betrug 3 (Bereich: 2 – 11). Alle Patienten erhielten zuvor einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid und 56,4 % der Patienten erhielten zuvor eine Stammzelltransplantation. Die Mehrheit der Patienten (92,5 %) war refraktär gegenüber Lenalidomid, 75,9 % waren refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor und 72,6 % refraktär sowohl gegenüber einem immunmodulatorischen Arzneimittel (*immunomodulatory imide drugs*, IMiD) als auch einem Proteasom-Inhibitor, während 59 % der Patienten im Rahmen der letzten Therapielinie refraktär gegenüber Lenalidomid waren.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 41,0 Wochen im Isa-Pd-Arm, während es 24,0 Wochen im Pd-Arm waren.

Das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) war der primäre Wirksamkeitsendpunkt von ICARIA-MM. Die Verbesserung beim PFS bestand in einer Verringerung um 40,4 % für das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod bei Patienten im Isa-Pd-Arm.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 13 angegeben, und die Kaplan-Meier-Kurven für PFS und Gesamtüberleben (*overall survival,* OS) sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt:

Siehe Tabelle 13 auf Seite 11.

Bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik (Zentrallaborauswertungen) betrug das mediane PFS 7,49 Monate (95-%-KI: 2,628-n. b. [nicht berechenbar]) im Isa-Pd-Arm und 3,745 Monate (95-%-KI: 2,793 – 7,885) im Pd-Arm (HR = 0,655; 95-%-KI: 0,334 – 1,283). Verbesserungen beim PFS im Isa-Pd-Arm wurden auch beobachtet bei Patienten ≥ 75 Jahre (HR = 0,479; 95-%-KI: 0,242 – 0,946), mit einem ISS-Stadium von III bei Aufnahme in die Studie (HR = 0,635; 95-%-KI: 0,363 – 1,110), mit einer anfänglichen Kreatinin-Clearance < 60 ml/min/1,73 m^2 (HR = 0,502; 95-%-KI: 0,297 – 0,847), mit > 3 vorangegangenen Therapielinien (HR = 0,590; 95-%-KI: 0,356 – 0,977), bei Patienten, die in ihren vorausgehenden Therapien refraktär gegenüber Lenalidomid (HR = 0,593; 95-%-KI: 0,431 – 0,816) oder einem Proteasom-Inhibitor (HR = 0,578; 95-%-KI: 0,405 – 0,824) waren, und bei Patienten, die in der letzten Therapielinie vor Aufnahme in die Studie gegenüber Lenalidomid refraktär waren (HR = 0,601; 95-%-KI: 0,436 – 0,828).

Tabelle 13: Wirksamkeit von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason bei der Behandlung des Multiplen Myeloms (Intention-to-treat-Analyse)

Endpunkt	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason n = 154	Pomalidomid + Dexamethason n = 153
Progressionsfreies Überleben[a, b]		
Median (Monate) [95-%-Konfidenzintervall (KI)]	11,53 [8,936 – 13,897]	6,47 [4,468 – 8,279]
Hazard Ratio (HR)[c] [95-%-KI]	0,596 [0,436 – 0,814]	
p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test)[c]	0,0010	
Gesamtansprechrate[d] Responder (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [95-%-KI][e]	93 (60,4) [0,5220 – 0,6817]	54 (35,3) [0,2775 – 0,4342]
Odds-Ratio vs. Komparator [exaktes 95-%-KI]	2,795 [1,715 – 4,562]	
p-Wert (stratifiziert nach Cochran-Mantel-Haenszel)[c]	< 0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (sCR) + komplettes Ansprechen (CR) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Partielles Ansprechen (PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR oder besser n (%) [95-%-KI][e]	49 (31,8) [0,2455 – 0,3980]	13 (8,5) [0,0460 – 0,1409]
Odds-Ratio vs. Komparator [exaktes 95-%-KI]	5,026 [2,514 – 10,586]	
p-Wert (stratifiziert nach Cochran-Mantel-Haenszel)[c]	< 0,0001	
Ansprechdauer[f] * Median in Monaten [95-%-KI][g]	13,27 [10,612 – NE]	11,07 [8,542 – NE]

[a] PFS-Ergebnisse wurden bewertet durch ein unabhängiges Gremium (*Independent Response Committee,* IRC) auf Grundlage von Zentrallaborwerten für das M-Protein und anhand zentral durchgeführter Auswertung von Röntgenaufnahmen nach Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG).

[b] Patienten ohne Krankheitsprogression oder Tod vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Beginn einer weiteren Anti-Myelomtherapie wurden zum Zeitpunkt der letzten validierten Krankheitsbewertung ohne Progression zensiert, die vor dem Beginn einer weiteren Anti-Myelomtherapie (falls zutreffend) oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts stattgefunden hat, je nachdem, was zuerst eintraf.

[c] Stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre gegenüber ≥ 75 Jahre) und Anzahl vorheriger Therapielinien (2 oder 3 gegenüber > 3) gemäß IRT (*interactive response technology*).

[d] sCR, CR, VGPR und PR wurden durch das IRC nach Ansprechkriterien der IMWG bewertet.

[e] Geschätzt mittels Clopper-Pearson-Methode.

[f] Die Ansprechdauer wurde für Patienten bestimmt, die ein Ansprechen ≥ PR zeigten (93 Patienten im Isatuximab-Arm und 54 Patienten im Kontrollarm). Kaplan-Meier-Schätzungen der Ansprechdauer.

[g] KI für Kaplan-Meier-Schätzungen werden berechnet mithilfe log/log-Transformation der Überlebensfunktion und Methoden von Brookmeyer und Crowley.

* Zeitpunkt des Datenschnitts: 11. Okt. 2018. Mediane Nachbeobachtungszeit: 11,60 Monate. HR < 1 favorisiert Isa-Pd-Arm.

NE: Nicht erreicht

Es liegen nur unzureichende Daten vor, um auf die Wirksamkeit von Isa-Pd bei Patienten, die zuvor mit Daratumumab behandelt wurden, zu schließen (1 Patient im Isatuximab-Arm und kein Patient im Kontrollarm).

Die mediane Dauer bis zum ersten Ansprechen bei Respondern betrug 35 Tage im Isa-Pd-Arm im Vergleich zu 58 Tagen im Pd-Arm. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 52,44 Monaten war das finale mediane Gesamtüberleben 24,57 Monate im Isa-Pd-Arm und 17,71 Monate im Pd-Arm (HR = 0,776; 95-%-KI: 0,594 bis 1,015).

Siehe Abbildungen 1 und 2 auf Seite 12.

In der Studie ICARIA-MM (EFC14335) wurde ein körpergewichtsadaptiertes Volumen für die Isatuximab-Infusion genutzt. Das fixe Infusionsvolumen, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, wurde in der Studie TCD14079 Part B untersucht. Pharmakokinetische Simulationen bestätigen nur minimale Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen der Anwendung des Injektionsvolumens auf Basis des Körpergewichts des Patienten und dem fixen Volumen von 250 ml (siehe Abschnitt 5.2). In der Studie TCD14079 Part B wurden keine neuen Sicherheitssignale oder Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu ICARIA-MM festgestellt.

IKEMA (EFC15246)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason wurden in IKEMA (EFC15246), einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, offenen, 2-armigen Phase-III-Studie bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom untersucht. Die Patienten hatten eine bis drei vorangegangene Therapien erhalten. Patienten mit primär refraktärer Erkrankung, Patienten, die zuvor Carfilzomib erhalten hatten oder die refraktär gegenüber einer vorangegangenen Behandlung mit monoklonalen Anti-CD38-Antikörpern waren, wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 302 Patienten im Verhältnis 3:2 randomisiert, um entweder Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd, 179 Patienten) oder Carfilzomib und Dexamethason (Kd, 123 Patienten) zu erhalten. In beiden Gruppen wurde die Behandlung in Zyklen von jeweils 28 Tagen durchgeführt, bis es zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität kam. 10 mg/kg Isatuximab wurden im ersten Zyklus jede Woche, danach alle zwei Wochen als i. v. Infusion angewendet. Carfilzomib wurde im ersten Zyklus an den Tagen 1 und 2 in einer Dosis von 20 mg/m^2 und an den Tagen 8, 9, 15 und 16 in einer Dosis von 56 mg/m^2 sowie in den darauffolgenden 28-tägigen Zyklen an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 in einer Dosis von 56 mg/m^2 als i. v. Infusion gegeben. 20 mg Dexamethason (i. v. an den Tagen einer Isatuximab- und/oder Carfilzomib-Infusion, oral an den anderen Tagen) wurde in jedem 28-tägigen Zyklus an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 angewendet.

Insgesamt waren zu Studienbeginn Demografie und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Das mediane Patientenalter betrug 64 Jahre (Bereich: 33 – 90), 8,9 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre. 53,1 % der Patienten im Isa-Kd-Arm und 59,3 % im Kd-Arm hatten einen ECOG-PS von 0, 40,8 % im Isa-Kd-Arm bzw. 36,6 % im Kd-Arm einen Wert von 1, 5,6 % im Isa-Kd-Arm bzw. 4,1 % im Kd-Arm einen Wert von 2 und 0,6 % im Isa-Kd-Arm bzw. 0 % im Kd-Arm einen Wert von 3. Der Anteil an Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2) betrug 24,0 % im Isa-Kd-Arm bzw. 14,6 % im Kd-Arm. Das *International Staging System*(ISS)-Stadium bei Aufnahme in die Studie lag bei 53,0 % der Patienten bei I, bei 31,1 % der Patienten bei II und bei 15,2 % der Patienten bei III. Das *Revised-ISS*(R-ISS)-Stadium bei Aufnahme in die Studie lag bei 25,8 % der Patienten bei I, bei 59,6 % der Patienten bei II und bei 7,9 % der Patienten bei III. Insgesamt wiesen 24,2 % der Patienten bei Aufnahme in die Studie Hochrisiko-Chromosomenanomalien auf: del(17p), t(4;14) und t(14;16) waren entsprechend bei 11,3 %, 13,9 % bzw. 2,0 % der Patienten nachweisbar. Darüber hinaus wurde bei 42,1 % der Patienten 3 oder mehr Kopien des 1q21-Genabschnitts (gain (1q21)) festgestellt.

Die mediane Anzahl vorheriger Therapielinien betrug 2 (Bereich: 1 – 4), wobei 44,4 % der Patienten eine vorherige Therapielinie erhalten hatten. Insgesamt hatten 89,7 % der Patienten zuvor Proteasom-Inhibitoren, 78,1 % zuvor immunmodulatorische Arzneimittel (darunter 43,4 % mit Lenalidomid vorbehandelte Patienten) und 61,3 % der Patienten zuvor eine Stammzelltransplantation erhalten. Insgesamt waren 33,1 % der Patienten refraktär gegenüber vorherigen Proteasom-Inhibitoren, 45,0 % refraktär

gegenüber vorherigen immunmodulatorischen Arzneimitteln (darunter 32,8 %, die refraktär gegenüber Lenalidomid waren) und 20,5 % refraktär sowohl gegenüber einem Proteasom-Inhibitor als auch einem immunmodulatorischen Arzneimittel.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 80,0 Wochen im Isa-Kd-Arm, während es 61,4 Wochen im Kd-Arm waren.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Wirksamkeitsendpunkt von IKEMA. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,73 Monaten zeigte die primäre Analyse des PFS eine statistisch signifikante Verbesserung beim PFS, die in einer Verringerung um 46,9 % für das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod bei Patienten im Isa-Kd-Arm im Vergleich zu Patienten im Kd-Arm bestand.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 14 angegeben, und die Kaplan-Meier-Kurven für PFS und OS sind in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt:

Siehe Tabelle 14.

Verbesserungen beim PFS im Isa-Kd-Arm wurden beobachtet bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik (Zentrallaborauswertung, HR = 0,724; 95-%-KI: 0,361 – 1,451), mit der Chromosomenanomalie gain (1q21) (HR = 0,569; 95-%-KI: 0,330 – 0,981), ≥ 65 Jahre (HR = 0,429; 95-%-KI: 0,248 – 0,742), mit anfänglicher eGFR (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,273; 95-%-KI: 0,113 – 0,660), mit > 1 vorangegangenen Therapielinie (HR = 0,479; 95-%-KI: 0,294 – 0,778), mit einem ISS-Stadium von III bei Aufnahme in die Studie (HR = 0,650; 95-%-KI: 0,295 – 1,434) und bei Patienten, die refraktär gegenüber Lenalidomid in ihrer vorausgegangenen Therapie waren (HR = 0,598; 95-%-KI: 0,339 – 1,055). In der Sensitivitätsanalyse ohne Zensierung für weitere Anti-Myelomtherapien wurde das mediane PFS im Isa-Kd-Arm nicht erreicht (NE) im Vergleich zu 19,0 Monaten (95-%-KI: 15,38 bis NE) im Kd-Arm (HR = 0,572; 99-%-KI: 0,354 – 0,925, p = 0,0025).
Es liegen nur unzureichende Daten vor, um auf die Wirksamkeit von Isa-Kd bei Patienten, die zuvor mit Daratumumab behandelt wurden, zu schließen (1 Patient im Isatuximab-Arm und kein Patient im Kontrollarm).

Die mediane Dauer bis zum ersten Ansprechen betrug 1,08 Monate im Isa-Kd-Arm im Vergleich zu 1,12 Monaten im Kd-Arm. Die mediane Dauer bis zur nächsten Anti-Myelombehandlung betrug 43,99 Monate im Isa-Kd-Arm und 25,00 Monate im Kd-Arm (HR = 0,583; 95-%-KI: 0,429 – 0,792).

Siehe Abbildung 3 auf Seite 13 und Abbildung 4 auf Seite 14.

Unter den Patienten mit einer anfänglichen eGFR (MDRD) < 50 ml/min/1,73 m² wurde ein komplettes renales Ansprechen (≥ 60 ml/min/1,73 m² bei ≥ 1 Untersuchung nach Studienbeginn) bei 52,0 % (13/25) der Patienten im Isa-Kd-Arm und bei 30,8 % (4/13) der Patienten im Kd-Arm beobachtet. Ein anhaltendes komplettes renales Ansprechen (≥ 60 Tage) trat bei 32,0 % (8/25) der Patienten im Isa-Kd-Arm und bei 7,7 % (1/13) der Patienten im Kd-Arm auf. Bei den 4 Patien-

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven des PFS – ITT-Population – ICARIA-MM (bewertet durch das IRC)

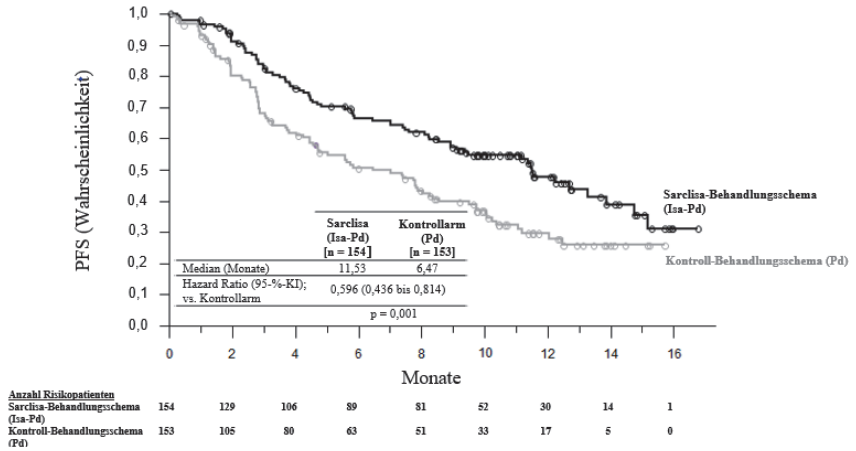
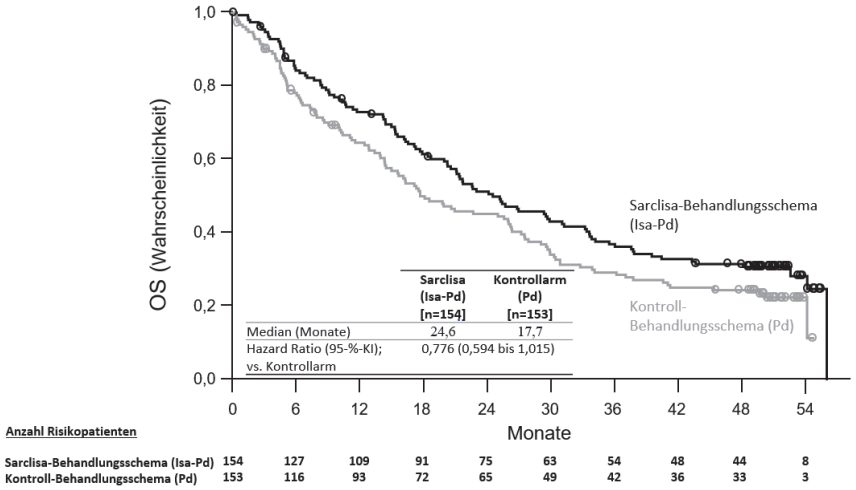


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven des OS – ITT-Population – ICARIA-MM



Zeitpunkt des Datenschnitts: 07. Februar 2023

Tabelle 14: Wirksamkeit von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib und Dexamethason bei der Behandlung des Multiplen Myeloms (Intention-to-treat-Analyse)

Endpunkt	**Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason n = 179**	**Carfilzomib + Dexamethason n = 123**
Progressionsfreies Überleben[a]		
Median (Monate) [95-%-Konfidenzintervall (KI)]	NE [NE – NE]	19,15 [15,77 – NE]
Hazard Ratio (HR)[b] [99-%-KI]	0,531 [0,318 – 0,889]	
p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test)[b]	0,0013	
Gesamtansprechrate[c]		
Responder (sCR+CR+VGPR+PR) [95-%-KI][d]	86,6 % [0,8071 – 0,9122]	82,9 % [0,7509 – 0,8911]
p-Wert (stratifiziert nach Cochran-Mantel-Haenszel)[b]	0,3859	
Komplettes Ansprechen (CR)	39,7 %	27,6 %
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)	33,0 %	28,5 %
Partielles Ansprechen (PR)	14,0 %	26,8 %
VGPR oder besser (sCR+CR+VGPR) [95-%-KI][d]	72,6 % [0,6547 – 0,7901]	56,1 % [0,4687 – 0,6503]
p-Wert (stratifiziert nach Cochran-Mantel-Haenszel)[b, e]	0,0021	

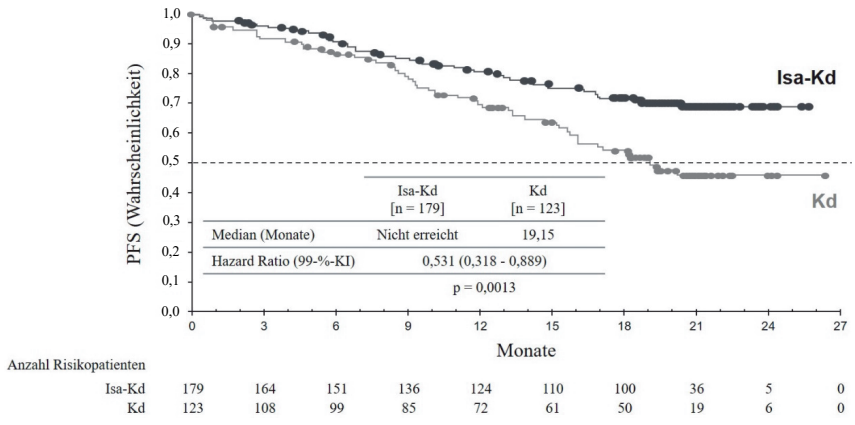
Fortsetzung der Tabelle auf Seite 13

Fortsetzung der Tabelle

Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason n = 179	Carfilzomib + Dexamethason n = 123
CR[f] [95-%-KI][d]	39,7 % [0,3244 – 0,4723]	27,6 % [0,1996 – 0,3643]
Minimale Resterkrankung(MRD)-Negativitätsrate[g] [95-%-KI][d]	29,6 % [0,2303 – 0,3688]	13,0 % [0,0762 – 0,2026]
p-Wert (stratifiziert nach Cochran-Mantel-Haenszel)[b, e]	0,0008	
Ansprechdauer[h] * (PR oder besser)		
Median in Monaten [95-%-KI][i]	NE [NE – NE]	NE [14,752 – NE]
Hazard Ratio (HR)[b] [95-%-KI]	0,425 [0,269 – 0,672]	

[a] PFS-Ergebnisse wurden bewertet durch ein unabhängiges Gremium (*Independent Response Committee,* IRC) auf Grundlage von Zentrallaborwerten für das M-Protein und anhand zentral durchgeführter Auswertung von Röntgenaufnahmen nach Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG).
[b] Stratifiziert nach Anzahl vorheriger Therapielinien (1 gegenüber > 1) und R-ISS (I oder II gegenüber III gegenüber nicht klassifiziert) gemäß IRT.
[c] sCR, CR, VGPR und PR wurden durch das IRC nach Ansprechkriterien der IMWG bewertet.
[d] Geschätzt mittels Clopper-Pearson-Methode.
[e] Nomineller p-Wert.
[f] Die CR wird mit der finalen Analyse beurteilt.
[g] Auf Basis einer Sensitivitätsgrenze von 10^{-5} gemäß NGS in der ITT-Population.
[h] Auf Basis der Responder in der ITT-Population. Kaplan-Meier-Schätzungen der Ansprechdauer.
[i] KI für Kaplan-Meier-Schätzungen werden berechnet mithilfe log/log-Transformation der Überlebensfunktion und Methoden von Brookmeyer und Crowley.
* Zeitpunkt des Datenschnitts: 07. Februar 2020. Mediane Nachbeobachtungszeit: 20,73 Monate. HR < 1 favorisiert Isa-Kd-Arm.
NE: Nicht erreicht.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven des PFS – ITT-Population – IKEMA (bewertet durch das IRC)



Zeitpunkt des Datenschnitts = 07. Februar 2020.

ten im Isa-Kd-Arm und den 3 Patienten im Kd-Arm mit schwerer Nierenfunktionsstörung zu Studienbeginn (eGFR [MDRD] > 15 bis < 30 ml/min/1,73 m^2) zeigten 100 % der Patienten im Isa-Kd-Arm und 33,3 % der Patienten im Kd-Arm ein minimales renales Ansprechen (≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 bei ≥ 1 Untersuchung nach Studienbeginn).

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 43,96 Monaten zeigte die finale PFS-Analyse ein medianes PFS von 35,65 Monaten für den Isa-Kd-Arm im Vergleich zu 19,15 Monaten für den Kd-Arm mit einer Hazard Ratio von 0,576 (95,4-%-KI: 0,418 bis 0,792). Das endgültige vollständige Ansprechen, das mithilfe eines validierten Isatuximab-spezifischen IFE-Assays (Sebia Hydrashift) bestimmt wurde (siehe Abschnitt 4.5), betrug 44,1 % im Isa-Kd-Arm im Vergleich zu 28,5 % im Kd-Arm, mit einem Odds-Ratio von 2,094 (95-%-KI: 1,259 bis 3,482, deskriptiv p = 0,0021). Bei 26,3 % der Patienten im Isa-Kd-Arm wurden sowohl MRD-Negativität als auch CR erfüllt, verglichen mit 12,2 % im Kd-Arm, mit einem Odds-Ratio von 2,571 (95-%-KI: 1,354 bis 4,882, deskriptiv p = 0,0015).
Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56,61 Monaten wurde das mediane Gesamtüberleben im Isa-Kd-Arm nicht erreicht (95-%-KI: 52,172 – NE) und betrug 50,60 Monate im Kd-Arm (95-%-KI: 38,932 – NE) (HR = 0,855; 95-%-KI: 0,608 – 1,202).

Neu diagnostiziertes Multiples Myelom

IMROZ (EFC12522)
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason wurden in IMROZ (EFC12522), einer multizentrischen, internationalen, randomisierten, offenen, 2-armigen Phase-III-Studie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom (NDMM) untersucht, für die eine Stammzelltransplantation nicht geeignet war. Patienten über 80 Jahre sowie Patienten mit Begleiterkrankungen, die Transplantationsverfahren bei Patienten mit NDMM nach Einschätzung des Prüfarztes nicht zulassen (z. B. Lungen- oder koronare Herzerkrankung), waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 446 Patienten im Verhältnis 3:2 randomisiert, um entweder Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd, 265 Patienten) oder Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd, 181 Patienten) zu erhalten. In beiden Gruppen wurde die Behandlung während der Induktionsphase in 4 Zyklen von jeweils 42 Tagen verabreicht. Nach Abschluss von Zyklus 4 traten die Patienten in die kontinuierliche Phase der Behandlung ein, die ab Zyklus 5 in 28-tägigen Zyklen verabreicht wurde, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität kam. Während der kontinuierlichen Behandlungsphase erhielten die Patienten im Isa-VRd-Arm Isatuximab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Isa-Rd), und Patienten im VRd-Arm erhielten Lenalidomid und Dexamethason (Rd).

In der Induktionsphase (Zyklus 1 bis 4, 42-tägige Zyklen) wurde 10 mg/kg Isatuximab als i. v. Infusion an Tag 1, 8, 15, 22 und 29 im ersten Zyklus und an Tag 1, 15 und 29 in Zyklus 2 bis Zyklus 4 verabreicht. Bortezomib wurde an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 jedes Zyklus in einer Dosis von 1,3 mg/m^2 subkutan verabreicht. Lenalidomid wurde oral in einer Dosis von 25 mg/Tag von Tag 1 bis 14 und von Tag 22 bis 35 jedes Zyklus verabreicht. Dexamethason (i. v. an den Tagen der Isatuximab-Infusionen und oral an den anderen Tagen) wurde in einer Dosis von 20 mg/Tag an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 und 33 jedes Zyklus und bei Patienten ab 75 Jahren an den Tagen 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 und 32 jedes Zyklus verabreicht.

Während der kontinuierlichen Behandlungsphase (ab Zyklus 5, 28-tägige Zyklen) wurde 10 mg/kg Isatuximab als i. v. Infusion an Tag 1 und 15 von Zyklus 5 bis 17 und ab Zyklus 18 an Tag 1 verabreicht. Lenalidomid wurde oral in einer Dosis von 25 mg/Tag von Tag 1 bis 21 jedes Zyklus verabreicht. Dexamethason (i. v. an den Tagen der Isatuximab-Infusionen und oral an den anderen Tagen) wurde in einer Dosis von 20 mg/Tag an den Tagen 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus verabreicht.

Insgesamt waren zu Studienbeginn Demografie- und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen

vergleichbar. Das mediane Patientenalter betrug 72 Jahre (Bereich: 60 – 80), 26 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt. 46,4 % der Patienten im Isa-VRd-Arm und 43,6 % im VRd-Arm hatten einen ECOG-PS von 0, 42,3 % im Isa-VRd-Arm bzw. 45,9 % im VRd-Arm einen Wert von 1, 10,9 % im Isa-VRd-Arm bzw. 10,5 % im VRd-Arm einen Wert von 2, und 0,4 % im Isa-VRd-Arm bzw. 0 % im VRd-Arm einen Wert von 3. Der Anteil an Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) betrug 24,9 % im Isa-VRd-Arm bzw. 34,3 % im VRd-Arm. Das *Revised International Staging System*(R-ISS)-Stadium bei Aufnahme in die Studie lag bei 24,9 % der Patienten bei I, bei 61,5 % der Patienten bei II und bei 10,2 % der Patienten bei III. Insgesamt wiesen 15,1 % der Patienten bei Aufnahme in die Studie Hochrisiko-Chromosomenanomalien auf: del(17p), t(4;14) und t(14;16) waren entsprechend bei 5,7 %, 7,9 % bzw. 1,9 % der Patienten nachweisbar. Darüber hinaus war 1q21+ bei 35,8 % der Patienten vorhanden.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 53,2 Monate im Isa-VRd-Arm, während es 31,3 Monate im VRd-Arm waren.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Wirksamkeitsendpunkt von IMROZ. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 59,73 Monaten zeigte die geplante zweite Zwischenanalyse des PFS eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS, die in einer Verringerung des Risikos von Krankheitsprogression oder Tod bei Patienten im Isa-VRd-Arm um 40,4 % im Vergleich zu Patienten im VRd-Arm bestand.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 15 angegeben, und die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS sind in Abbildung 5 dargestellt:

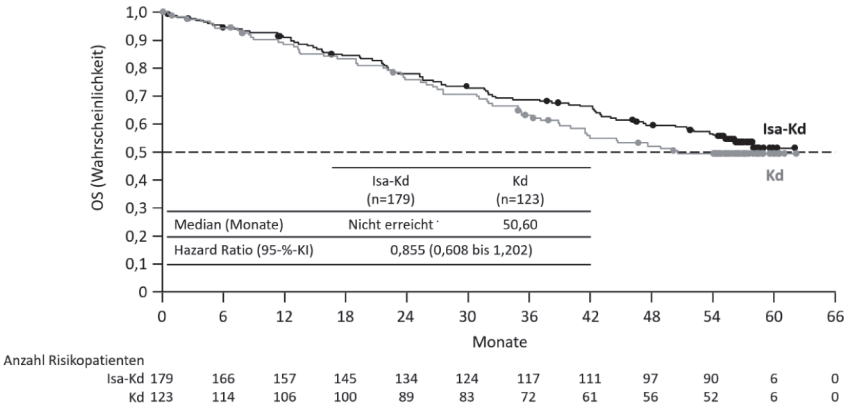
Siehe Tabelle 15.

Eine Verbesserung beim PFS im Isa-VRd-Arm wurde durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt und in den meisten Subgruppen der Patienten beobachtet, einschließlich Patienten mit der Chromosomenanomalie 1q21+ (HR = 0,407; 95-%-KI: 0,253 bis 0,653), ≥ 70 Jahre (HR = 0,671; 95-%-KI: 0,463 bis 0,972), mit anfänglicher eGFR (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,63; 95-%-KI: 0,371 bis 1,068) und bei Patienten mit einem ECOG-PS > 1 (HR = 0,606; 95-%-KI: 0,246 bis 1,493).

Eine MRD-Negativität gemäß NGS (*next generation sequencing*) (Sensitivitätsgrenze 10^{-5}) wurde bei 58,1 % der Patienten im Isa-VRd-Arm mit einer medianen Zeit bis zur ersten MRD-Negativität gemäß NGS von 196,5 Tagen (Bereich: 87 – 1 834) erreicht. Im VRd-Arm wurde eine MRD-Negativität gemäß NGS (Sensitivitätsgrenze 10^{-5}) bei 43,6 % der Patienten mit einer medianen Zeit bis zur ersten MRD-Negativität gemäß NGS von 197,0 Tagen (Bereich: 107 – 1 512) erreicht.
Eine über mindestens 12 Monate anhaltende MRD-Negativität gemäß NGS wurde bei 46,8 % der Patienten im Isa-VRd-Arm und 24,3 % der Patienten im VRd-Arm festgestellt.

Die mediane Dauer bis zur Progression wurde im Isa-VRd-Arm nicht erreicht und betrug

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven des OS – ITT-Population – IKEMA



Zeitpunkt des Datenschnitts: 07. Februar 2023

Tabelle 15*: Wirksamkeit von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason bei der Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Patienten, die nicht für eine Transplantation geeignet sind (Intention-to-treat-Analyse)

Endpunkt	**Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason n = 265**	**Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason n = 181**
Progressionsfreies Überleben[a]		
Median (Monate) [95-%-Konfidenzintervall (KI)]	NE [NE – NE]	54,34 [45,21 – NE]
Hazard Ratio (HR)[b] [98,5-%-KI]	0,596 [0,406 – 0,876]	
p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test)[b]	0,0009	
Komplettes Ansprechen oder besser (sCR und CR)	74,7 %	64,1 %
[95-%-KI][c]	[0,6904 – 0,7984]	[0,5664 – 0,7107]
p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test)[b]	0,0160	
Minimale Resterkrankung(MRD)-Negativitätsrate[d] und CR	55,5 %	40,9 %
[95-%-KI][c]	[0,4927 – 0,6155]	[0,3365 – 0,4842]
p-Wert (stratifiziert nach Cochran-Mantel-Haenszel)[b]	0,0026	
Gesamtansprechrate[e]		
Responder (sCR+CR+VGPR+PR) [95-%-KI][c]	91,3 % [0,8726 – 0,9442]	92,3 % [0,8736 – 0,9571]
Stringentes komplettes Ansprechen (sCR)	10,9 %	5,5 %
Komplettes Ansprechen (CR)	63,8 %	58,6 %
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)	14,3 %	18,8 %
Partielles Ansprechen (PR)	2,3 %	9,4 %

[a] PFS-Ergebnisse wurden bewertet durch ein unabhängiges Gremium (*Independent Response Committee,* IRC) auf Grundlage von Zentrallaborwerten für das M-Protein und anhand zentral durchgeführter Auswertung von Röntgenaufnahmen nach Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG).
[b] Stratifiziert nach Alter (< 70 Jahre gegenüber ≥ 70 Jahre) und *Revised International Staging System*(R-ISS)-Stadium (I oder II gegenüber III oder nicht klassifiziert) gemäß IRT.
[c] Geschätzt mittels Clopper-Pearson-Methode.
[d] Auf Basis einer Sensitivitätsgrenze von 10^{-5} gemäß NGS in der ITT-Population.
[e] sCR, CR, VGPR und PR wurden durch das IRC nach Ansprechkriterien der IMWG bewertet. Die Ergebnisse sollten deskriptiv interpretiert werden.
* Zeitpunkt des Datenschnitts: 26. September 2023. Mediane Nachbeobachtungszeit: 59,73 Monate.
NE: Nicht erreicht

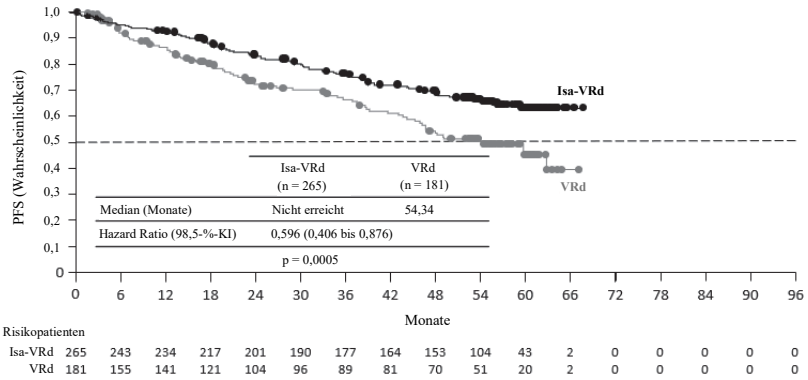
im VRd-Arm 59,70 Monate (95-%-KI: 48,164 bis NE) (HR = 0,414; 95-%-KI: 0,286 bis 0,598). Die mediane Ansprechdauer wurde im Isa-VRd-Arm nicht erreicht und betrug im VRd-Arm 58,25 Monate (95-%-KI: 44,583 bis NE). Die mediane Dauer bis zum ersten Ansprechen betrug 1,51 Monate im Isa-VRd-Arm und 1,48 Monate im VRd-Arm. Im Isa-VRd-Arm setzten 52,1 % der Patienten die Studienbehandlung ab, 14,3 % aufgrund von Krankheitsprogression. Im VRd-Arm setzten 75,7 % der Patienten die Studienbehandlung ab, 37 % aufgrund von Krankheitsprogression. Die mediane Dauer bis zur nächsten Anti-Myelombehandlung wurde im Isa-VRd-Arm nicht erreicht und betrug im VRd-Arm 63,57 Monate (HR = 0,376; 95-%-KI: 0,265 bis 0,534). Das mediane Gesamtüberleben wurde in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Auf Basis der deskriptiven Analyse der Daten zum Gesamtüberleben waren 26 % der Patienten im Isa-VRd-Arm und 32,6 % der Patienten im VRd-Arm verstorben (HR = 0,776; 99,97-%-KI: 0,407 bis 1,48).

Siehe Abbildung 5.

GMMG-HD7 (IIT 15403)
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason wurden in der GMMG-HD7-Studie untersucht, einer prospektiven, randomisierten, offenen, 2-armigen Phase-III-Studie, die von der German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom durchgeführt wurde, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Die Eignung der Patienten für eine ASZT wurde hauptsächlich anhand des Alters der Patienten (< 70 Jahre) oder der Begleiterkrankungen beurteilt, die den Patienten daran hindern könnten, Hochdosistherapien mit autologer Transplantation zu erhalten. Die Studie wurde in zwei Teilen durchgeführt; Teil 1 umfasst die Induktions- und Intensivierungsbehandlungen und Teil 2 ist die Erhaltungsbehandlung (laufende Phase). Die Ergebnisse aus Teil 1 werden beschrieben.

Insgesamt wurden 662 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd, 331 Patienten) oder Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd, 331 Patienten) zu erhalten. In beiden Gruppen wurde die Behandlung während der Induktionsbehandlung in 3 Zyklen (Zyklus 1 bis 3) von jeweils 42 Tagen verabreicht. Nach Zyklus 3 erhielten die Patienten eine Standard-Intensivierungsbehandlung einschließlich ASZT. Die ASZT wurde 2 – 3 Monate nach der ersten ASZT bei Patienten ohne CR oder bei Hochrisikopatienten wiederholt. In Teil 2 wurden die Patienten vor Beginn der Erhaltungsbehandlung erneut im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Isatuximab in Kombination mit Lenalidomid oder Lenalidomid allein zu erhalten. Die Erhaltungsbehandlung wird in 28-Tage-Zyklen für maximal 3 Jahre bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität verabreicht, je nachdem, was zuerst eintritt. In beiden Behandlungsarmen erhielten die Patienten Dexamethason nur für den ersten Erhaltungszyklus.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven des PFS – ITT-Population – IMROZ (bewertet durch das IRC)



Zeitpunkt des Datenschnitts: 26. September 2023

Während der Induktionsphase wurde 10 mg/kg Isatuximab als i. v. Infusion an den Tagen 1, 8, 15, 22 und 29 in Zyklus 1 und an den Tagen 1, 15 und 29 von Zyklus 2 bis 3 verabreicht. Bortezomib wurde subkutan in einer Dosis von 1,3 mg/m² an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 jedes Zyklus verabreicht. Lenalidomid wurde oral in einer Dosis von 25 mg/Tag von Tag 1 bis 14 und von Tag 22 bis 35 jedes Zyklus verabreicht. Dexamethason (i. v. an den Tagen der Isatuximab-Infusionen und oral an den anderen Tagen) wurde in einer Dosis von 20 mg/Tag an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 und 33 jedes Zyklus verabreicht.

Insgesamt waren zu Studienbeginn Demografie- und Krankheitscharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen (Isa-VRd versus VRd) vergleichbar. Das mediane Patientenalter betrug 59,5 Jahre (Bereich: 26 – 70), 23,9 % der Patienten waren ≥ 65 Jahre alt. Der Anteil der Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) betrug 19,7 % im Isa-VRd-Arm gegenüber 17,7 % im VRd-Arm. Das *International Staging System*(ISS)-Stadium bei Aufnahme in die Studie lag bei 41,4 % der Patienten bei I, bei 36,9 % der Patienten bei II und bei 21,8 % der Patienten bei III. Das *Revised International Staging System*(R-ISS)-Stadium bei Aufnahme in die Studie lag bei 26,6 % der Patienten bei I, bei 61 % der Patienten bei II und bei 8 % der Patienten bei III. Insgesamt wiesen 18,7 % der Patienten bei Aufnahme in die Studie Hochrisiko-Chromosomenanomalien auf: del(17p), t(4;14) und t(14;16) waren entsprechend bei 8,9 %, 10,1 % bzw. 2,6 % der Patienten nachweisbar. Darüber hinaus war 1q21+ bei 32,9 % der Patienten vorhanden.

Die mediane Dauer der Induktionsbehandlung betrug 18 Wochen für die Isa-VRd- und VRd-Arme. Die mediane Dauer von Teil 1 (Induktions- und Intensivierungsbehandlungen) betrug 45,4 Wochen für den Isa-VRd-Arm und 45,1 Wochen für den VRd-Arm.

Die minimale Resterkrankung(*minimal residual disease*, MRD)-Negativitätsrate nach der Induktionsbehandlung, der primäre Wirksamkeitsendpunkt von GMMG-HD7, betrug 50,5 % (95-%-KI: 44,9 % bis 56 %) im Isa-VRd-Arm gegenüber 35,6 % (95-%-KI: 30,5 % bis 41,1 %) im VRd-Arm (Odds-Ratio: 1,838, 95-%-KI: 1,346 bis 2,511, p-Wert: 0,0001). Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung der MRD-Negativitätsrate (NGF [*next generation flow cytometry*] bei einer Sensitivitätsgrenze von 10^{-5}), was einer Steigerung um 14,8 % im Isa-VRd-Arm im Vergleich zum VRd-Arm nach der Induktionsbehandlung entspricht.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 49,31 Monaten zeigte die Analyse des PFS ab der 1. Randomisierung eine statistisch signifikante Verbesserung mit einer Verringerung des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod um 35,7 % bei Patienten, die mit Isa-VRd behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die während der Induktion mit VRd gefolgt von einer ASZT und einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie behandelt wurden (HR = 0,643; 95-%-KI: 0,456 bis 0,907).

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 16 angegeben und die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS sind in Abbildung 6 dargestellt.

Siehe Tabelle 16 auf Seite 16.

CR am Ende der Induktion betrug 24,8 % (95-%-KI: 20,2 % bis 29,8 %) im Isa-VRd-Arm gegenüber 22,1 % (95-%-KI: 17,7 % bis 26,9 %) im VRd-Arm. CR am Ende der Intensivierung betrug 46,5 % (95-%-KI: 41,1 % bis 52,1 %) im Isa-VRd-Arm gegenüber 37,2 % (95-%-KI: 31,9 % bis 42,6 %) im VRd-Arm.

Bei 18,7 % der Patienten im Isa-VRd-Arm wurden sowohl NGF MRD-Negativität (Sensitivitätsschwelle 10^{-5}) als auch CR am Ende der Induktion erreicht, verglichen mit 14,5 % im VRd-Arm. Bei 40,5 % der Patienten im Isa-VRd-Arm wurden sowohl NGF MRD-Negativität (Sensitivitätsschwelle 10^{-5}) als auch CR am Ende der Intensivierung erreicht, verglichen mit 26,6 % im VRd-Arm.

Während der Induktionsphase setzten 5,4 % der Patienten im Isa-VRd-Arm und 10,6 % der Patienten im VRd-Arm die Studienbehandlung ab.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 49,31 Monaten waren 14,8 % der Pa-

tienten im Isa-VRd-Arm und 12,7 % der Patienten im VRd-Arm verstorben.

Siehe Abbildung 6.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für intravenöses Isatuximab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von malignen Neoplasien in hämatopoetischen und lymphatischen Geweben gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Eine einarmige Phase-II-Studie mit 67 pädiatrischen Patienten wurde in 3 separaten Krankheitskohorten durchgeführt. Neunundfünfzig Patienten mit rezidivierter oder refraktärer T-akuter lymphatischer Leukämie (T-ALL, 11 Patienten), B-akuter lymphatischer Leukämie (B-ALL, 25 Patienten) und akuter myeloischer Leukämie (AML, 23 Patienten) waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar. Bei Patienten mit T-ALL und B-ALL bestand die Behandlung aus einem Induktionszyklus und einem Konsolidierungszyklus. Bei Patienten mit AML bestand die Behandlung aus bis zu zwei Induktionszyklen. Das mediane Alter betrug 8 Jahre (Bereich: 17 Monate bis 17 Jahre). Die Patienten wurden mit Isatuximab in Kombination mit Standardchemotherapien (z. B. Antimetaboliten, Anthrazyklinen und Alkylanzien) behandelt. Bei der Zwischenanalyse erreichte die komplette Ansprechrate (der primäre Wirksamkeitsendpunkt, definiert als komplettes Ansprechen, CR, oder komplettes Ansprechen mit unvollständiger peripherer Erholung, CRi) nicht den vordefinierten statistischen Grenzwert in den 3 Kohorten mit 52,0 % der B-ALL-Patienten, 45,5 % der T-ALL-Patienten und 60,9 % der AML-Patienten, die ein komplettes Ansprechen erreichten (CR + CRi). Die Studie wurde nach der vordefinierten Zwischenanalyse beendet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Isatuximab wurde bei 476 Patienten mit Multiplem Myelom untersucht, die Isatuximab als intravenöse Infusion entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erhielten und mit Dosen zwischen 1 und 20 mg/kg behandelt wurden. Die Anwendung von Isatuximab erfolgte entweder einmal wöchentlich, oder alle 2 Wochen, oder 8 Wochen lang alle 2 Wochen und anschließend alle 4 Wochen, oder 4 Wochen lang wöchentlich und anschließend alle 2 Wochen.

Isatuximab weist eine nicht lineare Pharmakokinetik mit Zielstruktur-vermittelter Arzneimitteldisposition aufgrund seiner Bindung an den CD38-Rezeptor auf.
Die Isatuximab-Exposition (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve während des Dosierungsintervalls [*area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval*, AUC]) nimmt bei einer Dosis von 1 bis 20 mg/kg und einer Anwendung alle 2 Wochen mehr als dosisproportional zu, während bei Dosen von 5 bis 20 mg/kg, die 4 Wochen lang wöchentlich und anschließend alle 2 Wochen gegeben werden, die Exposition proportional zur Dosis ansteigt. Dies ist zurückzuführen auf die intensive Beteiligung der nicht linearen Zielstruktur-vermittelten Clearance an der Gesamtclearance bei Dosen unter 5 mg/kg, die bei höheren Dosen vernachlässigbar wird. Nachdem 10 mg/kg Isatuximab 4 Wochen lang wöchentlich und anschließend alle 2 Wochen gegeben wurden, betrug der mediane Zeitraum zum Erreichen des *Steady State* 18 Wochen, mit einer 3,1-fachen Akkumulation.
In ICARIA-MM, einer klinischen Studie, bei der Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erhielten, betrugen die mittlere (CV %) geschätzte maximale Plasmakonzentration C_{max} und AUC im *Steady State* 351 µg/ml (36,0 %) bzw. 72 600 µg·h/ml (51,7 %). Obgleich der Wechsel des körpergewichtsadaptierten Infusionsvolumens von Isatuximab zur Methode mit fixem Infusionsvolumen in einer Änderung der t_{max} resultierte, hatte die Änderung nur geringfügige Auswirkungen auf die Pharmakokinetik mit vergleichbaren simulierten C_{max}-Werten im *Steady State* (283 µg/ml vs. 284 µg/ml) sowie C_{trough}-Werten nach 4 Wochen (119 µg/ml vs. 119 µg/ml), bezogen auf einen Patienten mit medianem Körpergewicht (76 kg). Auch bei Patienten anderer Gewichtsklassen waren C_{max} und C_{trough} vergleichbar.
In IKEMA, einer klinischen Studie, bei der Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason erhielten, betrugen die mittlere (CV %) geschätzte maximale Plasmakonzentration C_{max} und AUC im *Steady State* 637 µg/ml (30,9 %) bzw. 152 000 µg·h/ml (37,8 %).

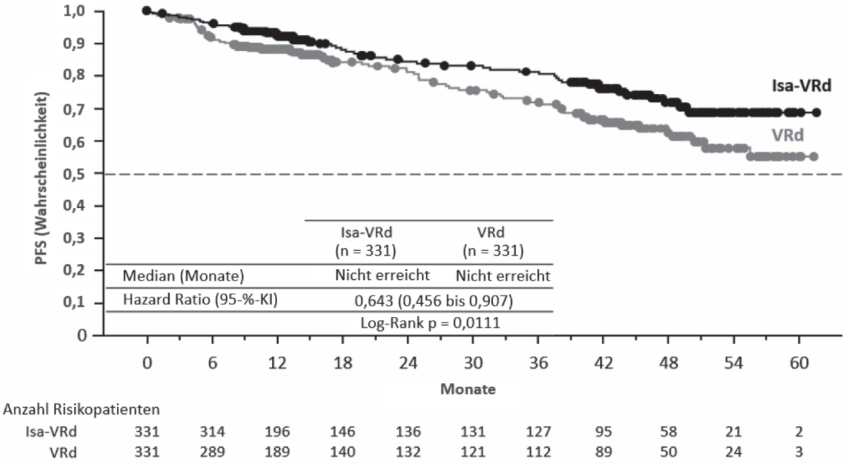
Nach Verabreichung von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason in der empfohlenen Dosis und dem empfohlenen Schema betrugen die mittleren (CV %) vorhergesagten C_{max}- und AUC-Werte von Isatuximab im *Steady State* 604 µg/ml (21,9 %) bzw. 155 000 µg·h/ml (23,9 %). In klinischen Studien bei NDMM wurde bei ADA-positiven Patienten ein Trend zu einer niedrigeren Exposition beobachtet, mit einer 23 %- bis 29%igen Abnahme der kumulativen AUC während der ersten 4 oder 6 Behandlungswochen (Zyklus 1) im Vergleich zu ADA-negativen Patienten. Da die ADA-Antwort jedoch vorübergehend war und hauptsächlich zu Beginn der Isatuximab-Behandlung auftrat, blieb die Exposition im

Tabelle 16: Wirksamkeit von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason bei der Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Patienten, die für eine Transplantation geeignet sind (Intention-to-treat-Analyse)

Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (n = 331)	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (n = 331)
PFS ab der 1. Randomisierung, gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie Median (Monate)	NE	NE
[95-%-KI]	[NE – NE]	[51,351 – NE]
Hazard Ratio [95-%-KI]	0,643 [0,456 – 0,907]	
p-Wert[a] (stratifizierter Log-Rank-Test)[b]	0,0111	

[a] Zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,028
[b] Stratifiziert nach R-ISS (I oder II gegenüber III gegenüber nicht klassifiziert) gemäß IRT.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven des PFS – ITT-Population – GMMG-HD7



Zeitpunkt des Datenschnitts = 31. Januar 2024

Steady State zwischen ADA-positiven und ADA-negativen Patienten vergleichbar.

Wechselwirkungen mit gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln

Die gemeinsame Anwendung von Isatuximab und Pomalidomid oder von Isatuximab und Carfilzomib oder von Isatuximab und Bortezomib und Lenalidomid beeinflusste nicht deren Pharmakokinetik.

Verteilung

Das geschätzte Gesamtverteilungsvolumen von Isatuximab beträgt 8,75 l.

Biotransformation

Es ist zu erwarten, dass Isatuximab als großes Protein durch nicht sättigbare, proteolytische katabole Prozesse verstoffwechselt wird.

Elimination

Isatuximab wird über zwei parallele Abläufe eliminiert, und zwar über einen nicht linearen Zielstruktur-vermittelten Weg, vornehmlich bei niedrigen Konzentrationen, und einen nicht spezifischen linearen Weg, der bei höheren Konzentrationen vorherrscht. Im Bereich therapeutischer Plasmakonzentrationen überwiegt der lineare Weg, der mit der Zeit um 50 % abnimmt bis auf einen Steady-State-Wert von 9,55 ml/h (0,229 l/Tag). Die damit einhergehende terminale Halbwertszeit beträgt 28 Tage.
Die terminale Halbwertszeit im Steady State, geschätzt in einer populationspharmakokinetischen Analyse mit einer breiteren Population (n = 769), die entweder intravenöses oder subkutanes Isatuximab in Kombination mit Pd, Kd und VRd erhielt, beträgt 40 Tage.

Besondere Patientengruppen

Alter

Populationspharmakokinetische Analysen von 476 Patienten im Alter von 36 bis 85 Jahren zeigten vergleichbare Expositionen gegenüber Isatuximab bei Patienten < 75 Jahre (n = 406) im Vergleich zu Patienten ≥ 75 Jahre (n = 70).

Geschlecht

Die populationspharmakokinetische Analyse von 207 weiblichen (43,5 %) und 269 männlichen (56,5 %) Patienten zeigte keine klinisch bedeutsame Auswirkung des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Isatuximab.

Ethnische Zugehörigkeit

Die populationspharmakokinetische Analyse von 377 Kaukasiern (79 %), 25 Asiaten (5 %), 18 Personen mit schwarzer Hautfarbe (4 %) und 33 Angehörigen anderer Ethnien (7 %) zeigte keine klinisch bedeutsame Auswirkung der Ethnie auf die Pharmakokinetik von Isatuximab.

Gewicht

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse von 476 Patienten nimmt die Clearance von Isatuximab mit zunehmendem Körpergewicht zu, was eine körpergewichtsbasierte Dosierung unterstützt.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zu Isatuximab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Von den in den populationspharmakokinetischen Analysen eingeschlossenen 476 Patienten wiesen 65 Patienten eine leichte Leberfunktionsstörung auf (Gesamtbilirubin > 1- bis 1,5-Fache der oberen Normgrenze [*Upper limit of normal*, ULN] oder Aspartat-Aminotransferase [AST] > ULN) und 1 Patient wies eine mittelschwere Leberfunktionsstörung auf (Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-Fache der ULN und beliebige AST). Eine leichte Leberfunktionsstörung hatte keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Isatuximab. Ob eine mittelschwere (Gesamtbilirubin > 1,5-Fache bis 3-Fache der ULN und beliebige AST) und schwere Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3-Fache der ULN und beliebige AST) Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Isatuximab hat, ist nicht bekannt. Da es sich bei Isatuximab um einen monoklonalen Antikörper handelt, ist der Abbau anhand einer durch Leberenzyme vermittelten Verstoffwechslung jedoch nicht zu erwarten. Daher ist nicht zu erwarten, dass Änderungen der Leberfunktion die Elimination von Isatuximab beeinflussen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zu Isatuximab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Populationspharmakokinetische Analysen von 476 Patienten schlossen 192 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (60 ml/min/1,73 m^2 ≤ geschätzte *(estimated)* glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 90 ml/min/1,73 m^2), 163 Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (30 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2) und 12 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) ein. Analysen wiesen hinsichtlich der Pharmakokinetik von Isatuximab auf keine klinisch bedeutsame Auswirkung einer leichten bis schweren Nierenfunktionsstörung im Vergleich zur normalen Nierenfunktion hin.
Eine Pharmakokinetikanalyse von 22 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepatienten (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2), zeigte keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen der terminalen Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Isatuximab im Vergleich zu denen mit normaler, leichter oder mittelschwerer Nierenfunktion.

Kinder und Jugendliche

In der pädiatrischen Patientenpopulation (im Alter von 17 Monaten bis 17 Jahren) lag die mittlere C_{max} nach der ersten Anwendung von Isatuximab in den 3 Kohorten zwischen 322 und 433 µg/ml, die mittlere $AUC_{1\ Woche}$ zwischen 28 592 und 31 703 µg·h/ml und nach wiederholter Anwendung von Isatuximab über 3 Wochen lag die kumulative mittlere AUC zwischen 130 862 und 148 397 µg·h/ml. Die bei Kindern und Jugendlichen mit AML und ALL berichteten pharmakokinetischen Daten entsprachen denen von Erwachsenen mit ALL und MM bei gleicher Dosis von Isatuximab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Allerdings zeigt die ausgewählte Spezies kein pharmakologisches Ansprechen, weshalb die Aussagekraft für den Menschen nicht bekannt ist. Studien zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Histidin
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung der Isatuximab-Infusionslösung wurde für 48 Stunden bei 2 °C – 8 °C, gefolgt von 8 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15 °C – 25 °C), nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung beim Anwender. Das Produkt sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.
Bei der Aufbewahrung im Infusionsbeutel muss die Lösung nicht vor Licht geschützt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Konzentrat mit 100 mg Isatuximab in einer 6-ml-Durchstechflasche aus farblosem, klarem Typ-I-Glas, verschlossen mit einem mit ETFE(Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer)-beschichteten Bromobutylstopfen. Versiegelt sind die Durchstechflaschen mit einem Aluminiumsiegel mit grauer Flip-off-Kappe. Das Füllvolumen reicht aus, um 5 ml sicher entnehmen zu können (d. h. 5,4 ml). Packungsgrößen: 1 oder 3 Durchstechflaschen.

25 ml Konzentrat mit 500 mg Isatuximab in einer 30-ml-Durchstechflasche aus farblosem, klarem Typ-I-Glas, verschlossen mit einem mit ETFE(Ethylen-Tetrafluorethylen-

Copolymer)-beschichteten Bromobutylstopfen. Versiegelt sind die Durchstechflaschen mit einem Aluminiumsiegel mit blauer Flip-off-Kappe. Das Füllvolumen reicht aus, um 25 ml sicher entnehmen zu können (d. h. 26 ml). Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung zur intravenösen Anwendung

Die Zubereitung der Infusionslösung hat unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen.

- Die Dosis (mg) des Sarclisa-Konzentrats sollte auf Grundlage des Gewichts des Patienten berechnet werden (Bestimmung des Gewichts vor jedem Zyklus, damit die anzuwendende Dosis entsprechend angepasst werden kann, siehe Abschnitt 4.2). Es können mehr als eine Durchstechflasche nötig sein, um die notwendige Dosis für den Patienten zu erhalten.
- Durchstechflaschen mit Sarclisa-Konzentrat sind vor dem Verdünnen visuell zu kontrollieren, um sicherzustellen, dass keine Partikel und Verfärbungen vorhanden sind.
- Die Durchstechflaschen dürfen nicht geschüttelt werden.
- Aus einem 250-ml-Infusionsbeutel einer 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9%ig) für Injektionszwecke oder einer 5%igen Glucoselösung wird das Volumen, das dem erforderlichen Volumen des Sarclisa-Konzentrats entspricht, entnommen.
- Das erforderliche Volumen des Sarclisa-Konzentrats aus der Sarclisa-Durchstechflasche entnehmen und in dem 250-ml-Infusionsbeutel mit 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9%ig) für Injektionszwecke oder 5%iger Glucoselösung verdünnen.
- Der Infusionsbeutel muss aus Polyolefin (PO), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP), Polyvinylchlorid (PVC) mit Bis(2-ethylhexyl) phthalat (DEHP) oder Ethylenvinylacetat (EVA) hergestellt sein.
- Durch Umdrehen des Beutels vorsichtig die verdünnte Lösung homogenisieren. Nicht schütteln.

Anwendung

- Die Infusionslösung muss durch intravenöse Infusion mittels intravenösem Infusionsbesteck (aus PE, PVC mit oder ohne DEHP, Polybutadien [PBD] oder Polyurethan [PU]) mit einem 0,22-µm-In-Line-Filter (Polyethersulfon [PES], Polysulfon oder Nylon) angewendet werden.
- Die Infusionsdauer der Lösung ist abhängig von der Infusionsgeschwindigkeit (siehe Abschnitt 4.2).
- Bei der Aufbewahrung nach der Zubereitung muss der Infusionsbeutel bei normalem Kunstlicht nicht vor Licht geschützt werden.
- Isatuximab-Lösung darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln durch denselben Infusionsschlauch infundiert werden.

Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/20/1435/001
EU/1/20/1435/002
EU/1/20/1435/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. Mai 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Februar 2025

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

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

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Telefon 0800 04 36 996
medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
A-1100 Wien

Telefon +43 1 80 185 – 0

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel behördlich genehmigte Schulungsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim örtlichen Vertreter (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der jeweiligen Firmen-Webseite heruntergeladen werden:

Deutschland

https://mein.sanofi.de/produkte/sarclisa

Österreich

url.sanofi.at/rmp

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt