

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sarclisa 1 400 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 400 mg Isatuximab in 10 ml Lösung (140 mg/ml).

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung (pH-Wert von 6,2; Osmolalität von 280–380 mOsm/kg).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Isatuximab ist indiziert:

- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten 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. Isatuximab subkutan ist von medizinischem Fachpersonal anzuwenden. Nur bei der ersten Dosis muss eine sofortige medizinische Unterstützung verfügbar sein, um ggf. systemische verabreichungsbedingte Reaktionen (SVR) behandeln zu können (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Abschluss von Zyklus 1 können nachfolgende subkutane Injektionen beim Patienten zu Hause durch medizinisches Fachpersonal verabreicht werden, sofern dies als angemessen erachtet wird und im vorherigen Zyklus keine SVR aufgetreten sind.

Prämedikation

Prävention von systemischen verabreichungsbedingten Reaktionen

Um das Risiko und Ausmaß von systemischen verabreichungsbedingten Reaktionen (SVR) zu verringern, sollten vor der subkutanen Anwendung von Isatuximab folgende Arzneimittel als Prämedikation angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4):

- 40 mg Dexamethason (oder 20 mg bei Patienten ≥ 75 Jahre): bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab und Pomalidomid.
20 mg Dexamethason: bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab und Carfilzomib.
- 20 mg Dexamethason: bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab, Bortezomib und Lenalidomid.
- 10 mg Montelukast oral (oder Äquivalent), nur in Zyklus 1.
- 650 mg bis 1 000 mg Paracetamol oral (oder Äquivalent).
- 25 mg bis 50 mg Diphenhydramin intravenös oder oral (oder Äquivalent [z. B. Cetirizin, Promethazin, Dexchlorpheniramin]).

Zumind. während der ersten 4 subkutanen Anwendungen von Isatuximab sollte die intravenöse Anwendung von Diphenhydramin bevorzugt werden. Die oben empfohlene Dosis Dexamethason entspricht der Gesamtdosis, die als Teil der Prämedikation und als wichtiger Bestandteil des Behandlungsregimes nur als Einmalgabe vor der subkutanen Anwendung von Isatuximab 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 subkutanen Anwendung von Isatuximab anzuwenden. Wenn bei Patienten nach den ersten 4 subkutanen Anwendungen von Isatuximab keine SVR auftritt, kann der Bedarf einer weiteren Prämedikation überdacht werden.

Behandlung von Neutropenien

Bei Auftreten einer hämatologischen Toxizität kann das Aufschieben oder Aussetzen von Isatuximab subkutan und die Anwendung koloniestimulierender Faktoren (z. B. G-CSF) gemäß den lokalen Richtlinien erforderlich sein, um eine Erholung der Blutzellzahlen zu ermöglichen (siehe Abschnitt 4.4).

Prävention von Infektionen

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Isatuximab subkutan beträgt 1 400 mg, verabreicht als subkutane Injektion mit dem CirCLIQ On-Body-Delivery-System (OBDS) oder mit einer Spritze und einem Infusionsbesteck zur manuellen Anwendung. Isatuximab subkutan wird in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-SC + Pd) oder in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-SC + Kd) oder in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-SC + VRd) verabreicht.

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 Isatuximab subkutan (SC) sind in den Tabellen 1, 2 und 3 aufgeführt:

Siehe Tabellen 1 und 2 und Tabelle 3 auf Seite 2.

Versäumte Dosis

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

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

Zyklus	Dosierungsschema
Zyklus 1 (28-Tage-Zyklus)	1 400 mg SC wöchentlich; Tag 1, 8, 15 und 22
Zyklus 2 und danach (28-Tage-Zyklen)	1 400 mg SC alle 2 Wochen; Tag 1, 15

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.

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)	1 400 mg SC; Tag 1, 8, 15, 22 und 29
Zyklus 2 bis 4 (42-Tage-Zyklen)	1 400 mg SC alle 2 Wochen; Tag 1, 15 und 29
Zyklus 5 bis 17 (28-Tage-Zyklen)	1 400 mg SC alle 2 Wochen; Tag 1 und 15
Zyklus 18 und danach (28-Tage-Zyklen)	1 400 mg SC alle 4 Wochen; Tag 1

Jeder Behandlungszyklus besteht aus 42 Tagen von Zyklus 1 bis 4 und aus 28 Tagen von Zyklus 5 an. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität kommt.

handlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Dosisanpassungen

Eine Verringerung der Dosis von Isatuximab subkutan ist nicht zulässig. Möglicherweise ist das Aufschieben oder Aussetzen der Dosisgabe erforderlich. Bei Neutropenie von Grad 3 oder 4 oder febriler Neutropenie und/oder neutropenischer Infektion siehe oben „Behandlung von Neutropenien“. Bei systemischen verabreichungsbedingten Reaktionen (SVR) oder Reaktionen an der Injektionsstelle (*injection site reactions*, ISR) siehe folgend Tabelle 4 zu Dosisanpassungen (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 4.

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, mittelschwerer, schwerer oder terminaler Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Isatuximab erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung vor und keine Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung; es gibt jedoch keine Hinweise, die auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei diesen Patienten hindeuten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isatuximab subkutan bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten zu Isatuximab subkutan vor. Zurzeit verfügbare Daten für die intravenös angewendete Formulierung sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 angegeben, eine Dosierungsempfehlung für Isatuximab kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Die subkutane Formulierung von Sarclisa 1 400 mg ist nicht zur intravenösen Anwendung vorgesehen und darf nur als subkutane Injektion unter Verwendung der angegebenen Dosen verabreicht werden. Es ist wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die geeignete Formulierung (intravenöse oder subkutane Formulierung) und die verordnete Dosis verabreicht wird.

Sarclisa 1 400 mg ist nur zur subkutanen Anwendung im Abdominalbereich mit dem CirCLIQ On-Body-Delivery-System (OBDS) oder mit einer Spritze und einem Infusionsbesteck zur manuellen Verabreichung vorgesehen. Siehe Abschnitt 6.6 für Hinweise zur Vorbereitung und Anwendung von subkutanem Isatuximab.

- Sarclisa 1 400 mg ist nur zur subkutanen Anwendung im Abdominalbereich vorgesehen. Es liegen nur Daten zur Injektion in das Abdomen vor.

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

Zyklus	Dosierungsschema
<i>Induktionsbehandlung</i>	
Zyklus 1 (42-Tage-Zyklus)	1 400 mg SC; Tag 1, 8, 15, 22 und 29
Zyklus 2 bis 3 (42-Tage-Zyklen)	1 400 mg SC alle 2 Wochen; Tag 1, 15 und 29
Stopp für die Intensivierungsbehandlung (Hochdosis-Chemotherapie und ASZT), gefolgt von einer Erhaltungstherapie gemäß Behandlungsstandard	

Jeder Behandlungszyklus besteht aus 42 Tagen.

Tabelle 4: Dosisanpassungen von Isatuximab subkutan bei SVR und ISR

Nebenwirkung	Schweregrad	Empfehlungen für die subkutane Verabreichung von Isatuximab
Systemische verabreichungsbedingte Reaktionen (SVR)	Grad 2 oder Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> – Laufende Verabreichung abbrechen und nicht fortsetzen. – Zusätzliche Medikation verabreichen: Diphenhydramin 25 mg i. v. (oder Äquivalent) und/oder Methylprednisolon 100 mg i. v. (oder Äquivalent) und/oder andere unterstützende Maßnahmen nach Bedarf. – Bei Grad 3: Wiederaufnahme der Behandlung bei der nächsten geplanten Verabreichung in Betracht ziehen.
	3. Auftreten von Grad 3 oder Grad 4	– Isatuximab dauerhaft absetzen.
Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> – Während der Verabreichung: Verabreichung unterbrechen und erst nach Rückgang auf Grad ≤ 1 mit Pausen während der Verabreichung (bei Verwendung von CirCLIQ OBDS*) fortsetzen oder eine langsamere Verabreichung (bei manueller Injektion). – Nach der Verabreichung: Behandlung nach Rückgang auf Grad ≤ 1 fortsetzen.
	Grad 3 oder Grad 4	– Isatuximab dauerhaft absetzen.

NCI-CTCAE v5.0

* Falls die subkutane Verabreichung von Isatuximab mittels CirCLIQ OBDS unterbrochen werden muss, bitte die Gebrauchsanweisung des OBDS beachten.

- Die Stelle der subkutanen Verabreichung ist jedes Mal zu wechseln.
- Keine anderen Arzneimittel in den Bereich injizieren, in den Isatuximab subkutan injiziert wird.
- Nicht in Bereiche injizieren, in denen die Haut verletzt, empfindlich, gerötet, warm, vernarbt oder stark behaart ist.

Verabreichung mit dem CirCLIQ On-Body-Delivery-System

- Vollständige Anweisungen zur Zubereitung und Verabreichung siehe die Gebrauchsanweisung des CirCLIQ OBDS, die dem Produkt beiliegt.

Verabreichung mit Spritze und Infusionsbesteck zur manuellen Verabreichung

- Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer abwischen und trocknen lassen.
- Bei der Injektion einen Mindestabstand von 5 cm zum Bauchnabel einhalten. Nadelschutz entfernen.
- Haut an der Injektionsstelle am Abdomen zusammendrücken. Es ist wichtig, aus-

reichend Haut zusammendrücken, um unter die Haut injizieren zu können und nicht in den Muskel.

- Nadel mit einer raschen, pfeilartigen Bewegung in einem Winkel von 45 Grad einführen.

Hinweis: Nadel und Spritze während der Injektion so wenig wie möglich bewegen. Bei Bedarf kann das Infusionsbesteck mit einem Verband fixiert werden.

10 ml Sarclisa 1 400 mg über ungefähr 6 Minuten subkutan in das Abdomen injizieren.

Bei Auftreten von Schmerzen Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit verringern. Wenn sich die Schmerzen nicht durch Unterbrechen oder Verlangsamen der Infusion bessern, kann auf der gegenüberliegenden Seite des Abdomens eine zweite Injektionsstelle gewählt werden, um den Rest der Dosis zu verabreichen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen 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.

Systemische verabreichungsbedingte Reaktionen (SVR)

In klinischen Studien mit subkutanem Isatuximab (n = 522) kam es bei 16 der Patienten (3,1 %) zu systemischen verabreichungsbedingten Reaktionen (SVR). 14 Patienten (2,7 %) erlebten nur eine Episode. Eine SVR trat bei 10 Patienten (1,9 %) während der ersten Anwendung auf. Die Reaktionen waren meist niedriggradig (Grad 1 oder 2) und klangen innerhalb von höchstens 3 Tagen wieder ab. Die berichteten Symptome von SVR (alle unter 1 %) waren hauptsächlich Fieber, Dyspnoe und Sinustachykardie. Es gab eine Episode einer SVR Grad 3 bei einem Patienten, bei dem Hypertonie und Dyspnoe auftraten. Bei SVR vom Grad ≥ 2 sollten Anpassungen der Anwendung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Um das Risiko und Ausmaß von SVR zu verringern, sind Patienten vor der Anwendung von Isatuximab subkutan mit einer Prämedikation mit Montelukast (nur 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).

Neutropenie

Neutropenie wurde in klinischen Studien mit Isatuximab subkutan oder intravenös in Kombinationstherapien berichtet. Bei subkutanen Kombinationstherapien mit Isatuximab subkutan wurde bei Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 50 kg im Vergleich zu Patienten mit einem höheren Körpergewicht eine höhere Inzidenz von Neutropenien des Grades 3–4 als Laboranomalie beobachtet, wobei jedoch die Inzidenz neutropenischer Komplikationen ähnlich war (siehe Abschnitt 4.8).

Während der Behandlung ist das Blutbild regelmäßig zu kontrollieren. Eine antibakterielle und antivirale Prophylaxe (wie z. B. Herpes-zoster-Prophylaxe) können während der Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit Neutropenie sind auf Anzeichen von Infektionen zu überwachen. Eine Verringerung der Dosis von Isatuximab subkutan wird nicht empfohlen. Das Aufschieben einer Dosis von Isatuximab subkutan und die Anwendung koloniestimulierender Faktoren (z. B. G-CSF) sind zu erwägen, um das Risiko von Neutropenien zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2).

Infektionen

Infektionen wurden in klinischen Studien mit Isatuximab subkutan oder intravenös in Kombinationstherapien mit einer Inzidenz von 66,4 % der Patienten berichtet, einschließlich Infektionen des Grades ≥ 3 , die bei 29,9 % der Patienten berichtet wurden. Infektionen der oberen Atemwege, Pneumonien und

Bronchitis waren die am häufigsten berichteten Infektionen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die mit Isatuximab subkutan 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) sollten während der Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sekundäre primäre Malignitäten

Sekundäre primäre Malignitäten (*second primary malignancies*, SPMs) wurden in klinischen Studien mit Isatuximab subkutan oder intravenös in Kombinationstherapien berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Gesamtinzidenz von SPMs in Patienten, die Isatuximab (subkutane und intravenöse Formulierungen) erhalten haben, beträgt 5,4 %. Die Patienten sind auf die Bildung von sekundären primären Malignitäten zu überwachen und, falls indiziert, ist eine Behandlung einzuleiten.

Tumorlysesyndrom

Bei Patienten, die intravenös angewendetes 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 Anwendung von Isatuximab bestehen bleiben. Um mögliche Probleme bei Erythrozyten-Transfusionen zu vermeiden, sind bei mit Isatuximab behandelten Patienten vor der ersten Anwendung 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. 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 vermutet wird, ist die Anwendung eines validierten Isatuximab-spezifischen IFE-Assays (Sebia Hydrashift) in Erwägung zu ziehen,

um die Interferenz mit Isatuximab zu beseitigen und spezifisch im Serum verbliebenes M-Protein nachzuweisen und somit die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens zu erleichtern (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 Patienten ≥ 85 Jahre vor (siehe Abschnitt 4.8).

Körpergewicht > 120 kg

Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 120 kg besteht die Möglichkeit für eine verminderte Wirksamkeit von Isatuximab subkutan, aufgrund des Einflusses des Körpergewichts auf die Exposition (siehe Abschnitt 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Pharmakokinetik von subkutan angewendetem Isatuximab und begleitend verabreichtem Pomalidomid, Carfilzomib, Bortezomib und Lenalidomid wird voraussichtlich nicht durch die gemeinsame Anwendung beeinflusst, wie es auch für intravenös verabreichtes Isatuximab gezeigt wurde.

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 ausgeschlössen 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. Aufgrund dieser Interferenz wurde in den klinischen Studien IRAKLIA und IZALCO zur Beurteilung der Wirksamkeit routinemäßig der Hydrashift-Assay verwendet, um das vollständige Ansprechen bei Patienten mit IgG-Kappa-Myelomprotein zu bestimmen.

Bei Patienten mit persistierendem, sehr gutem partiellen Ansprechen, bei denen eine Interferenz vermutet wird, ist die Anwendung eines validierten Isatuximab-spezifischen IFE-Assays (Sebia Hydrashift) in Erwägung zu ziehen, um die Interferenz mit Isatuximab zu beseitigen und spezifisch im Serum verbliebenes M-Protein nachzuweisen und somit die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens zu erleichtern (siehe Abschnitt 4.4).

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 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

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit subkutanem oder intravenösem Isatuximab in Kombinationstherapien (n = 2 656) waren infusionsbedingte Reaktionen (27,5%), Diarrhö (27,2%), Neutropenie (25,1%), Infektionen der oberen Atemwege (23%), Pneumonie (22%) und Ermüdung/Fatigue (20,7%). Das häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignis war Pneumonie (16,5%). Ein endgültiger Abbruch der Studienbehandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde bei 10,2% der Patienten (aufgrund von Pneumonie in 1,1% der Patienten) berichtet. Unerwünschte Ereignisse mit tödlichem Ausgang während der Behandlung wurden bei 5,9% der Patienten (aufgrund von Pneumonie in 1,9% der Patienten) berichtet.

Das Sicherheitsprofil von Isatuximab 1 400 mg subkutan (n = 522) in Kombinationstherapien war insgesamt konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Isatuximab 10 mg/kg intravenös (n = 2 134) in Monotherapie oder in Kombinationstherapien. Unterschiede wurden bei systemischen Verabreichungsreaktionen beobachtet, mit einer geringeren Inzidenz bei Isatuximab subkutan (3,1%) gegenüber Isatuximab intravenös (33,5%). Reaktionen an der Injektionsstelle in Verbindung mit der subkutanen Verabreichung von Isatuximab wurden bei 1,48% der Injektionen (11,9% der Patienten) berichtet, alle Grad ≤ 2.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nach Häufigkeitskategorien beschrieben. Die Häufigkeiten sind definiert wie folgt: 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.

Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd)

Tabelle 5 zeigt die gepoolten Sicherheitsdaten von 827 Patienten mit rezidierten und/oder refraktären Multiplen Myelom (RRMM), die mit

Isatuximab subkutan 1 400 mg (307 Patienten) oder mit Isatuximab intravenös 10 mg/kg (520 Patienten) behandelt wurden. Die Daten umfassen Patienten aus den Studien IRAKLIA (EFC15951), TCD15484, ICARIA-MM (EFC14335) und TCD14079.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5.

Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd)

Tabelle 6 zeigt die gepoolten Sicherheitsdaten von 251 Patienten mit RRMM, die mit Isatuximab subkutan 1 400 mg oder mit Isatuximab intravenös 10 mg/kg behandelt wurden. Die Daten umfassen Patienten aus den Studien IZALCO (ACT17453) und IKEMA (EFC15246).

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6.

Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd)

Tabelle 7 zeigt die gepoolten Sicherheitsdaten von 904 Patienten mit NDMM, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren oder nicht und mit Isatuximab subkutan 1 400 mg (141 Patienten) oder mit Isatuximab intravenös 10 mg/kg (763 Patienten) behandelt wurden. Die Daten umfassen Patienten aus den Studien IsaSoCut (IIT17756), GMMG-HD8 (IIT17041), IMROZ, TCD13983 und GMMG-HD7 (IIT15403).

Siehe Tabelle 7 auf Seite 7.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Systemische verabreichungsbedingte Reaktionen (SVR)

In klinischen Studien (IRAKLIA, IZALCO, IsaSoCut, GMMG-HD8 und TCD15484, n = 522) wurde bei 3,1% der Patienten von SVR im Zusammenhang mit der subkutanen Anwendung von Isatuximab berichtet. SVR traten bei 1,9% der Patienten bei der ersten Verabreichung und bei 1,3% der Patienten bei nachfolgenden Verabreichungen auf. Bei den Patienten mit SVR traten diese ab dem Tag der Verabreichung (42,1% der Patienten) bis zu 3 Tage nach der Verabreichung (15,8% der Patienten) auf. SVR vom Grad 1 wurden bei 1,9%, Grad 2 bei 1,0% und Grad 3 bei 0,2% der Patienten berichtet. SVR vom Grad 4 oder 5 wurden nicht berichtet. Alle SVR klangen wieder ab, und zwar innerhalb von einem Tag bei 42,1%, innerhalb von 2 Tagen bei 15,8% und innerhalb von 3 oder mehr Tagen bei 42,1% der Patienten. Es wurden keine subkutanen Anwendungen von Isatuximab aufgrund von SVR unterbrochen oder endgültig abgebrochen (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien zum Multiplen Myelom mit intravenös angewendetem Isatuximab wurde bei 0,3% der Patienten von anaphylaktischen Reaktionen im Zusammenhang mit Infusionsreaktionen berichtet. Nach Markteinführung sind Fälle von tödlich verlaufenden anaphylaktischen Reaktionen bei intravenöser Anwendung von Isatuximab berichtet worden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In klinischen Studien (IRAKLIA, IZALCO, IsaSoCut, GMMG-HD8 und TCD15484, n = 522) wurde bei 11,9% der Patienten (10% Grad 1 und 1,9% Grad 2) und 1,48% der Injektionen (154 Episoden bei 10 422 In-

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

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (n = 827)	
			Alle Grade	Grad ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie ^a	Sehr häufig	28,4 %	22,0 %
	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig	27,9 %	2,1 %
	neutropenische Infektion	Sehr häufig	16,9 %	8,3 %
	Bronchitis	Sehr häufig	10,6 %	1,6 %
	Covid-19	Sehr häufig	10,2 %	1,8 %
	Herpes zoster	Häufig	1,2 %	0,2 %
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ^b	Hautkrebs	Häufig	4,2 %	0,8 %
	solider Tumor (Nicht-Hautkrebs)	Häufig	1,7 %	1,0 %
	hämatologische bösartige Erkrankung	Gelegentlich	0,5 %	0,5 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie ^c	Sehr häufig	51 %	50,7 %
	Thrombozytopenie	Häufig	8,5 %	7,9 %
	Anämie	Häufig	6,9 %	5,3 %
	febrile Neutropenie	Häufig	5,3 %	5,3 %
	Lymphopenie	Nicht bekannt	-	-
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion ^d	Gelegentlich	0,3 %	0,3 %
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	Häufig	5,3 %	0,5 %
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Sehr häufig	16,7 %	3,7 %
Erkrankungen des Nervensystems	periphere sensorische Neuropathie	Sehr häufig	10,2 %	0,5 %
	Schwindel	Häufig	8,9 %	0,2 %
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern	Häufig	4,0 %	1,9 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Sehr häufig	12,3 %	2,3 %
	Husten	Sehr häufig	12,2 %	0 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	25,4 %	1,5 %
	Obstipation	Sehr häufig	18,4 %	0,1 %
	Übelkeit	Sehr häufig	13,2 %	0,5 %
	Erbrechen	Häufig	8,1 %	0,5 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Sehr häufig	14,5 %	1,6 %
	Arthralgie	Sehr häufig	10,8 %	1,7 %
	Muskelspasmen	Sehr häufig	10,6 %	0,2 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung/Fatigue	Sehr häufig	24,2 %	3,6 %
	peripheres Ödem	Sehr häufig	13,9 %	0,7 %
	Fieber	Sehr häufig	10,2 %	1,2 %
Untersuchungen	Gewicht erniedrigt	Häufig	2,9 %	0,1 %
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	systemische verabreichungsbedingte Reaktion ^e mit Isatuximab intravenös ^f mit Isatuximab subkutan ^g	Sehr häufig Häufig	31,5 % 2,0 %	1,5 % 0,3 %
	Reaktionen an der Injektionsstelle ^{e,g} mit Isatuximab subkutan	Häufig	9,8 %	0 %

^a Der Begriff Pneumonie ist ein Sammelbegriff.

^b Basierend auf berichteten sekundären primären Malignitäten während des Behandlungszeitraums der Studie und während des Zeitraums nach der Behandlung.

^c Hämatologische Laborwerte wurden nur als TEAEs bewertet, wenn sie zum Abbruch der Therapie und/oder einer Dosisanpassung führten und/oder ein Kriterium, um als schwerwiegend eingestuft zu werden, erfüllten. Der Begriff Neutropenie umfasst sowohl Neutropenie als auch die Verminderung der Neutrophilenzahl.

^d Basierend auf Erfahrungen nach der Markteinführung mit intravenösem Isatuximab.

^e Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

^f Basierend auf den Behandlungsarmen mit Isatuximab intravenös aus klinischen Studien mit Isatuximab subkutan und intravenös (n = 520).

^g Basierend auf den Behandlungsarmen mit Isatuximab subkutan der klinischen Isatuximab-SC-Studien (n = 307).

MedDRA 27.0.

jektionen) von Reaktionen an der Injektionsstelle bei der subkutanen Anwendung von Isatuximab berichtet. Reaktionen an der Injektionsstelle vom Grad 3, 4 oder 5 wurden nicht berichtet. Die Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 85,9 % der Patienten

am Tag der Verabreichung auf. Alle Reaktionen an der Injektionsstelle klangen wieder ab, 74,3 % noch am selben Tag. Bei Isa-SC + Pd und Isa-SC + Kd kam es bei 5 % der Patienten zu Symptomen von Reaktionen an der Injektionsstelle (in den Isa-VRd

Studien nicht erfasst). Die häufigsten (> 1 %) Symptome von Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erythem an der Injektionsstelle (3,4 %), Schwellung an der Injektionsstelle (1,8 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (1,6 %).

Tabelle 6: Nebenwirkungen, berichtet bei Patienten mit Multiplem Myelom, die mit subkutan oder intravenös angewendetem Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason behandelt wurden

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (n = 251)	
			Alle Grade	Grad ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig	39,4 %	2,8 %
	Pneumonie ^a	Sehr häufig	30,3 %	21,1 %
	Bronchitis	Sehr häufig	18,7 %	1,6 %
	Nasopharyngitis	Sehr häufig	16,7 %	0 %
	Covid-19	Sehr häufig	15,1 %	2,4 %
	Atemwegsinfektion	Sehr häufig	10,8 %	1,2 %
	Influenza	Sehr häufig	10,0 %	1,2 %
	Herpes zoster	Häufig	2,4 %	0,4 %
	neutropenische Infektion	Häufig	2,0 %	0,4 %
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ^b	Hautkrebs	Häufig	6,0 %	1,6 %
	solider Tumor (Nicht-Hautkrebs)	Häufig	2,8 %	2,4 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie ^c	Häufig	8,0 %	7,2 %
	Anämie	Häufig	6,0 %	4,4 %
	Thrombozytopenie	Häufig	4,8 %	3,6 %
	febrile Neutropenie	Häufig	1,2 %	1,2 %
	Lymphopenie	Nicht bekannt	-	-
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion ^d	Gelegentlich	0,3 %	0,3 %
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Sehr häufig	21,5 %	5,2 %
Erkrankungen des Nervensystems	periphere sensorische Neuropathie	Sehr häufig	12,7 %	0 %
	Schwindel	Häufig	4,4 %	0 %
Augenerkrankungen	Katarakt	Sehr häufig	13,1 %	3,2 %
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Sehr häufig	31,5 %	17,9 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Sehr häufig	23,9 %	4,4 %
	Husten	Sehr häufig	17,9 %	0 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	31,1 %	2,0 %
	Übelkeit	Sehr häufig	16,7 %	0 %
	Erbrechen	Sehr häufig	13,9 %	0,8 %
	Obstipation	Sehr häufig	10,4 %	0,4 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Sehr häufig	19,9 %	1,6 %
	Arthralgie	Sehr häufig	17,1 %	1,6 %
	Muskelspasmen	Sehr häufig	11,6 %	0 %
	Schmerz in einer Extremität	Sehr häufig	11,6 %	0 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung/Fatigue	Sehr häufig	25,1 %	4,4 %
	Asthenie	Sehr häufig	14,3 %	1,6 %
	peripheres Oedem	Sehr häufig	13,5 %	0,4 %
	Fieber	Sehr häufig	12,7 %	1,6 %
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	systemische verabreichungsbedingte Reaktion ^e mit Isatuximab intravenös ^f mit Isatuximab subkutan ^g	Sehr häufig Häufig	47,5 % 2,7 %	0,6 % 0 %
	Reaktionen an der Injektionsstelle ^{e g} mit Isatuximab subkutan	Häufig	8,1 %	0 %

^a Der Begriff Pneumonie ist ein Sammelbegriff.

^b Basierend auf berichteten sekundären primären Malignitäten während des Behandlungszeitraums der Studie und während des Zeitraums nach der Behandlung.

^c Hämatologische Laborwerte wurden nur als TEAEs bewertet, wenn sie zum Abbruch der Therapie und/oder einer Dosisanpassung führten und/oder ein Kriterium, um als schwerwiegend eingestuft zu werden, erfüllten. Der Begriff Neutropenie umfasst sowohl Neutropenie als auch die Verminderung der Neutrophilenzahl.

^d Basierend auf Erfahrungen nach Markteinführung mit intravenösem Isatuximab.

^e Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

^f Basierend auf einer klinischen Studie mit Isatuximab intravenös (n = 177).

^g Basierend auf einer klinischen Studie mit Isatuximab subkutan (n = 74).

MedDRA 27.0

Tabelle 7: Nebenwirkungen, berichtet bei Patienten mit Multiplen Myelom, die mit subkutan oder intravenös angewendetem Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (n = 904)	
			Alle Grade	Grad ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie ^a	Sehr häufig	19,9 %	14,7 %
	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig	15,2 %	0,7 %
	Bronchitis	Sehr häufig	11,8 %	1,7 %
	Covid-19	Sehr häufig	11,3 %	1,5 %
	neutropenische Infektion	Häufig	4,8 %	1,8 %
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ^b	Hautkrebs	Häufig	3,3 %	1,0 %
	solider Tumor (Nicht-Hautkrebs)	Häufig	2,3 %	1,5 %
	hämatologische bösartige Erkrankung	Gelegentlich	0,3 %	0,1 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie ^c	Sehr häufig	33,7 %	28,8 %
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	13,2 %	10,7 %
	Lymphopenie	Sehr häufig	12,8 %	11,2 %
	Anämie	Häufig	8,2 %	4,3 %
	febrile Neutropenie	Häufig	1,5 %	1,4 %
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion ^d	Gelegentlich	0,2 %	0,2 %
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Sehr häufig	12,3 %	1,9 %
Erkrankungen des Nervensystems	periphere sensorische Neuropathie	Sehr häufig	29,2 %	3,3 %
	Polyneuropathie	Sehr häufig	10,0 %	2,1 %
	Schwindel	Häufig	7,0 %	0,2 %
Augenerkrankungen	Katarakt	Sehr häufig	15,8 %	6,1 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	29,9 %	5,0 %
	Obstipation	Sehr häufig	22,9 %	1,7 %
	Erbrechen	Häufig	5,4 %	0,3 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Sehr häufig	10,6 %	2,0 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Sehr häufig	11,9 %	1,5 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	peripheres Ödem	Sehr häufig	17,1 %	0,3 %
	Asthenie	Sehr häufig	14,8 %	2,0 %
	Ermüdung/Fatigue	Sehr häufig	14,3 %	3,0 %
	Fieber	Sehr häufig	10,4 %	1,0 %
Untersuchungen	Gewicht erniedrigt	Häufig	6,1 %	0,4 %
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	systemische verabreichungsbedingte Reaktion ^e mit Isatuximab intravenös ^f	Sehr häufig	19,9 %	1,2 %
	mit Isatuximab subkutan ^g	Häufig	5,7 %	0 %
	Reaktionen an der Injektionsstelle ^{e g} mit Isatuximab subkutan	Sehr häufig	18,4 %	0 %

^a Der Begriff Pneumonie ist ein Sammelbegriff.

^b Basierend auf berichteten sekundären primären Malignitäten während des Behandlungszeitraums der Studie und während des Zeitraums nach der Behandlung.

^c Der Begriff Neutropenie umfasst sowohl Neutropenie als auch die Verminderung der Neutrophilenzahl.

^d Basierend auf Erfahrungen nach der Markteinführung mit intravenösem Isatuximab.

^e Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

^f Basierend auf den Behandlungsarmen mit Isatuximab intravenös aus klinischen Studien mit Isatuximab subkutan und intravenös (n = 763).

^g Basierend auf den Behandlungsarmen mit Isatuximab subkutan der klinischen Isatuximab-SC-Studien (n = 141)

MedDRA 27.0.

In IZALCO war die Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle (8,1 % der Patienten) bei Injektionen mit dem CirCLIQ OBDS (0,86 % der Injektionen mit dem CirCLIQ OBDS) und manuellen Injektionen (1,34 % der manuellen Injektionen) ähnlich. In IRAKLIA wurde bei den 12 Patienten (4,6 % der Patienten, 55 Verabreichungen) mit mindestens einer zu Hause durchgeführten subkutanen Sarclisa-Verabreichung über eine Reaktion an der Injektionsstelle berichtet. Hierbei handelte es sich um eine

einzelne Episode vom Grad 1, die am selben Tag wieder abklang.

Infektionen

In klinischen Studien mit intravenösen und subkutanen Isatuximab-Formulierungen (n = 2 656) waren die am häufigsten berichteten Infektionen Infektion der oberen Atemwege (23,0 %), Pneumonie (22,0 %), und Bronchitis (11,0 %). Infektionen vom Grad ≥ 3 wurden bei 29,9 % der Patienten berichtet, einschließlich 16,6 % mit Pneu-

monie Grad ≥ 3. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 29,0 % der Patienten berichtet. Die häufigste schwerwiegende Infektion war Pneumonie (16,5 %). Ein Abbruch der Behandlung aufgrund von Infektionen wurde von 4,0 % der Patienten berichtet. Infektionen mit Todesfolge wurden für 3,4 % der Patienten berichtet. Neutropenische Komplikationen wurden bei 9,0 % der Patienten beobachtet, einschließlich 2,5 % febriler Neutropenien und 7,2 % neutropenischer Infektionen.

Sekundäre primäre Malignitäten

In klinischen Studien mit subkutanen und intravenösen Formulierungen von Isatuximab (n = 2 656) wurden sekundäre primäre Malignitäten (SPMs) bei 144 Patienten (5,4 %) berichtet, mit einer Rate von 3,0 pro 100 Personenjahre. Die SPMs waren Hautkrebs bei 89 Patienten (3,4 %), solide Tumoren außer Hautkrebs bei 52 Patienten (2,0 %) und hämatologische Malignitäten bei 8 Patienten (0,3 %). Die am häufigsten berichteten SPMs waren Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut (1,5 % bzw. 1,6 % der Patienten). In den Studien, in denen diese Angaben erfasst wurden (n = 2 518), erfolgte bei 26 Patienten (1,0 %) ein dauerhafter vollständiger Behandlungsabbruch aufgrund von SPM.

Herzinsuffizienz

In klinischen Studien mit intravenösen und subkutanen Formulierungen von Isatuximab (n = 2 656) wurde Herzinsuffizienz bei 38 Patienten (1,4 %) berichtet. Bei Patienten, die intravenöses oder subkutanes Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason erhielten (IZALCO und IKEMA), wurden 10 Fälle (4,0 %) von Herzinsuffizienz mit 5 schwerwiegenden Fällen (2,0 %) berichtet. Bei Patienten, die intravenöses Isatuximab in IKEMA erhielten (Isa-IV + Kd vs Kd), wurde Herzinsuffizienz bei 7,3 % der Patienten im Isa-IV + Kd-Arm und bei 6,6 % der Patienten im Kd-Arm berichtet. Schwerwiegende Herzinsuffizienz wurde bei 4,0 % der Patienten im Isa-IV + Kd-Arm und bei 3,3 % der Patienten im Kd-Arm beobachtet (siehe Fachinformation von Carfilzomib).

Hämatologische Laborwerte

Siehe Tabellen 8, 9 und 10.

Ältere Patienten

Von der Gesamtzahl der Patienten in klinischen Studien mit Isatuximab subkutan und intravenös (n = 2 656) waren 43,8 % (1 165 Patienten) jünger als 65 Jahre, 41,4 % (1 099 Patienten) 65–74 Jahre und 14,8 % (392 Patienten) mindestens 75 Jahre alt. Zwischen älteren und jüngeren Patienten wurden Unterschiede im Sicherheitsprofil beobachtet. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (*treatment emerging adverse events* [TEAEs]) vom Grad ≥ 3 wurden bei 69,0 % der Patienten unter 65 Jahren, bei 80,2 % der Patienten im Alter von 65–74 Jahren und bei 78,8 % der Patienten ab 75 Jahren berichtet. Neutropenie vom Grad ≥ 3 trat bei älteren Patienten häufiger auf mit Inzidenzen von 19,4 % bei Patienten unter 65 Jahren, 24,8 % bei Patienten von 65–74 Jahren und 28,6 % bei Patienten ab 75 Jahren. Infektionen vom Grad ≥ 3 traten bei älteren Patienten häufiger auf mit Inzidenzen von 24,2 % bei Patienten unter 65 Jahren, 34,2 % bei Patienten von 65–74 Jahren und 34,7 % bei Patienten ab 75 Jahren. TEAEs vom Grad 5 wurden bei 5,2 % der Patienten unter 65 Jahren, bei 7,1 % der Patienten im Alter von 65–74 Jahren und bei 10,5 % der Patienten ab 75 Jahren berichtet. Schwerwiegende TEAEs wurden bei 45,5 % der Patienten unter 65 Jahren, bei 56,6 % der Patienten im Alter von 65–74 Jahren und bei 59,9 % der Patienten ab 75 Jahren berichtet. TEAEs, die zu einem endgültigen Abbruch der Behand-

Tabelle 8: Auffällige hämatologische Laborwerte während der Behandlungsphase bei Patienten, die Isa-SC + Pd oder Isa-IV + Pd erhielten

Laborparameter	Isatuximab subkutan oder intravenös + Pomalidomid + Dexamethason (n = 827)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Neutropenie	96,1 %	30,1 %	50,9 %
Anämie	96,8 %	21,6 %	0 %
Lymphopenie	92,8 %	41,5 %	9,8 %
Thrombozytopenie	85,0 %	13,8 %	13,8 %

Der verwendete Nenner für die prozentuale Berechnung ist die Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Bewertung der Laboruntersuchung während des jeweiligen Beobachtungszeitraums.
CTCAE-Version: 5

Tabelle 9: Auffällige hämatologische Laborwerte während der Behandlungsphase bei Patienten, die Isa-SC + Kd oder Isa-IV + Kd erhielten

Laborparameter	Isatuximab subkutan oder intravenös + Carfilzomib + Dexamethason (n = 251)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Anämie	100 %	23,2 %	0 %
Lymphopenie	93,6 %	52,8 %	15,2 %
Thrombozytopenie	93,2 %	16,4 %	11,2 %
Neutropenie	56,4 %	17,2 %	2,4 %

Der verwendete Nenner für die prozentuale Berechnung ist die Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Bewertung der Laboruntersuchung während des jeweiligen Beobachtungszeitraums.
CTCAE-Version: 5

Tabelle 10: Auffällige hämatologische Laborwerte während der Behandlungsphase bei Patienten, die Isa-SC + VRd oder Isa-IV + VRd erhielten

Laborparameter	Isatuximab subkutan oder intravenös + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (n = 904)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Anämie	90,5 %	8,6 %	0 %
Lymphopenie	77,9 %	30,7 %	11,3 %
Thrombozytopenie	58,3 %	9,0 %	7,8 %
Neutropenie	59,2 %	19,7 %	9,5 %

Der verwendete Nenner für die prozentuale Berechnung ist die Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Bewertung der Laboruntersuchung während des jeweiligen Beobachtungszeitraums.
CTCAE-Version: 5.

lung führten, wurden bei 6,0 % der Patienten unter 65 Jahren, bei 12,3 % der Patienten im Alter von 65–74 Jahren und bei 13,0 % der Patienten ab 75 Jahren berichtet. In Studien zum neu diagnostizierten Multiplen Myelom (n = 904) wurden TEAEs vom Grad 5 bei 1,8 % der Patienten unter 65 Jahren, bei 6,4 % der Patienten zwischen 65–74 Jahren und bei 11,8 % der Patienten ab 75 Jahren berichtet.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Isatuximab die Möglichkeit für Immunogenität.

Anti-Wirkstoff-Antikörper (*anti-drug antibodies*, ADA) wurden nach subkutaner Isatuximab-Gabe gelegentlich berichtet (4,9 % in Studien bei RRMM und 15,9 % in Studien bei NDMM). In der kleinen Subgruppe ADA-positiver Patienten zeigte sich kein erkenn-

barer Einfluss der ADA auf die Pharmakokinetik, Sicherheit oder Wirksamkeit von Isatuximab.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Isatuximab bei Kindern ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten zur subkutanen Anwendung von Isatuximab vor.

In einer einarmigen Phase-II-Studie, die mit intravenös angewendetem Isatuximab bei 67 pädiatrischen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie oder akuter myeloischer Leukämie durchgeführt wurde, wurden alle hinsichtlich der Sicherheit auswertbaren therapiebedingten unerwünschten Ereignisse (*treatment emerging adverse events*, 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 intravenös angewendetem 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 1 400 mg subkutan 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 Pha-

gozytose (*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 Nicotinamidadeninucleotid (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 mit Multiplem Myelom, die Isatuximab intravenös 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. Darüber hinaus löste Isatuximab 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 Zellyse 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

Klinische Erfahrung mit Isatuximab subkutan Rezidiertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

IRAKLIA (EFC15951, Isa-SC + Pd vs. Isa-IV + Pd)

IRAKLIA ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, offene, 2-armige Phase-III-Studie zur Nicht-Unterlegenheit bei Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom (RRMM). Diese Studie verglich die Wirksamkeit, die Pharmakokinetik und die Sicherheit von Isatuximab 1 400 mg, subkutan angewendet, mit Isatuximab als 10 mg/kg intravenöse Infusion, jeweils in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-SC + Pd versus Isa-IV + Pd).

Die Patienten hatten mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten, einschließlich Lenalidomid und eines Proteasom-Inhibitors (PI), und zeigten eine Krankheitsprogression unter der Lenalidomid-Therapie oder innerhalb von 60 Tagen danach.

Insgesamt wurden 531 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder eine mit dem CirCLIQ OBDS subkutan verabreichte Fixdosis von 1 400 mg Isatuximab (Isa-SC + Pd-Arm, 263 Patienten) oder eine intravenöse Infusion von 10 mg/kg Isatuximab (Isa-IV + Pd-Arm, 268 Patienten), je-

weils in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, zu erhalten. Ab Zyklus 6 wurde den Patienten im Isa-SC-Behandlungsum am Tag 15 eine häusliche Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal angeboten. Die Entscheidung, eine häusliche Verabreichung am Tag 15 anzubieten, basierte auf dem Fehlen einer systemischen Verabreichungsreaktion in Zyklus 4 und Zyklus 5, dem hämatologischen Test an Tag 1 des jeweiligen Zyklus und der Beurteilung des Prüfarztes. Zwölf (12) von 202 Patienten, die in Ländern aufgenommen wurden, in denen dies zulässig ist, erhielten mindestens eine Verabreichung zu Hause durch medizinisches Fachpersonal und die Gesamtanzahl zu Hause mit dem CirCLIQ OBDS durchgeführter Injektionen betrug 55. 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. In beiden Behandlungsumen wurde Isatuximab im ersten Zyklus jede Woche, danach alle zwei Wochen angewendet. 4 mg Pomalidomid wurden in jedem 28-tägigen Zyklus einmal täglich von Tag 1 bis Tag 21 oral eingenommen. Dexamethason oral 40 mg (20 mg bei Patienten \geq 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 Behandlungsumen vergleichbar. Das mediane Patientenalter betrug 66 Jahre (Bereich: 31–86), 17,9 % der Patienten waren \geq 75 Jahre; 69,4 % der Patienten waren kaukasischer, 20,9 % asiatischer und 4,2 % afroamerikanischer Abstammung bzw. schwarzer Hautfarbe. Der Anteil der Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m²) betrug 32 % im Isa-SC + Pd-Arm und 23 % im Isa-IV + Pd-Arm. Das *International Staging System* (ISS)-Stadium bei Aufnahme in die Studie lag bei 59,3 % der Patienten bei I, bei 26,6 % der Patienten bei II und bei 12,1 % der Patienten bei III. Insgesamt wiesen 20,5 % der Patienten bei Aufnahme in die Studie Hochrisiko-Chromosomenanomalien auf: del(17p), t(4;14), t(14;16) und eine Chromosomenanomalie an 1q21 waren entsprechend bei 10 %, 9,6 %, 2,1 % bzw. 35,6 % der Patienten nachweisbar. Das mediane Körpergewicht betrug 72 kg (Bereich: 36 bis 161), darunter 32 % der Patienten mit einem Körpergewicht \leq 65 kg, 44,1 % mit einem Körpergewicht von $>$ 65 kg bis \leq 85 kg und 23,9 % mit einem Körpergewicht von $>$ 85 kg.

Die mediane Anzahl vorheriger Therapielinien betrug 2 (Bereich 1–8), und 30 % der Patienten hatten zuvor eine Therapielinie erhalten. Alle außer einem Patienten erhielten zuvor einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid und 56 % der Patienten erhielten zuvor eine Stammzelltransplantation. 14,1 % der Patienten im Isa-SC + Pd-Arm und 10,8 % der Patienten im Isa-IV + Pd-Arm waren zuvor mit Daratumumab behandelt worden. Die Mehrheit der Patienten (83,6 %) war refraktär gegenüber Lenalidomid, 50 % waren refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor und 44 % refraktär sowohl gegenüber einem immunmodulatorischen

Arzneimittel als auch einem Proteasom-Inhibitor.

Die mediane Behandlungsdauer mit Isatuximab betrug in beiden Behandlungsarmen 34 Wochen. Die vollständige Dosisverabreichung mit dem CirCLIQ OBDS wurde bei 99,9% der Injektionen (5 140 von 5 145 Injektionen) erreicht. Die mediane Dauer der Injektion mit dem CirCLIQ OBDS betrug 13 Minuten, und die Mehrheit (97,9%) wurde in \leq 20 Minuten abgeschlossen.

IRAKLIA war darauf ausgelegt, die Nicht-unterlegenheit der subkutanen Anwendung von Isatuximab 1 400 mg gegenüber der intravenösen Anwendung von Isatuximab auf der Basis der co-primären Wirksamkeitsendpunkte Gesamtansprechrates (*overall response rate*, ORR) und dem pharmakokinetischen Endpunkt C_{trough} im *Steady State* (entsprechend vor Dosisgabe an Tag 1 von Zyklus 6) zu zeigen (siehe Abschnitt 5.2).

Die ORR-Ergebnisse wurden bewertet durch ein unabhängiges Prüfungsgremium (*Independent Review 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).

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten zeigen die Ergebnisse, dass die subkutane Anwendung von Isatuximab 1 400 mg in Kombination mit Pd der intravenösen Anwendung von Isatuximab 10 mg/kg in Kombination mit Pd hinsichtlich ORR und C_{trough} im *Steady State* nicht unterlegen ist (siehe Abschnitt 5.2). Für die ORR wurde die Nicht-Unterlegenheit erreicht, da die untere Grenze des 95%-KI des relativen Risikos von 1,008 [95%-KI: 0,903 bis 1,126] größer war als die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 0,839.

Die ORR betrug im Behandlungsarm mit subkutan angewendetem Isatuximab 71,1% und im Arm mit intravenös angewendetem Isatuximab 70,5%.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Siehe Tabelle 11.

Die Patientenzufriedenheit wurde mit dem Fragebogen zur Patientenerfahrung und -zufriedenheit (*Patient Experience and Satisfaction Questionnaire*, PESQ) erfasst. In der ITT-Population betrug die Inzidenz der Patienten, die zufrieden oder sehr zufrieden mit der Injektionsmethode bei der Verabreichung von Isatuximab (Item 8 des PESQ) waren, 70% im Isa-SC + Pd-Arm und 53,4% im Isa-IV + Pd-Arm mit einem adjustierten relativen Risiko von 1,304 (95%-KI: 1,136 bis 1,496). Aufgrund des offenen Studiendesigns kann ein Bias nicht ausgeschlossen werden.

IZALCO (ACT17453, Isa-SC + Kd)

Die IZALCO-Studie untersuchte die Patientenpräferenz (sekundärer Endpunkt) zwischen manueller Verabreichung mit einer Spritze und Verabreichung mittels OBDS von 1 400 mg Isatuximab subkutan. Insgesamt wurden 74 Teilnehmer im Verhältnis 3:1 randomisiert, um Isatuximab 1 400 mg subkutan manuell oder mittels OBDS zu erhalten.

Tabelle 11*: Wirksamkeit der subkutanen Anwendung von Isatuximab im Vergleich zur intravenösen Anwendung von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei der Behandlung des Multiplen Myeloms (IRAKLIA)

Endpunkte	Isatuximab subkutan + Pomalidomid + Dexamethason (Isa-SC + Pd) (n = 263)	Isatuximab intravenös + Pomalidomid + Dexamethason (Isa-IV + Pd) (n = 268)
Gesamtansprechrates (sCR, CR, VGPR oder PR) n (%)^a	187 (71,1%)	189 (70,5%)
[95%-KI] ^b	[65,22% bis 76,5%]	[64,67% bis 75,91%]
Relatives Risiko [95%-KI] ^c vs. Isa-IV + Pd	1,008 [0,903 bis 1,126]	
VGPR oder besser n (%)	122 (46,4%)	123 (45,9%)
[95%-KI]	[40,24% bis 52,62%]	[39,82% bis 52,07%]

* Zeitpunkt des Datenschnitts: 06. Nov. 2024. Mediane Nachbeobachtungszeit: 12 Monate.

^a sCR, CR, VGPR und PR wurden durch das unabhängige Prüfungsgremium (IRC) nach Ansprechkriterien der IMWG bewertet.

^b Geschätzt mittels Clopper-Pearson-Methode.

^c Geschätzt mittels Farrington-Manning-Methode. Die Nichtunterlegenheit war erreicht, wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls größer oder gleich 0,839 ist.

Nach den ersten 3 Zyklen wurde die Verabreichungsmethode für jeden Teilnehmer gewechselt (von OBDS zu manuell und umgekehrt) für 3 weitere Zyklen. In Zyklus 7 wählte jeder Teilnehmer seine bevorzugte Verabreichungsmethode für den Rest der Studie. Von den 47 Patienten, die hinsichtlich der Verabreichungspräferenz im 6. Zyklus auswertbar waren, bevorzugten 74,5% (95%-KI: 59,65% – 86,1%) die Verabreichung mittels CirCLIQ OBDS (einseitiger p-Wert: 0,0004, statistisch signifikant gegenüber der Nullhypothese einer Präferenzrate von \leq 50%).

Klinische Erfahrung mit Isatuximab intravenös Rezidiertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

ICARIA-MM (EFC14335, Isa-IV + Pd vs. Pd)

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 rezidiertem 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 ein-

mal täglich von Tag 1 bis Tag 21 eingenommen. Dexamethason (oral/intravenös) 40 mg (20 mg bei Patienten \geq 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 Ungleichgewichten. Das mediane Patientenalter betrug 67 Jahre (Bereich: 36–86), 19,9% der Patienten waren \geq 75 Jahre. 35,7% der Patienten im Isatuximab-Arm und 45,1% im Kontrollarm hatten einen *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) von 0, 53,9% im Isatuximab-Arm bzw. 44,4% im Kontrollarm einen Wert von 1 und 10,4% im Isatuximab-Arm bzw. 10,5% im Kontrollarm einen Wert von 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 m²). 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 12 angegeben, und die Kaplan-Meier-Kurven für PFS und Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 12.

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 m² (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).

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 Si-

Tabelle 12: 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	
Gesamtansprechr^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 \geq 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

mulationen 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, Isa-IV + Kd vs. Kd)

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/m² und an den Tagen 8, 9, 15 und 16 in einer Dosis von 56 mg/m² sowie in den darauffolgenden 28-tägigen Zyklen an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 in einer Dosis von 56 mg/m² 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.

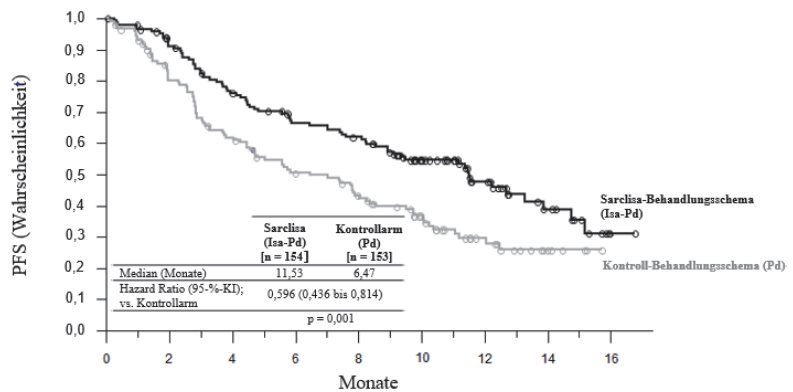
Insgesamt waren zu Studienbeginn Demografie und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Das mediane Patientenalter betrug 64 Jahre (Bereich: 33–90), 8,9% der Patienten waren \geq 75 Jahre. 53,1% der Patienten im Isa-Kd-Arm und 59,3% im Kd-Arm hatten einen ECOG-PS 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 m²) 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 Wirksamkeitseffizienzwert 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

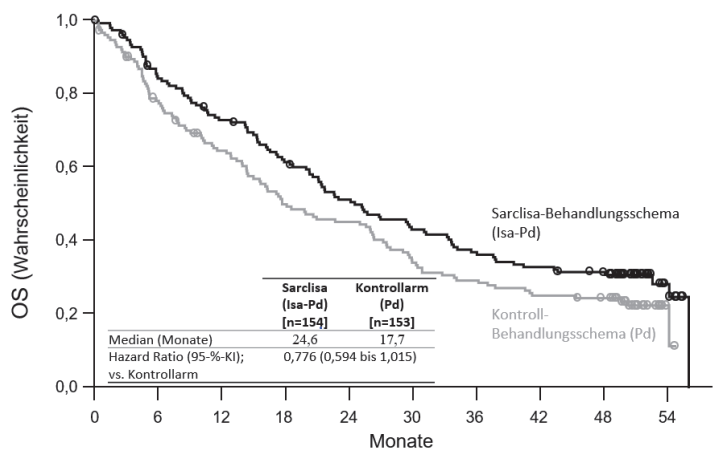
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven des PFS – ITT-Population – ICARIA-MM (bewertet durch das IRC)



Anzahl Risikopatienten

	154	129	106	89	81	52	30	14	1
Sarclisa-Behandlungsschema (Isa-Pd)	154	129	106	89	81	52	30	14	1
Kontroll-Behandlungsschema (Pd)	153	105	80	63	51	33	17	5	0

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



Anzahl Risikopatienten

	154	127	109	91	75	63	54	48	44	8
Sarclisa-Behandlungsschema (Isa-Pd)	154	127	109	91	75	63	54	48	44	8
Kontroll-Behandlungsschema (Pd)	153	116	93	72	65	49	42	36	33	3

Zeitpunkt des Datenschnitts: 07. Februar 2023

Patienten im Isa-Kd-Arm im Vergleich zu Patienten im Kd-Arm bestand.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 13 angegeben, und die Kaplan-Meier-Kurven für PFS und OS sind in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt.

Siehe Tabelle 13 auf Seite 13.

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), \geq 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 Zensurierung 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 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 Abbildungen 3 und 4 auf Seite 14.

Unter den Patienten mit einer anfänglichen eGFR (MDRD) < 50 ml/min/1,73 m² wurde ein komplettes renales Ansprechen (\geq 60 ml/min/1,73 m² bei \geq 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 (\geq 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 Patienten im Isa-Kd-Arm und den 3 Patienten im Kd-Arm mit schwerer Nierenfunktionsstörung zu Studienbeginn (eGFR [MDRD] > 15 bis

Tabelle 13: 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	
Gesamtansprechr^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	
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.

< 30 ml/min/1,73 m²) 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 m² 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 Ab-

schnitt 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 komplettes Ansprechen (*Complete Response*, 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, Isa-IV + VRd vs. VRd)

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/m² 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 14 angegeben, und die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS sind in Abbildung 5 dargestellt:

Siehe Tabelle 14.

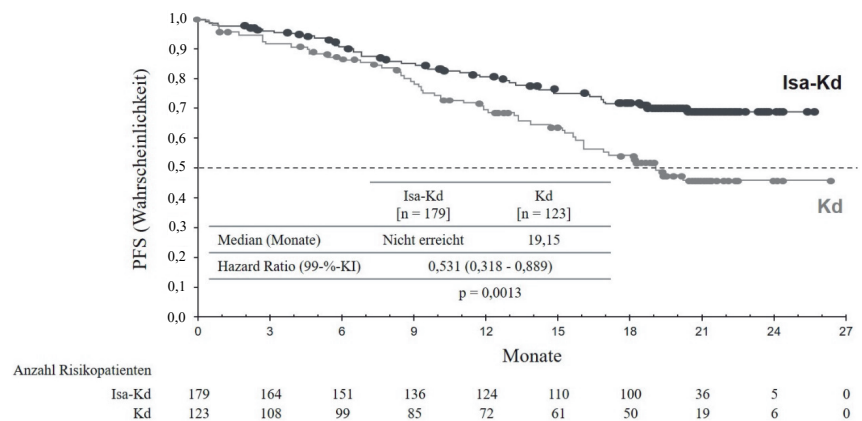
Eine Verbesserung beim PFS im Isa-VRd-Arm wurde durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt und in den meisten Subgruppen der Patienten beobachtet, einschließlich Patienten mit der Chromosomenanomalie 1q21+ (HR = 0,407; 95%-KI: 0,253 bis 0,653), ≥ 70 Jahre (HR = 0,671; 95%-KI: 0,463 bis 0,972), mit anfänglicher 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.

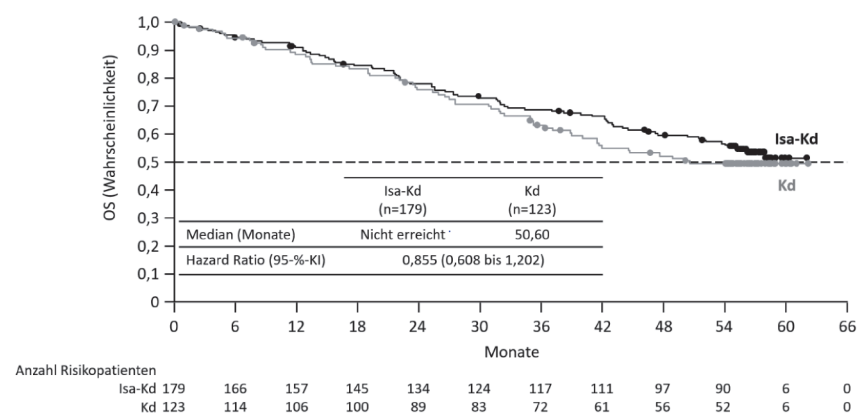
Die mediane Dauer bis zur Progression wurde im Isa-VRd-Arm nicht erreicht und betrug im VRd-Arm 59,70 Monate (95%-KI: 48,164 bis NE) (HR = 0,414; 95%-KI: 0,286

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



Zeitpunkt des Datenschnitts = 07. Februar 2020.

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



Zeitpunkt des Datenschnitts: 07. Februar 2023

Tabelle 14*: 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)	NE	54,34
[95%-Konfidenzintervall (KI)]	[NE – NE]	[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)		
[95%-KI] ^c	74,7 %	64,1 %
	[0,6904 – 0,7984]	[0,5664 – 0,7107]
p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test) ^b	0,0160	
Minimale Resterkrankung(MRD)-Negativitätsrate^d und CR		
[95%-KI] ^c	55,5 %	40,9 %
	[0,4927 – 0,6155]	[0,3365 – 0,4842]
p-Wert (stratifiziert nach Cochran-Mantel-Haenszel) ^b	0,0026	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 15

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, Isa-IV + VRd vs. VRd)

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 Multiplem 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, Hochdosis-Therapien 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 erhiel-

Fortsetzung der Tabelle 14*

Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason n = 265	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason n = 181
Gesamtansprechrates^a		
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.

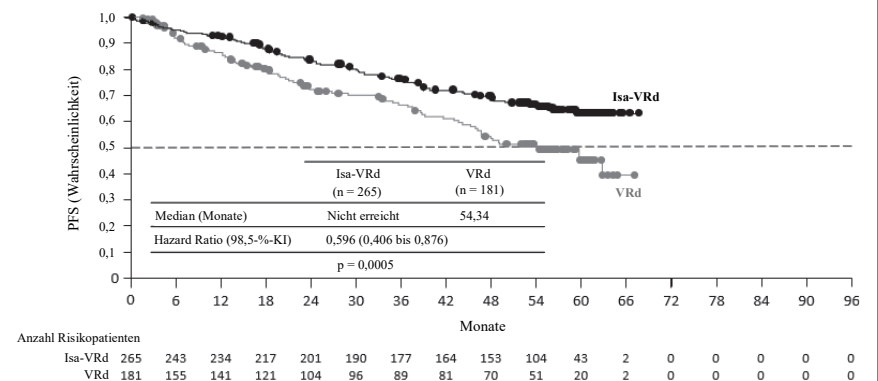
^d Auf Basis einer Sensitivitätsgrenze von 10⁻⁵ gemäß NGS in der ITT-Population.

^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

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



Zeitpunkt des Datenschnitts: 26. September 2023

ten die Patienten Dexamethason nur für den ersten Erhaltungszyklus.

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 (Be-

reich: 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 Intensivierungsbehand-

lungen) 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 Wirksamkeitseindpunkt 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 15 angegeben und die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS sind in Abbildung 6 dargestellt.

Siehe Tabelle 15.

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 Patienten 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 Isatuximab subkutan eine Freistellung 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).

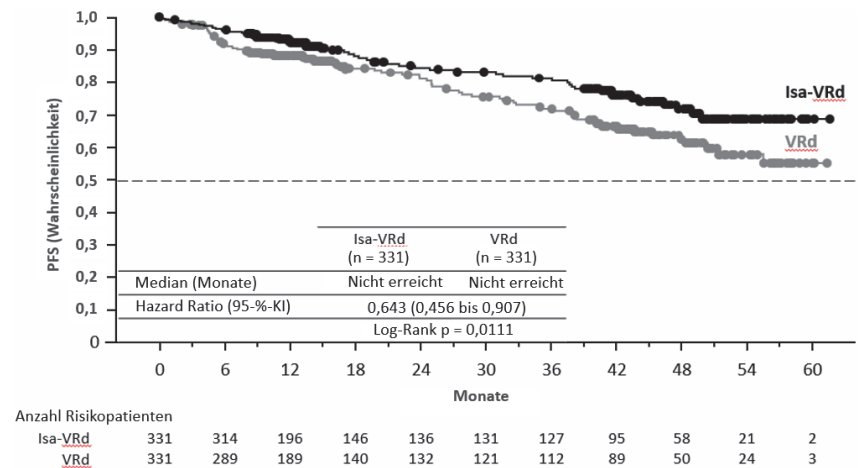
Tabelle 15: Wirksamkeit von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason bei der Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Patienten, die für eine Transplantation geeignet sind (Intention-to-treat-Analyse)

Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (n = 331)	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (n = 331)
PFS ab der 1. Randomisierung, gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie	NE	NE
Median (Monate)		
[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

Subkutane Formulierung

Es wurden keine spezifischen Studien zur subkutanen Anwendung von Isatuximab bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Intravenöse Formulierung

Eine einarmige Phase-II-Studie mit 67 pädiatrischen Patienten wurde in 3 separaten Krankheitskohorten durchgeführt. Neunundfünfzig Patienten mit rezidivierender 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 intravenös angewendetem Isatuximab in Kombination mit Standardchemotherapien (z. B. Antimetaboliten, Anthrazyklinen und Alkylanzien) behandelt. Bei der Zwischenanalyse erreichte die komplette Ansprechrate (der primäre Wirksamkeitseindpunkt, 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

In der Zulassungsstudie IRAKLIA wurde Isatuximab subkutan in einer Einheitsdosis von 1 400 mg mit dem gleichen Verabreichungsschema wie für die intravenöse Gabe von 10 mg/kg Isatuximab wöchentlich über 4 Wochen, gefolgt von alle 2 Wochen, verabreicht. Die mediane Dauer bis zum Erreichen des *Steady State* betrug 22 Wochen (Zyklus 6) mit einer 4,87-fachen Akkumulation für C_{trough} . Die mittleren vorhergesagten Werte für C_{max} (CV %) und die $AUC_{2\text{ Wochen}}$ im *Steady State* (Zyklus 6) betragen 594 $\mu\text{g/ml}$ (45,7 %) bzw. 188 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Bei 121 hinsichtlich der Pharmakokinetik auswertbaren Patienten im Isatuximab-SC-Arm zeigten die Ergebnisse für den co-primären pharmakokinetischen Endpunkt, C_{trough} im *Steady State* (vor Dosisgabe an Tag 1 in Zyklus 6), eine Nichtunterlegenheit

der subkutanen Anwendung von 1 400 mg Isatuximab im Vergleich zur intravenösen Anwendung von 10 mg/kg Isatuximab mit einem Verhältnis des geometrischen Mittelwerts (*geometric mean ratio*, GMR) für C_{trough} von 1,53 (90%-KI: 1,32–1,78). Darüber hinaus zeigte die C_{trough} nach 4 Wochen (vor Dosisgabe an Tag 1 von Zyklus 2) die Nicht-unterlegenheit der subkutanen Anwendung von Isatuximab im Vergleich zur intravenösen Anwendung von Isatuximab mit einem GMR von 1,30 (90%-KI: 1,16–1,47).

Wechselwirkungen mit gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln

Es wird nicht erwartet, dass die gemeinsame Anwendung die Pharmakokinetik von subkutanem Isatuximab und den gleichzeitig verabreichten Wirkstoffen Pomalidomid, Carfilzomib, Bortezomib und Lenalidomid beeinflusst, wie dies bei intravenösem Isatuximab gezeigt wurde.

Resorption

Nach subkutaner Verabreichung betrug die absolute Bioverfügbarkeit von Isatuximab 75,9 % mit einer medianen Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (t_{max}) von ungefähr 4 Tagen.

Verteilung

Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse beträgt das Gesamtverteilungsvolumen 5,68 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 Abbauelemente 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. Die Clearance von Isatuximab nimmt mit der Zeit um 60 % bis auf einen Steady-State-Wert von 4,45 ml/h (0,107 l/Tag) ab. Die damit einhergehende terminale Halbwertszeit beträgt 40 Tage.

Besondere Patientengruppen

Alter

Das Alter hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der subkutanen Anwendung von Isatuximab, auf Grundlage der populationspharmakokinetische Analyse von 769 Patienten im Alter von 31 bis 86 Jahren (17,8 % der Patienten \geq 75 Jahre).

Geschlecht

Die populationspharmakokinetische Analyse von 345 weiblichen (44,0 %) und 424 männlichen (55,1 %) Patienten zeigte keine klinisch bedeutsame Auswirkung des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Isatuximab.

Ethnische Zugehörigkeit

Die Ethnie (66,4 % Kaukasier, 15,2 % Asiaten, 2,6 % mit schwarzer Hautfarbe und 1,7 % andere Ethnien) zeigte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Isatuximab.

Gewicht

Die Verabreichung der subkutanen Formulierung von Isatuximab in einer Einheitsdosis von 1 400 mg erzielte in allen Subgruppen auf Basis des Körpergewichts (18 Patienten unter 50 kg, 91 Patienten unter 65 kg, 68 Patienten über 85 kg und 23 Patienten über 100 kg) eine ausreichende Exposition. Eine begrenzte Anzahl von Patienten mit einem Körpergewicht $>$ 120 kg wurde in die Studien eingeschlossen.

Im *Steady State* waren die mittlere vorhergesagte C_{trough} und AUC in der Körpergewichtsgruppe $>$ 100 kg um 44 % bzw. 41 % niedriger (jedoch noch überlappend mit den Expositionen nach intravenöser Verabreichung von 10 mg/kg Isatuximab bei Patienten \leq 50 kg), während die mittlere C_{trough} und AUC in der Körpergewichtsgruppe \leq 50 kg um 24 % bzw. 26 % höher waren, verglichen mit Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 51 kg und 100 kg nach subkutaner Anwendung.

Die pharmakokinetischen Unterschiede in den Körpergewichtskategorien waren klinisch nicht bedeutsam.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zu Isatuximab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Von den in den populationspharmakokinetischen Analysen eingeschlossenen 769 Patienten wiesen 95 Patienten eine leichte Leberfunktionsstörung auf (Gesamtbilirubin 1,0- bis 1,5-Fache der oberen Normgrenze [*Upper limit of normal*, ULN] oder AST $>$ ULN) und 7 Patienten wiesen eine mittelschwere Leberfunktionsstörung auf (Gesamtbilirubin $>$ 1,5- bis 3-Fache der ULN und beliebige AST). Eine leichte Leberfunktionsstörung hatte keine bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik der subkutanen Anwendung 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 der subkutanen Anwendung von Isatuximab haben, 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 davon auszugehen, 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 769 Patienten schlossen 380 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR \geq 60 bis $<$ 90 ml/min/1,73 m²), 187 Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR \geq 30 bis $<$ 60 ml/min/1,73 m²) und 8 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) ein. Für die intravenöse Formulierung zeigte eine Pharmakokinetikanalyse von 22 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepatienten (eGFR $<$ 15 ml/min/

1,73 m²), keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen der terminalen Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik der intravenösen Anwendung von Isatuximab im Vergleich zu denen mit normaler, leichter oder moderate Nierenfunktion. Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer, schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung von Isatuximab erforderlich.

Analysen wiesen hinsichtlich der Pharmakokinetik von Isatuximab auf keine bedeutsamen Auswirkungen einer leichten bis schweren, einschließlich terminalen, Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu einer normalen Nierenfunktion hin.

Kinder und Jugendliche

Subkutane Formulierung

Es wurden keine spezifischen Studien zur subkutanen Anwendung von Isatuximab bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Intravenöse Formulierung

In der pädiatrischen Patientenpopulation (im Alter von 17 Monaten bis 17 Jahren) lag die mittlere C_{max} nach der ersten intravenösen Anwendung von Isatuximab in den 3 Kohorten zwischen 322 und 433 μ g/ml, die mittlere AUC_{1 Woche} zwischen 28 592 und 31 703 μ g·h/ml und nach wiederholter intravenöser Anwendung von Isatuximab über 3 Wochen lag die kumulative mittlere AUC zwischen 130 862 und 148 397 μ g·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 intravenös angewendetem 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

Argininhydrochlorid
Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Ploxadmer 188
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Öffnung der Durchstechflasche (zur Verwendung mit dem CirCLIQ OBDS-Gerät oder zur manuellen Verabreichung mit einer Spritze)

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der Sarclisa-Lösung zur subkutanen Injektion wurde für 4 Stunden (einschließlich der Injektionszeit) bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) und bei normalem Raumlicht nachgewiesen.

Nach Einsetzen der Durchstechflasche in das CirCLIQ OBDS-Gerät

Nach Punktion der Durchstechflasche sollte die Injektion mit dem CirCLIQ On-Body-Injektor so bald wie möglich durchgeführt werden. Der CirCLIQ On-Body-Injektor sollte bei einer Temperatur von 18 °C bis 28 °C und normalem Raumlicht verwendet werden. Wird die Injektion nicht innerhalb von 4 Stunden abgeschlossen, sind die Durchstechflasche und das On-Body-Delivery-System zu verwerfen.

Nach Überführung der Lösung in die Spritze zur manuellen Verabreichung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen Verwendungsdauer und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Die Spritze kann bis zu 4 Stunden bei 15 °C bis 25 °C und normalem Raumlicht aufbewahrt werden, einschließlich der Verabreichungszeit. Nach Ablauf von 4 Stunden ist die nicht verwendete Lösung zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Ungeöffnete Durchstechflaschen können über einen einmaligen Zeitraum von bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) aufbewahrt werden. Sobald die Durchstechflasche aus dem Kühlschrank genommen wurde, darf sie nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nicht einfrieren.

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

Für Aufbewahrungsbedingungen nach Einsetzen der Durchstechflasche in das CirCLIQ OBDS oder Einfüllen der Lösung in die Spritze zur manuellen Verabreichung, siehe Abschnitt 6.3.

Für Aufbewahrungsbedingungen des OBDS siehe die Gebrauchsanweisung des CirCLIQ OBDS.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Lösung zur subkutanen Injektion mit 1 400 mg Isatuximab in einer 20-ml-Durchstechflasche aus farblosem, klarem Typ-I-Glas, verschlossen mit einem mit ETFE(Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer)-beschichteten Brombutylstopfen. Versiegelt sind die Durchstechflaschen mit einem Aluminiumsiegel mit grüner Flip-off-Kappe. Das Füllvolumen reicht aus, um 10 ml sicher entnehmen zu können (d. h. 10,77 ml).

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Das CirCLIQ On-Body-Delivery-System (OBDS) ist nicht in der Packung mit 1 400 mg

Sarclisa Lösung zur subkutanen Injektion enthalten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorbereitung der subkutanen Anwendung

Sarclisa ist von einer medizinischen Fachkraft zu verabreichen.

- Zur Vermeidung von Medikationsfehlern das Etikett auf der Durchstechflasche von Sarclisa subkutan überprüfen, um zu bestätigen, dass das richtige Medikament für die subkutane Anwendung (Durchstechflasche mit grüner Kappe) verwendet wird. **Sarclisa 1 400 mg Lösung zur subkutanen Injektion nicht intravenös verabreichen.**

Sarclisa subkutan ist gebrauchsfertig.

Sarclisa 1 400 mg subkutan ist unter Verwendung aseptischer Verfahren zuzubereiten und anzuwenden.

- Vor Anwendung von Sarclisa subkutan ungefähr 20 Minuten warten, damit die Lösung Raumtemperatur annehmen kann, um Schmerzen bei der Injektion zu minimieren. Die unversehrte Durchstechflasche vor der Anwendung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht erwärmen. Nicht schüteln.

Durchstechflaschen mit Sarclisa subkutan sind vor der Anwendung visuell zu kontrollieren. Die Lösung kann wenige durchscheinende bis weiße Partikel enthalten. Sarclisa subkutan darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder wenn andere als die oben beschriebenen Partikel vorhanden sind.

Sarclisa subkutan ist ausschließlich zur subkutanen Verabreichung am Abdomen bestimmt unter Verwendung von:

- CirCLIQ On-Body-Delivery-System (OBDS)

ODER

- 20-ml-Spritze und Infusionsbesteck zur manuellen Verabreichung

Zubereitung mit dem CirCLIQ On-Body-Delivery-System

- Vollständige Anweisungen zur Zubereitung und Verabreichung siehe die Gebrauchsanweisung des CirCLIQ OBDS, die dem Produkt beiliegt.
- Nach der Punktion der Durchstechflasche sollte die Injektion mit dem CirCLIQ OBDS On-Body-Injektor so bald wie möglich durchgeführt werden. Der CirCLIQ On-Body-Injektor sollte bei einer Temperatur von 18 °C bis 28 °C und bei Raumlicht verwendet werden. Wird die Injektion nicht innerhalb von 4 Stunden abgeschlossen, sind die Durchstechflasche und das On-Body-Delivery-System zu verwerfen.

Zubereitung mit Spritze und Infusionsbesteck zur manuellen Verabreichung

1. Vor Beginn die benötigten Materialien bereitlegen.
 - Die Spritze muss eine 20-ml-Polypropylenspritze mit Luer-Anschluss sein.

- Die Transfernadel muss aus 18G-Edelstahl bestehen und mit einem 5-µm-Filter und einem Luer-Anschluss versehen sein.
- Das subkutane Infusionsbesteck muss mit einer 23G-Edelstahlnadel und einem bis zu 30 cm langen Schlauch aus Polyethylen oder Polyvinylchlorid und einem Luer-Anschluss ausgestattet sein.

Die Eignung der oben genannten Materialien für die subkutane Injektion von Sarclisa wurde in Kompatibilitätsprüfungen und klinischen Studien nachgewiesen.

2. Verfalldatum überprüfen.
3. Grüne Kappe von der Durchstechflasche entfernen und Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer abwischen. An der Luft trocknen lassen.
4. Transfernadel befestigen und Spritze befüllen.
 - Mithilfe der Transfernadel den gesamten Inhalt der Durchstechflasche mit Sarclisa subkutan in eine geeignete 20-ml-Spritze aufziehen.

Hinweis: Wenn die Spritze mit Sarclisa zur subkutanen Injektion nicht sofort verwendet wird:

- Transfernadel durch eine Spritzenverschlusskappe ersetzen. Spritze auf geeignete Weise gemäß den lokalen Vorschriften mit Arzneimittelbezeichnung und Art der Anwendung kennzeichnen.
 - Lösung bis zu 4 Stunden (einschließlich der Verabreichungszeit) bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) und Raumlicht aufbewahren. Wenn sie nach 4 Stunden nicht angewendet wurde, Lösung verwerfen.
5. Das Infusionsbesteck für die subkutane Verabreichung an die Spritze anschließen und Dosis einstellen.
 - Spritze und Infusionsbesteck zur subkutanen Verabreichung vorfüllen und Dosis auf 10 ml einstellen.
- Hinweis: Um ein Verstopfen der Nadel zu vermeiden, das Infusionsbesteck zur subkutanen Verabreichung unmittelbar vor der Injektion an die Spritze anschließen.

Anwendung

- Sarclisa 1 400 mg ist nur zur subkutanen Anwendung im Abdominalbereich vorgesehen. Es liegen nur Daten zu Injektionen in das Abdomen vor.
- Die Stelle der subkutanen Verabreichung ist jedes Mal zu wechseln.
- Keine anderen Arzneimittel in den Bereich injizieren, in den Sarclisa subkutan gespritzt wird.
- Nicht in Bereiche injizieren, in denen die Haut verletzt, empfindlich, gerötet, warm, vernarbt oder stark behaart ist.

Verabreichung mit dem CirCLIQ On-Body-Delivery-System

- Vollständige Anweisungen zur Zubereitung und Verabreichung siehe die Gebrauchsanweisung des CirCLIQ OBDS, die dem Produkt beiliegt.

Verabreichung mit Spritze und Infusionsbesteck zur manuellen Verabreichung

Injektionsstelle vorbereiten und Nadel einführen

- Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer abwischen und trocknen lassen.
- Bei der Injektion einen Mindestabstand von 5 cm zum Bauchnabel einhalten. Nadelschutz entfernen.
- Haut an der Injektionsstelle am Abdomen zusammendrücken. Es ist wichtig, ausreichend Haut zusammenzudrücken, um unter die Haut injizieren zu können und nicht in den Muskel.
- Nadel mit einer raschen, pfeilartigen Bewegung in einem Winkel von 45 Grad einführen.
Hinweis: Nadel und Spritze während der Injektion so wenig wie möglich bewegen. Bei Bedarf kann das Infusionsbesteck zur subkutanen Infusion mit einem Verband fixiert werden.

10 ml Sarclisa 1 400 mg subkutan über ungefähr 6 Minuten in das Abdomen injizieren.

Bei Auftreten von Schmerzen Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit senken. Wenn sich die Schmerzen nicht durch Unterbrechen oder Verlangsamen der Infusion bessern, kann auf der gegenüberliegenden Seite des Abdomens eine zweite Injektionsstelle gewählt werden, um den Rest der Dosis zu verabreichen.

Beseitigung

Nicht verwendete Lösungsreste sind zu verworfen. Alle bei der Zubereitung und Verabreichung verwendeten Materialien sind entsprechend den Standardverfahren zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/20/1435/004

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. VERKAUFSABGRENZUNGDeutschland

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

