

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Empliciti® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Empliciti® 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Empliciti 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 300 mg Elotuzumab*.

Empliciti 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 400 mg Elotuzumab.

Nach Rekonstitution enthält jeder ml des Konzentrats 25 mg Elotuzumab.

* Elotuzumab wird mittels rekombinanter DNA Technologie aus NS0-Zellen gewonnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver für ein Konzentrat).

Das Pulver ist ein weißer bis grauweißer ganzer oder zerbrochener Kuchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Elotuzumab sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung des Multiplen Myeloms verfügt.

Prämedikation um infusionsbedingten Reaktionen (infusion related reactions = IRRs) vorzubeugen

Die Patienten müssen 45–90 Minuten vor der Empliciti-Infusion folgende Prämedikation erhalten (siehe Abschnitt 4.4):

- Dexamethason 8 mg intravenös
- H1-Antihistaminikum: Diphenhydramin (25–50 mg oral oder intravenös) oder ein äquivalentes H1-Antihistaminikum.
- H2-Antihistaminikum: Ranitidin (50 mg intravenös oder 150 mg oral) oder ein äquivalentes H2-Antihistaminikum.
- Paracetamol (650–1000 mg oral).

Management von IRRs

Wenn eine IRR mit einem Grad ≥ 2 während der Empliciti-Verabreichung auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden. Nach Abklingen der Symptome auf Grad ≤ 1 sollte die Empliciti-Therapie mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min wieder aufgenommen werden. Die Infusionsgeschwindigkeit kann dann, sofern toleriert, sukzessive um 0,5 ml/min alle 30 Minuten erhöht werden bis zu der Infusionsgeschwindigkeit, bei welcher die IRR aufgetreten ist. Wenn die IRR nicht erneut auftritt, kann eine weitere Infusionsgeschwindigkeitserhöhung durchgeführt werden (siehe Tabellen 3 und 4 auf Seite 2).

Bei Patienten, bei denen eine IRR beobachtet wurde, sollten die Vitalparameter alle 30 Minuten für 2 Stunden lang nach Beendigung der Empliciti-Infusion überwacht werden. Falls die IRR erneut auftritt, muss die Empliciti-Infusion gestoppt werden und darf an diesem Tag nicht erneut begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4). Sehr schwerwiegende IRRs (\geq Grad 3) können ein dauerhaftes Absetzen der Empliciti-Therapie und eine Notfallbehandlung erfordern.

Dosierung bei Anwendung mit Lenalidomid und Dexamethason

Die Länge jedes Behandlungszyklus beträgt 28 Tage. Siehe Tabelle 1 für eine Dosierungsübersicht.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis es zu einem Krankheitsprogress kommt oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität.

Die empfohlene Empliciti-Dosierung beträgt 10 mg/kg Körpergewicht (KG) intravenös, die in den ersten beiden Behandlungszyklen jede Woche an Tag 1, 8, 15 und 22 sowie in den nachfolgenden Behandlungszyklen alle 2 Wochen an Tag 1 und 15 verabreicht wird.

Die empfohlene Dosis Lenalidomid beträgt einmal täglich 25 mg oral an den Tagen 1–21 des sich wiederholenden 28-tägigen Zyklus und sollte mindestens 2 Stunden nach der Empliciti-Infusion erfolgen, wenn diese am gleichen Tag verabreicht wurde.

Dexamethason soll wie folgt dosiert werden:

- An Tagen, an welchen Empliciti verabreicht wird (Zyklus 1 & 2 an Tag 1, 8, 15, 22 und ab Zyklus 3 an Tag 1 und 15), soll Dexamethason einmal täglich 28 mg oral zwischen 3 und 24 Stunden vor der Empliciti-Infusion eingenommen werden. Zusätzlich soll 8 mg Dexamethason intravenös zwischen 45 und 90 Minuten

vor jeder Empliciti-Infusion verabreicht werden.

- Ab Zyklus 3 soll Dexamethason an Tagen, an welchen Empliciti nicht verabreicht wird (Tag 8 und 22), in einer Dosierung von 40 mg oral eingenommen werden.

Weiterführende Informationen sind den entsprechenden Fachinformationen von Lenalidomid und Dexamethason zu entnehmen.

Dosierung bei Anwendung mit Pomalidomid und Dexamethason

Die Länge jedes Behandlungszyklus beträgt 28 Tage, siehe Tabelle 2 auf Seite 2 für eine Dosierungsübersicht.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis es zu einem Krankheitsprogress kommt oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität.

Die empfohlene intravenöse Empliciti-Dosierung beträgt 10 mg/kg KG, die in den ersten beiden Behandlungszyklen jede Woche an Tag 1, 8, 15 und 22 des Zyklus verabreicht wird und 20 mg/kg KG an Tag 1 der darauf folgenden Behandlungszyklen.

Die empfohlene Dosis Pomalidomid beträgt einmal täglich 4 mg oral an den Tagen 1–21 der sich wiederholenden 28-tägigen Zyklen und sollte mindestens 2 Stunden nach der Empliciti-Infusion erfolgen, wenn diese am gleichen Tag verabreicht wird.

Dexamethason-Anwendung bei Erwachsenen \leq 75 Jahre und bei Erwachsenen $>$ 75 Jahre

- An Tagen, an welchen Empliciti verabreicht wird, erhalten Patienten \leq 75 Jahre 28 mg Dexamethason oral zwischen 3 und 24 Stunden vor Empliciti und zusätzlich 8 mg intravenös zwischen 45 und 90 Minuten vor Empliciti. Patienten $>$ 75 Jahre erhalten 8 mg Dexamethason oral zwischen 3 und 24 Stunden vor Empliciti und zusätzlich 8 mg intravenös zwischen 45 und 90 Minuten vor Empliciti.
- An Tagen, an welchen Empliciti nicht verabreicht wird (Tag 8, 15 und 22 des Zyklus 3 und allen darauf folgenden Zyklen), wird Dexamethason in einer Dosierung von 40 mg oral für Patienten \leq 75 Jahre und 20 mg oral für Patienten $>$ 75 Jahre verabreicht.

Weiterführende Informationen sind den entsprechenden Fachinformationen von Pomalidomid und Dexamethason zu entnehmen.

Anweisungen zur Infusionsgeschwindigkeit sind den unten aufgeführten Hinweisen zur Art der Anwendung zu entnehmen.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierungsübersicht von Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

| | Zyklus 1 & 2 (28-tägig) | | | | Zyklus 3+ (28-tägig) | | | |
|--|-------------------------|----|----|----|----------------------|----|----|----|
| Zyklustag | 1 | 8 | 15 | 22 | 1 | 8 | 15 | 22 |
| Prämedikation | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | |
| Empliciti (mg/kg KG) intravenös | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | | 10 | |
| Lenalidomid (25 mg) oral | Tag 1–21 | | | | Tag 1–21 | | | |
| Dexamethason (mg) oral | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 40 | 28 | 40 |
| Zyklustag | 1 | 8 | 15 | 22 | 1 | 8 | 15 | 22 |

Aufschieben einer Dosis, Unterbrechung oder Abbruch

Falls die Dosierung eines Medikaments des Behandlungsregimes aufgeschoben, unterbrochen oder abgebrochen wurde, kann die Behandlung mit den anderen Medikamenten des Behandlungsregimes wie geplant fortgeführt werden. Falls jedoch die orale oder intravenöse Gabe von Dexamethason aufgeschoben oder abgebrochen wurde, sollte für die Verabreichung von Empliciti eine klinische Beurteilung herangezogen werden (z. B. Risiko einer Hypersensibilität) (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientenpopulationen

Ältere Menschen

Es ist keine Dosisanpassung von Empliciti bei Patienten über 65 Jahre erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Empliciti bei Patienten ≥ 85 Jahre sind sehr limitiert. Die Dexamethason-Dosis in Kombination mit Pomalidomid ist altersabhängig. Siehe Dexamethason-Anwendung bei Erwachsenen ≤ 75 Jahre und bei Erwachsenen > 75 Jahre.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung von Empliciti bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance [creatinine clearance = CrCl] = 60–89 ml/min), mäßiger (CrCl = 30–59 ml/min) und schwerer (CrCl < 30 ml/min) Niereninsuffizienz oder einer terminalen, dialysepflichtigen Niereninsuffizienz erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung von Empliciti bei Patienten mit einer leicht eingeschränkten Leberfunktion (Gesamtbilirubin [total bilirubin = TB] ≤ obere Normgrenze [upper limit of normal = ULN] und Aspartat-Aminotransferase [AST] > ULN oder TB < 1 bis 1,5-fache von ULN und beliebige AST) erforderlich. Es liegen keine Daten bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (TB > 1,5 bis 3-fache von ULN und beliebige AST) oder schwer eingeschränkter Leberfunktion (TB > 3-fache von ULN und beliebige AST) vor (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Gebrauch von Empliciti bei Kindern und Jugendlichen für die Indikation Multiples Myelom.

Art der Anwendung

Empliciti ist nur für die intravenöse Anwendung bestimmt.

Infusionsgeschwindigkeit für Empliciti 10 mg/kg KG

Die rekonstituierte, verdünnte Lösung muss mit einer anfänglichen Infusionsrate von 0,5 ml/min gegeben werden. Wenn die Infusion vom Patienten gut vertragen wird, kann die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise erhöht werden (siehe Tabelle 3). Die maximale Infusionsgeschwindigkeit sollte 5 ml/min nicht übersteigen.

Infusionsgeschwindigkeit für Empliciti 20 mg/kg KG

Die rekonstituierte, verdünnte Lösung muss mit einer anfänglichen Infusionsrate von 3 ml/min gegeben werden. Wenn die Infusion vom Patienten gut vertragen wird, kann die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise erhöht werden (siehe Tabelle 4). Die

Tabelle 2: Empfohlene Dosierungsübersicht von Empliciti in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

| Zyklus Zyklustag | Zyklus 1 & 2 (28-tägig) | | | | Zyklus 3 + (28-tägig) | | | |
|---|-------------------------|----|----|----|-----------------------|----|----|----|
| | 1 | 8 | 15 | 22 | 1 | 8 | 15 | 22 |
| Prämedikation | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | | |
| Empliciti (mg/kg KG) intravenös | 10 | 10 | 10 | 10 | 20 | | | |
| Pomalidomid (4 mg) oral | Tag 1–21 | | | | Tag 1–21 | | | |
| Dexamethason (mg) intravenös | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | | | |
| Dexamethason (mg) oral ≤ 75 Jahre | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 40 | 40 | 40 |
| Dexamethason (mg) oral > 75 Jahre | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 20 | 20 | 20 |
| Zyklustag | 1 | 8 | 15 | 22 | 1 | 8 | 15 | 22 |

Tabelle 3: Infusionsgeschwindigkeit für Empliciti 10 mg/kg KG

| Zyklus 1, Dosis 1 | | Zyklus 1, Dosis 2 | | Zyklus 1, Dosis 3 und 4 und alle nachfolgenden Zyklen Geschwindigkeit |
|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|--|
| Zeitspanne der Infusion | Geschwindigkeit | Zeitspanne der Infusion | Geschwindigkeit | |
| 0–30 min | 0,5 ml/min | 0–30 min | 3 ml/min | 5 ml/min* |
| 30–60 min | 1 ml/min | ≥ 30 min | 4 ml/min* | |
| ≥ 60 min | 2 ml/min* | – | – | |

* Die Infusion sollte mit dieser Infusionsgeschwindigkeit bis zum Ende fortgesetzt werden.

Tabelle 4: Infusionsgeschwindigkeit für Empliciti 20 mg/kg KG

| Dosis 1 | | Dosis 2 und alle nachfolgenden Dosen Geschwindigkeit |
|-------------------------|-----------------|---|
| Zeitspanne der Infusion | Geschwindigkeit | |
| 0–30 min | 3 ml/min | 5 ml/min* |
| ≥ 30 min | 4 ml/min* | |

* Die Infusion sollte mit dieser Infusionsgeschwindigkeit bis zum Ende fortgesetzt werden.

maximale Infusionsgeschwindigkeit sollte 5 ml/min nicht übersteigen.

Wenn die Infusionsgeschwindigkeit bei Patienten für eine 10-mg/kg-KG-Dosis bereits auf 5 ml/min gesteigert wurde, muss diese bei der ersten Infusion einer 20-mg/kg-KG-Dosis auf 3 ml/min gesenkt werden.

Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung von Empliciti vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Die Fachinformationen der in Kombination mit Empliciti eingesetzten Arzneimittel Lenalidomid, Pomalidomid und Dexamethason müssen vor Therapiebeginn beachtet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

IRRs

Bei Patienten, welche Elotuzumab erhalten haben, wurden IRRs berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Prämedikation bestehend aus Dexamethason, H1-Antihistaminika, H2-Antihistaminika und Paracetamol muss vor der Empliciti-Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 Prämedikation). Die Anzahl der IRRs war deutlich höher bei Patienten, welche keine Prämedikation erhalten haben.

Falls eines der Symptome einer IRR ≥ Grad 2 erreicht, muss die Empliciti-Infusion unterbrochen und adäquate medizinische sowie weitere unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Die Vitalparameter sollten alle 30 Minuten für 2 Stunden nach Beendigung der Empliciti-Infusion überwacht werden. Wenn die Infusionsreaktion abgeklungen ist (Symptome ≤ Grad 1), kann Empliciti mit der initialen Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min erneut gestartet werden. Wenn die Symptome nicht wieder auftreten, kann die Infusionsgeschwindigkeit sukzessive alle 30 Minuten bis zu einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 5 ml/min erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung).

Sehr schwerwiegende IRRs können ein dauerhaftes Absetzen der Empliciti-Therapie und eine Notfallbehandlung erfordern. Patienten mit leichten oder mäßigen IRRs können Empliciti mit einer reduzierten Infusionsgeschwindigkeit und strenger Überwachung erhalten (siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung).

Anwendungsbedingungen der Arzneimittel, welche mit Empliciti verwendet werden
 Empliciti wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt, daher sind die Anwendungsbedingungen dieser Produkte übertragbar auf die Kombinationstherapie. Die Fachinformationen der in Kombination mit Empliciti eingesetzten Arzneimittel müssen vor Therapiebeginn herangezogen werden.

Infektionen

In klinischen Studien bei Patienten mit Multiplem Myelom war die Inzidenz aller Infektionen, einschließlich Pneumonie, bei den mit Empliciti behandelten Patienten höher (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten überwacht und Infektionen mit entsprechender Behandlung therapiert werden.

Zusätzliche primäre Malignitäten (second primary malignancies, SPMs)

In einer klinischen Studie bei Patienten mit Multiplem Myelom, welche die Behandlung mit Empliciti kombiniert mit Lenalidomid und Dexamethason mit der Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason (CA204004) verglichen hat, war die Inzidenz von SPMs, speziell die solider Tumore und Nicht-Melanom-Hautkrebs in den mit Empliciti behandelten Patienten höher (siehe Abschnitt 4.8). SPMs werden bekannter Weise mit einer Lenalidomid-Exposition in Zusammenhang gebracht. Diese war bei Patienten, die mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden, länger als im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason. Die Anzahl der hämatologischen Malignitäten war in beiden Behandlungsarmen gleich. Patienten sollten hinsichtlich der Entwicklung von SPMs überwacht werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 3,92 mg Natrium pro 300 mg Durchstechflasche oder 5,23 mg Natrium pro 400 mg Durchstechflasche, entsprechend 0,2% bzw. 0,3% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Studien zu Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt. Empliciti ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper. Da monoklonale Antikörper nicht von Cytochrom-P-450-Enzymen (CYPs) oder anderen Arzneimitteln metabolisierenden Enzymen abgebaut werden, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Empliciti durch die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel beeinflusst wird.

Empliciti kann mittels Serumproteinelektrophorese (SPEP) und Serum-Immundefixations-Assays bei Patienten mit Multiplem Myelom nachgewiesen werden und dadurch die Beurteilung der Ansprechrate beeinflussen. Enotuzumab im Serum des Patienten könnte einen kleinen Peak in der frühen Gamma-Region auf dem Chromatogramm der SPEP erzeugen, der dem IgG-kappa bei der Serum-Immundefixation entspricht. Diese Überlagerung kann die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens bzw. eines

Rezidivs nach vorherigem vollständigem Ansprechen bei Patienten mit IgG-kappa-Myelomprotein beeinflussen.

Falls zusätzliche Peaks bei der Serum-Immundefixation festgestellt werden, sollte die Möglichkeit einer biklonalen Gammopathie ausgeschlossen werden.

Die Fachinformationen der in Kombination mit Empliciti eingesetzten Arzneimittel Lenalidomid, Pomalidomid und Dexamethason müssen vor Therapiebeginn beachtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Empliciti darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Enotuzumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 120 Tage nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Falls die Partnerin im gebärfähigen Alter ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet oder schwanger sein sollte, müssen männliche Patienten während der Behandlung und für einen Zeitraum von 180 Tagen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Enotuzumab während der Schwangerschaft liegen keine Daten vor. Enotuzumab wird in Kombination mit Lenalidomid angewendet, welches während der Schwangerschaft kontraindiziert ist. Es liegen keine Daten zu tierexperimentellen Reproduktionsstudien vor, da es kein adäquates Tiermodell gibt. Empliciti sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Enotuzumab.

Die Fachinformationen der in Kombination mit Empliciti eingesetzten Arzneimittel müssen vor Therapiebeginn herangezogen werden. Wenn Empliciti mit Lenalidomid oder Pomalidomid eingesetzt wird, besteht im Zusammenhang mit diesen Substanzen das Risiko einer fetalen Schädigung, einschließlich schwerer lebensbedrohlicher Geburtsfehler. Daher ist es notwendig entsprechende Maßnahmen zu treffen, um eine Schwangerschaft zu verhindern, wie Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests. Lenalidomid und Pomalidomid sind im Blut und Sperma der Patienten, welche mit diesen Medikamenten behandelt werden, nachweisbar. Bitte informieren Sie sich über Empfängnisverhütungsmaßnahmen, Übergang in Spermien und zusätzliche Informationen in der entsprechenden Fachinformation. Patienten, die Empliciti in Kombination mit Lenalidomid oder Pomalidomid erhalten, sollten die für Lenalidomid bzw. Pomalidomid vorgeschriebenen Empfängnisverhütungsmaßnahmen treffen.

Stillzeit

Es ist unwahrscheinlich, dass Enotuzumab in die Muttermilch übergeht. Enotuzumab wird in Kombination mit Lenalidomid oder Pomalidomid angewendet und aufgrund

der Anwendung von Lenalidomid oder Pomalidomid sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung von Enotuzumab auf die Fertilität zu untersuchen. Daher ist die Auswirkung von Enotuzumab auf die männliche oder weibliche Fertilität nicht bekannt.

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

Aufgrund der berichteten Nebenwirkungen ist es unwahrscheinlich, dass Empliciti die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Patienten, bei denen IRRs auftreten, sollte, bis die Symptome abgeklungen sind, davon abgeraten werden Auto zu fahren und Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheitsdaten zu Enotuzumab wurden anhand von insgesamt 682 Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Enotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (451 Patienten), Bortezomib und Dexamethason (103 Patienten) oder Pomalidomid und Dexamethason (128 Patienten) behandelt wurden, über 8 klinische Studien hinweg ermittelt. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2).

Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die während einer Enotuzumab-Behandlung beobachtet wurde, war Pneumonie.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Enotuzumab (die bei > 10% der Patienten auftreten) waren IRRs, Durchfall, Herpes Zoster, Nasopharyngitis, Husten, Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Lymphopenie und Gewichtsverlust.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

In Tabelle 5 auf Seite 4 sind die Nebenwirkungen von 682 Patienten mit Multiplem Myelom aufgeführt, die in 8 klinischen Studien mit Enotuzumab behandelt wurden.

Diese unerwünschten Wirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeit geordnet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die expositionsabhängige Nebenwirkungshäufigkeit (aller Grade und Grad 3/4) in CA204004, einer klinischen Studie bei Patienten mit Multiplem Myelom, die Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (N = 318) mit einer Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason (N = 317) vergleicht, wird in Tabelle 6 auf Seite 5 dargestellt.

Die expositionsabhängige Nebenwirkungshäufigkeit (aller Grade und Grad 3/4) in

Tabelle 5: Nebenwirkungen bei Patienten mit Multiplem Myelom unter Behandlung mit Empliciti

| Organklassensystem | Nebenwirkungen | Gesamthäufigkeit | Häufigkeit Grad 3/4 |
|--|------------------------------|------------------|---------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Pneumonie ^a | Sehr häufig | Häufig |
| | Herpes Zoster ^b | Häufig | Gelegentlich |
| | Infekt der oberen Atemwege | Sehr häufig | Häufig |
| | Nasopharyngitis | Sehr häufig | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Lymphopenie ^c | Sehr häufig | Häufig |
| | Leukopenie | Häufig | Häufig |
| Erkrankungen des Immunsystems | Anaphylaktische Reaktion | Gelegentlich | Gelegentlich |
| | Hypersensitivität | Häufig | Gelegentlich |
| Psychiatrische Erkrankungen | Stimmungsschwankungen | Häufig | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Sehr häufig | Gelegentlich |
| | Hypoästhesie | Häufig | Gelegentlich |
| Gefäßerkrankungen | Tiefe Venenthrombose | Häufig | Häufig |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Husten ^d | Sehr häufig | Gelegentlich |
| | Oropharyngeale Schmerzen | Häufig | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhoe | Sehr häufig | Häufig |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Nachtschweiß | Häufig | Nicht bekannt |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Schmerzen in der Brust | Häufig | Häufig |
| | Fatigue | Sehr häufig | Häufig |
| | Fieber | Sehr häufig | Häufig |
| Untersuchungen | Gewichtsverlust | Sehr häufig | Gelegentlich |
| Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | Infusionsbedingte Reaktionen | Häufig | Gelegentlich |

- ^a Der Begriff Pneumonie ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: Pneumonie, atypische Pneumonie, Bronchopneumonie, Lobar-pneumonie, bakterielle Pneumonie, Pilzpneumonie, Grippepneumonie und Pneumokokken-Pneumonie.
- ^b Der Begriff Herpes Zoster ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: Herpes Zoster, oraler Herpes und Herpesvirusinfektionen.
- ^c Der Begriff Lymphopenie beinhaltet folgende Bezeichnungen: Lymphopenie und verringerte Lymphozyten-Anzahl.
- ^d Der Begriff Husten beinhaltet folgende Bezeichnungen: Husten, produktiver Husten und sinubronchiales Syndrom.

CA204125, einer klinischen Studie bei Patienten mit Multiplem Myelom, die Empliciti in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (N = 60) mit einer Behandlung mit Pomalidomid und Dexamethason (N = 55) vergleicht, wird in Tabelle 7 auf Seite 6 dargestellt.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

IRRs

In klinischen Studien bei Patienten mit Multiplem Myelom wurden IRRs bei ungefähr 10 % der mit Prämedikation behandelten Patienten, welche Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (N = 318) erhielten und bei 3 % der mit Prämedikation behandelten Patienten, welche Empliciti in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (N = 60) erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Anzahl der leichten bis mäßigen IRRs war > 50 % bei Patienten, welche keine Prämedikation erhalten haben. Alle berichteten IRRs waren ≤ Grad 3. IRRs von Grad 3 traten bei 1 % der Patienten auf. In der Studie CA204004 waren die häufigsten Symptome einer IRR Fieber, Schüttelfrost und Hypertonie. Bei 5 % aller Patienten war aufgrund von IRRs eine Unterbrechung der Empliciti-Verabreichung für einen medianen Zeitraum von 25 Minuten notwendig. Bei 1 % aller Patienten musste die Infusion aufgrund von IRRs abgebrochen werden. Bei 70 % (23/33) der Patienten, die eine IRR entwickelt haben, trat diese während der ersten Gabe auf. In der Studie CA204125

traten alle berichteten IRRs im ersten Behandlungszyklus auf und waren ≤ Grad 2.

Infektionen

Die Inzidenz für Infektionen, inklusive Pneumonie, war in dem mit Empliciti behandelten Arm höher als in dem Kontrollarm (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie (CA204004) bei Patienten mit Multiplem Myelom wurden bei 81,4 % der Patienten mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (N = 318) und bei 74,4 % der Patienten mit Lenalidomid und Dexamethason (N = 317) Infektionen berichtet. Infektionen vom Grad 3–4 wurden bei 28 % der mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patienten und bei 24,3 % der mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patienten berichtet. Vereinzelt traten tödliche Infektionen auf. Diese wurden bei 2,5 % der mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patienten und bei 2,2 % der mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patienten berichtet. Die Inzidenz für Pneumonie war in dem mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Arm mit 15,1 % höher als 11,7 % in dem mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Arm. Einen tödlichen Verlauf hatten 0,6 % gegenüber 0 %.

In einer klinischen Studie bei Patienten mit Multiplem Myelom (CA204125) wurden bei 65 % der Patienten mit Empliciti in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (N = 60) und bei 65,5 % der Patienten

mit Pomalidomid und Dexamethason (N = 55) Infektionen berichtet. Infektionen vom Grad 3–4 wurden bei 13,3 % der mit Empliciti in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason behandelten Patienten und bei 21,8 % der mit Pomalidomid und Dexamethason behandelten Patienten berichtet. Tödliche Infektionen (Grad-5-Infektionen) wurden bei 5 % der mit Empliciti in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason behandelten Patienten und bei 3,6 % der mit Pomalidomid und Dexamethason behandelten Patienten berichtet.

SPMs

Die Inzidenz für SPMs war in dem mit Empliciti behandelten Arm höher als in dem Kontrollarm (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie bei Patienten mit Multiplem Myelom (CA204004) wurden bei 6,9 % des mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patientenarms (N = 318) und bei 4,1 % des Lenalidomid und Dexamethasonarms (N = 317) invasive SPMs beobachtet. SPMs werden bekannter Weise mit einer Lenalidomid-Exposition in Zusammenhang gebracht. Dies war bei Patienten, die mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden, länger als bei Lenalidomid und Dexamethason. Die Anzahl der hämatologischen Malignitäten war in beiden Behandlungsarmen gleich (1,6 %). Solide Tumore wurden bei 2,5 % der mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patienten und bei 1,9 % der mit Lenali-

Tabelle 6: CA204004 Expositionsabhängige Nebenwirkungshäufigkeit für Empliciti-behandelte Patienten versus mit Lenalidomid und Dexamethason behandelte Patienten [einschließlich Mehrfach-Ereignissen aller behandelten Patienten]

| Nebenwirkung | Empliciti + Lenalidomid und Dexamethason N = 318 | | | | Lenalidomid und Dexamethason N = 317 | | | |
|----------------------------|--|---|-----------------------|---|---|---|-----------------------|---|
| | Alle Grade | | Grad 3/4 | | Alle Grade | | Grad 3/4 | |
| | Anzahl der Ereignisse | Häufigkeit (Inzidenzrate/100 Patienten-jahre) | Anzahl der Ereignisse | Häufigkeit (Inzidenzrate/100 Patienten-jahre) | Anzahl der Ereignisse | Häufigkeit (Inzidenzrate/100 Patienten-jahre) | Anzahl der Ereignisse | Häufigkeit (Inzidenzrate/100 Patienten-jahre) |
| Diarrhoe | 303 | 59,2 | 19 | 3,7 | 206 | 49,3 | 13 | 3,1 |
| Fieber | 220 | 43,0 | 8 | 1,6 | 116 | 27,7 | 10 | 2,4 |
| Fatigue | 205 | 40,0 | 33 | 6,4 | 145 | 34,7 | 26 | 6,2 |
| Husten ^a | 170 | 33,2 | 1 | 0,2 | 85 | 20,3 | – | – |
| Nasopharyngitis | 151 | 29,5 | – | – | 116 | 27,7 | – | – |
| Infekt der oberen Atemwege | 129 | 25,2 | 2 | 0,4 | 95 | 22,7 | 4 | 1,0 |
| Lymphopenie ^b | 90 | 17,6 | 65 | 12,7 | 57 | 13,6 | 31 | 7,4 |
| Kopfschmerzen | 88 | 17,2 | 1 | 0,2 | 40 | 9,6 | 1 | 0,2 |
| Pneumonie ^c | 80 | 15,6 | 54 | 10,5 | 54 | 12,9 | 34 | 8,1 |
| Leukopenie | 70 | 13,7 | 19 | 3,7 | 65 | 15,5 | 21 | 5,0 |
| Herpes Zoster ^d | 51 | 10,0 | 5 | 1,0 | 24 | 5,7 | 3 | 0,7 |
| Oropharyngeale Schmerzen | 45 | 8,8 | – | – | 17 | 4,1 | – | – |
| Gewichtsverlust | 44 | 8,6 | 4 | 0,8 | 20 | 4,8 | – | – |
| Nachtschweiß | 31 | 6,1 | – | – | 12 | 2,9 | – | – |
| Schmerzen in der Brust | 29 | 5,7 | 2 | 0,4 | 12 | 2,9 | 1 | 0,2 |
| Tiefe Venenthrombose | 26 | 5,1 | 18 | 3,5 | 12 | 2,9 | 7 | 1,7 |
| Hypoästhesie | 25 | 4,9 | 1 | 0,2 | 12 | 2,9 | – | – |
| Stimmungsschwankungen | 23 | 4,5 | – | – | 8 | 1,9 | – | – |
| Hypersensitivität | 10 | 2,0 | – | – | 4 | 1,0 | 1 | 0,2 |

^a Der Begriff Husten beinhaltet folgende Bezeichnungen: Husten, produktiver Husten und sinubronchiales Syndrom.
^b Der Begriff Lymphopenie beinhaltet folgende Bezeichnungen: Lymphopenie und verringerte Lymphozyten-Anzahl.
^c Der Begriff Pneumonie ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: Pneumonie, atypische Pneumonie, Bronchopneumonie, Lobärpneumonie, bakterielle Pneumonie, Pilzpneumonie, Grippepneumonie und Pneumokokken-Pneumonie.
^d Der Begriff Herpes Zoster ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: Herpes Zoster, oraler Herpes und Herpesvirusinfektionen.

domid und Dexamethason behandelten Patienten berichtet. Nicht-Melanombedingter Hautkrebs wurde bei 3,1 % der mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patienten und bei 1,6 % der mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patienten berichtet.

In Studie CA204125 wurden keine SPMs im mit Empliciti in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason behandelten Patientenarm (N = 60) und 1 SPM (1,8 %) im Patientenarm mit Pomalidomid und Dexamethason (N = 55) berichtet.

Tiefe Venenthrombose

In einer klinischen Studie bei Patienten mit Multiplem Myelom (CA204004) wurden bei 7,2 % des mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patientenarms (N = 318) und bei 3,8 % des Lenalidomid und Dexamethasonarms (N = 317) tiefe Venenthrombosen beobachtet. Unter den Patienten, die mit Aspirin behandelt wurden, wurden tiefe Venenthrombosen bei 4,1 % der mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (E-Ld) behandelten Patienten berichtet und bei 1,4 % der Patienten, die mit Lenalido-

mid und Dexamethason (Ld) behandelt wurden. Die Anzahl an beobachteten tiefen Venenthrombosen war bei Patienten, welche eine Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten haben, in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (2,2 % in beiden Behandlungsarmen). Für Patienten, welche Vitamin-K-Antagonisten erhalten haben, lag der Anteil bei 0 % der mit E-Ld behandelten Patienten und bei 6,7 % der mit Ld behandelten Patienten.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutisch eingesetzten Proteinen besteht auch bei Empliciti ein Immunogenitätspotenzial.

Von 390 Patienten aus vier klinischen Studien, die mit Empliciti behandelt wurden und auswertbar waren für einen Nachweis von Anti-Elotuzumab-Antikörpern, wurden 72 Patienten (18,5 %) mittels eines Elektrochemilumineszenz (ECL)-Assays positiv auf unter der Behandlung aufgetretene Anti-Elotuzumab-Antikörper getestet. Neutralisierende Antikörper wurden bei 19 von 299 Patienten in Studie CA204004 nachgewiesen. Bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten trat die Immunogenität während

der frühen Behandlungsphase vorübergehend auf und klang nach 2 bis 4 Monaten ab. Basierend auf den Ergebnissen der Populationspharmakokinetik und der Analyse des Ansprechens im Verhältnis zur Exposition, besteht kein klarer Kausalzusammenhang zwischen der Entwicklung von Anti-Elotuzumab-Antikörpern und einer veränderten Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder eines veränderten Toxizitätsprofils.

Von den 53 Patienten aus der Studie CA204125, die mit Empliciti behandelt wurden und für einen Nachweis von Anti-Elotuzumab-Antikörpern auswertbar waren, wurden 19 Patienten (36 %) positiv getestet, von denen ein Patient anhaltend positiv für unter der Behandlung aufgetretene Anti-Elotuzumab-Antikörper mittels eines ECL-Assays getestet wurde. Bei diesen 19 Patienten traten die Anti-Elotuzumab-Antikörper innerhalb von 2 Monaten nach Beginn der Empliciti-Behandlung auf. Anti-Elotuzumab-Antikörper gingen nach 2 bis 3 Monaten bei 18 (95 %) der 19 Patienten zurück. Neutralisierende Antikörper wurden bei 2 der 53 Patienten nachgewiesen.

Tabelle 7: CA204125: Expositionsabhängige Nebenwirkungshäufigkeit für Empliciti-behandelte Patienten versus mit Pomalidomid und Dexamethason behandelte Patienten [einschließlich Mehrfach-Ereignissen aller behandelten Patienten]

| Nebenwirkung | Empliciti + Pomalidomid und Dexamethason N = 60 | | | | Pomalidomid und Dexamethason N = 55 | | | |
|------------------------------|---|---|-----------------------|---|--|---|-----------------------|---|
| | Alle Grade | | Grad 3/4 | | Alle Grade | | Grad 3/4 | |
| | Anzahl der Ereignisse | Häufigkeit (Inzidenzrate/100 Patienten-jahre) | Anzahl der Ereignisse | Häufigkeit (Inzidenzrate/100 Patienten-jahre) | Anzahl der Ereignisse | Häufigkeit (Inzidenzrate/100 Patienten-jahre) | Anzahl der Ereignisse | Häufigkeit (Inzidenzrate/100 Patienten-jahre) |
| Husten ^a | 12 | 25,2 | 1 | 2,1 | 9 | 26,2 | – | – |
| Nasopharyngitis | 12 | 25,2 | – | – | 10 | 29,1 | – | – |
| Infekt der oberen Atemwege | 9 | 18,9 | – | – | 10 | 29,1 | 1 | 2,9 |
| Leukopenie | 13 | 27,3 | 9 | 18,9 | 3 | 8,7 | 2 | 5,8 |
| Lymphopenie ^b | 10 | 21,0 | 6 | 12,6 | 1 | 2,9 | 1 | 2,9 |
| Pneumonie ^c | 6 | 12,6 | 4 | 8,4 | 9 | 26,2 | 8 | 23,3 |
| Herpes Zoster ^d | 5 | 10,5 | – | – | 3 | 8,7 | – | – |
| Infusionsbedingte Reaktionen | 2 | 4,2 | 1 | 2,1 | 1 | 2,9 | – | – |
| Schmerzen in der Brust | 2 | 4,2 | – | – | 1 | 2,9 | – | – |
| Nachtschweiß | 1 | 2,1 | – | – | – | 0,0 | – | – |
| Hypoästhesie | 1 | 2,1 | – | – | 1 | 2,9 | – | – |
| Stimmungsschwankungen | 1 | 2,1 | – | – | 1 | 2,9 | – | – |

^a Der Begriff Husten beinhaltet folgende Bezeichnungen: Husten, produktiver Husten und sinubronchiales Syndrom.

^b Der Begriff Lymphopenie beinhaltet folgende Bezeichnungen: Lymphopenie und verringerte Lymphozyten-Anzahl.

^c Der Begriff Pneumonie ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: Pneumonie, atypische Pneumonie, Bronchopneumonie, Lobar-pneumonie, bakterielle Pneumonie, Pilzpneumonie, Grippepneumonie und Pneumokokken-Pneumonie.

^d Der Begriff Herpes Zoster ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: Herpes Zoster, oraler Herpes, Herpesvirusinfektionen und Herpes Zoster ophthalmicus.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6 10 37 70, Fax: +49 61 03 77 12 34. Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde von einem Patienten berichtet, der mit 23,3 mg/kg KG Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason überdosiert wurde. Dieser Patient hatte keine Symptome, benötigte keine Behandlung der Überdosierung und konnte die Elotuzumab-Therapie fortsetzen.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet werden. Zudem sollte eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ande-

re monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate. ATC-Code: L01FX08.

Wirkmechanismus

Elotuzumab ist ein immunaktivierender, humanisierter, monoklonaler IgG1-Antikörper, welcher spezifisch an der Zielstruktur *Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7* (SLAMF7) bindet. SLAMF7 wird in hohem Maße auf Zellen des Multiple Myeloms, unabhängig von zytogenetischen Abweichungen exprimiert. SLAMF7 wird ebenfalls auf Natürlichen Killerzellen (NK), normalen Plasmazellen und anderen Immunzellen einschließlich einigen T-Zell-Untergruppen, Monozyten, B-Zellen, Makrophagen und plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) exprimiert, jedoch nicht im normalen Gewebe oder auf hämatopoetischen Stammzellen.

Elotuzumab aktiviert direkt die Natürlichen Killerzellen sowohl über SLAMF7-Bindung als auch über den Fc-Rezeptor, welche die Anti-Myelom-Aktivität *in vitro* verstärkt. Elotuzumab bindet ebenfalls an SLAMF7 der Multiplen Myelomzellen und fördert durch Interaktion mit Fc-Rezeptoren auf spezifischen Immunzellen die Elimination der Myelomzellen durch NK-zellvermittelte antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität [antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)] und Makrophagen-vermittelte antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose [antibody-dependant cellular phagocytosis (ADCP)]. In nicht-klinischen Modellen zeigte Elotuzumab synergistische Effekte, wenn

es in Kombination mit Lenalidomid, Pomalidomid oder Bortezomib eingesetzt wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit *Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (CA204004)*

CA204004 ist eine randomisierte, offene Studie, durchgeführt um die Wirksamkeit und Sicherheit von Empliciti (Elotuzumab) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (E-Ld) bei Patienten mit Multiple Myelom, die vorher bereits eine bis drei Therapien erhalten haben, zu untersuchen. Alle Patienten hatten eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie. 6% der Patienten hatten zuvor eine Lenalidomid Behandlung erhalten. Auf Lenalidomid refraktäre Patienten wurden ausgeschlossen. Von einer autologen Stammzelltransplantation (SCT) mussten sich die Patienten für mindestens 12 Wochen nach einer Transplantation erhalten und von einer allogenen SCT 16 Wochen. Patienten mit einer kardialen Amyloidose oder Plasmazell-Leukämie waren von dieser Studie ausgeschlossen.

Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert, um entweder Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason (Ld) zu erhalten. Die Behandlung wurde in einem 4-wöchigen Zyklus verabreicht bis eine Progression beobachtet oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wurde. Elotuzumab 10 mg/kg KG wurde in den ersten 2 Zyklen jede Woche und anschließend alle 2 Wochen intravenös verabreicht. Vor der Empliciti-In-

fusion wurde Dexamethason in geteilter Dosis gegeben: Eine orale Dosis von 28 mg und eine intravenöse Dosis von 8 mg. In der Kontrollgruppe und in Wochen ohne Empliciti wurde Dexamethason wöchentlich als Einmaldosis von 40 mg oral gegeben. In den ersten 3 Wochen jedes Zyklus wurde täglich Lenalidomid 25 mg oral verabreicht. Die Bewertung des Tumoransprechens wurde alle 4 Wochen durchgeführt.

Insgesamt wurden 646 Patienten randomisiert und behandelt: 321 Patienten erhielten Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason und 325 Patienten erhielten Lenalidomid und Dexamethason.

Demographie und Ausgangsmerkmale waren in den Behandlungsgruppen gut ausgewogen. Das mediane Alter betrug 66 Jahre (Altersbereich 37 bis 91 Jahre). 57 % der Patienten waren älter als 65 Jahre, 60 % der Patienten waren männlich, 84 % der Studienpopulation war kaukasisch, 10 % asiatisch und 4 % afro-amerikanisch. Gemäß ISS (International Staging System) Klassifizierung waren 43 % der Patienten ISS Stadium I, 32 % Stadium II und 21 % Stadium III. 32 % bzw. 9 % der Patienten zeigten ein hohes Risiko in den zytogeneti-

schen Kategorien del17p bzw. t(4; 14). Die mediane Anzahl an vorangegangenen Therapien betrug 2. 35 % der Patienten sprachen nicht auf die Therapie an (Progression während oder innerhalb von 60 Tagen der letzten Therapie) und bei 65 % trat ein Rezidiv auf (Progression mehr als 60 Tage nach der letzten Therapie). Vorherige Therapien beinhalteten: Stammzelltransplantation (55 %), Bortezomib (70 %), Melphalan (65 %), Thalidomid (48 %) und Lenalidomid (6 %).

Die primären Endpunkte dieser Studie waren progressionsfreies Überleben (PFS), welches mittels Hazard Ratio (HR) beurteilt wurde, und Gesamtansprechrate (ORR). Beide Endpunkte wurden von einem verblindeten, unabhängigen Review Komitee (IRC) bewertet. Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 8 und Abbildung 1 auf Seite 8 dargestellt. Die mediane Anzahl an Behandlungszyklen betrug 19 für den Empliciti-Arm und 14 für den Vergleichsarm.

Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war ein sekundärer Endpunkt, wobei die vorgeplante finale OS-Analyse nach mindestens 427 Todesfällen erfolgen sollte.

Die beobachteten Verbesserungen im PFS waren zwischen den Untergruppen konsistent unabhängig vom Alter (< 65 versus ≥ 65 Jahre), vom Risikostatus, vom Vorhandensein oder Abwesenheit der zytogenetischen Kategorien del17p oder t(4;14), ISS-Stadium, Anzahl vorangegangener Therapien, vorheriger immunmodulatorischer Exposition, vorheriger Bortezomib-Exposition, Rezidiv oder refraktärem Status oder der Nierenfunktion, wie in Tabelle 9 auf Seite 8 gezeigt.

Die 1-, 2-, 3-, 4- und 5-Jahres Gesamtüberlebensraten waren 91 %, 73 %, 60 %, 50 % und 40 % für die Empliciti-Behandlung in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason respektive 83 %, 69 %, 53 %, 43 % und 33 % für die Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason (siehe Abbildung 2 auf Seite 9).

Die vorab geplante finale OS-Analyse wurde nach 212 Todesfällen im E-Ld-Arm und 225 Todesfällen im Ld-Arm durchgeführt. Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 70,6 Monate. Ein statistisch signifikanter Vorteil beim OS wurde bei Patienten im E-Ld-Arm im Vergleich zu Patienten im Ld-Arm beobachtet. Das mediane OS be-

Tabelle 8: CA204004 Wirksamkeitsergebnisse

| | E-Ld N = 321 | Ld N = 325 |
|---|-------------------------|-------------------------|
| PFS [Intended-to-treat (ITT)] | | |
| Hazard Ratio [97,61-%-Konfidenzintervall (KI)] | | 0,68 [0,55; 0,85] |
| Stratifizierter Log-Rank-Test p-Wert ^a | | 0,0001 |
| 1-Jahres PFS Rate (%) [95-%-KI] | 68 [63; 73] | 56 [50; 61] |
| 2-Jahres PFS Rate (%) [95-%-KI] | 39 [34; 45] | 26 [21; 31] |
| 3-Jahres PFS Rate ^b (%) [95-%-KI] | 23 [18; 28] | 15 [10; 20] |
| Medianes PFS in Monaten [95-%-KI] | 18,5 [16,5; 21,4] | 14,3 [12,0; 16,0] |
| Ansprechen | | |
| Gesamtansprechen (Overall Response = ORR) (ORR) ^c n (%) [95-%-KI] | 252 (78,5) [73,6; 82,9] | 213 (65,5) [60,1; 70,7] |
| p-Wert ^d | | 0,0002 |
| Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR) (CR + sCR) ^e n (%) | 14 (4,4) ^f | 24 (7,4) |
| Sehr gutes teilweises Ansprechen (Very Good Partial Response = VGPR) (VGPR) n (%) | 91 (28,3) | 67 (20,6) |
| Teilweises Ansprechen (Partial Response = PR) (RR/PR) n (%) | 147 (45,8) | 122 (37,5) |
| Kombiniertes Ansprechen (CR+sCR+VGPR) n (%) | 105 (32,7) | 91 (28,0) |
| Gesamtüberleben (OS)^g | | |
| Hazard Ratio [95,4-%-KI] | | 0,82 [0,68; 1,00] |
| Stratifizierter Log-Rank-Test p-Wert | | 0,0408 ^h |
| Medianes OS in Monaten [95-%-KI] | 48,30 [40,34; 51,94] | 39,62 [33,25; 45,27] |

^a p-Wert basiert auf dem nach B2-Mikroglobulin (< 3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l), der Anzahl an vorangegangenen Therapielinien (1 versus 2 oder 3) und vorherigen immunmodulatorischen Therapien (keine versus vorheriges Thalidomid alleine versus andere) stratifizierten Log-Rank-Test.

^b Basierend auf einer vorselektierten 3-Jahres-PFS-Analyse mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten.

^c Kriterien der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

^d p-Wert basierend auf dem nach B2-Mikroglobulin (< 3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l), der Anzahl an vorangegangenen Therapielinien (1 versus 2 oder 3) und vorherigen immunmodulatorischen Therapien (keine versus vorheriges Thalidomid allein versus andere) stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Square-Test.

^e Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR) + stringent vollständiges Ansprechen (stringent complete response = sCR).

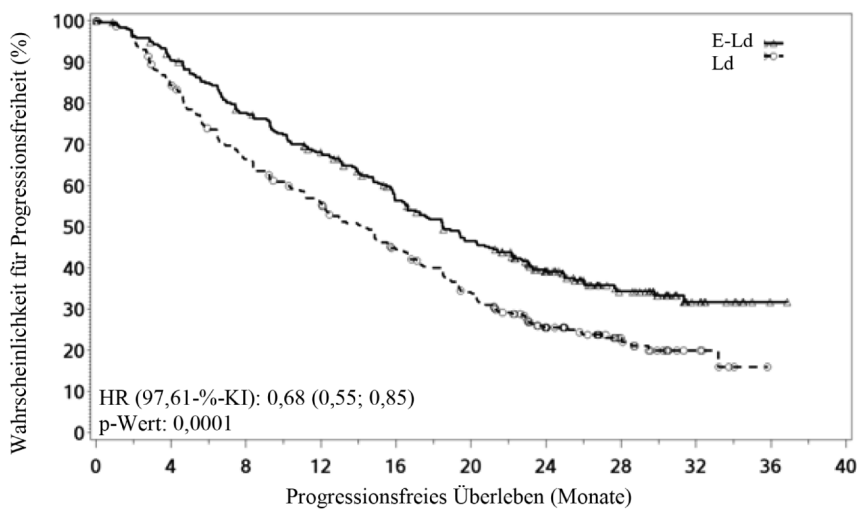
^f Die vollständige Ansprechrates in der Empliciti-Gruppe könnte aufgrund der Beeinflussung der Immunfixations-Assays und Serumelektrophorese-Assays durch den monoklonalen Antikörper Elotuzumab unterschätzt worden sein.

^g Basierend auf einer vorselektierten finalen OS-Analyse nach mindestens 427 Todesfällen mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 70,6 Monaten.

^h Die finale OS-Analyse erfüllte die im Protokoll spezifizierten Grenzen für eine statistische Signifikanz (p ≤ 0,046).

KI: Konfidenzintervall

Abbildung 1: CA204004 Progressionsfreies Überleben



Anzahl der Patienten unter Risiko

| | | | | | | | | | | |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|
| E-Ld | 321 | 282 | 240 | 206 | 164 | 133 | 87 | 43 | 12 | 1 |
| Ld | 325 | 262 | 204 | 168 | 130 | 97 | 53 | 24 | 7 | |

trug im E-Ld-Arm 48,30 Monate im Vergleich zu 39,62 Monaten im Ld-Arm. Patienten im E-Ld-Arm hatten eine 18%ige Reduktion des Sterberisikos im Vergleich zu jenen im Ld-Arm (HR = 0,82; 95,4%-KI: 0,68; 1,00; p-Wert = 0,0408). Siehe Tabelle 8 und Abbildung 2 auf Seite 9.

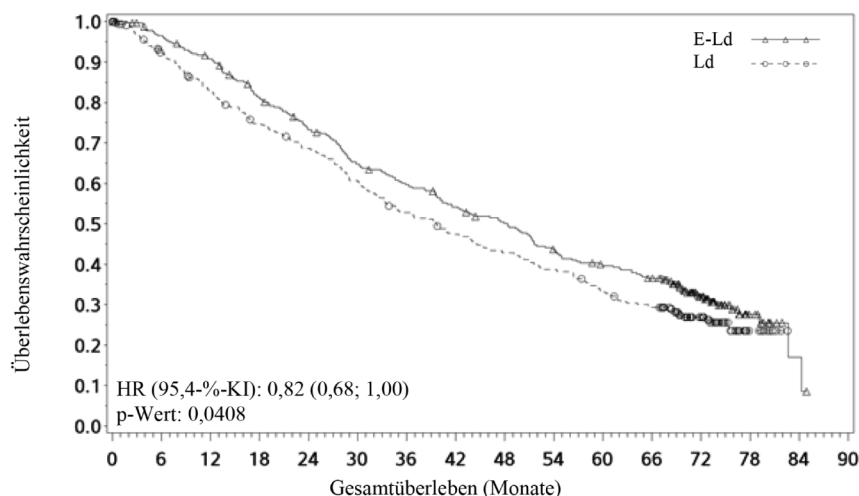
Empliciti in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (CA204125)

CA204125 ist eine randomisierte, offene Studie, durchgeführt zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Empliciti in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (E-Pd) bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Patienten galten als refraktär, wenn sie während oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapie mit Lenalidomid und nach Therapie mit einem PI und während oder innerhalb von 60 Tagen nach ihrer letzten Behandlung einen Progress zeigten. Als rezidiviert und refraktär galten Patienten, die mindestens ein teilweises Ansprechen auf

Tabelle 9: CA204004 Wirksamkeitsergebnisse für die Untergruppen

| Beschreibung der Untergruppe | E-Ld N = 321 Medianes PFS in Monaten [95%-KI] | Ld N = 325 Medianes PFS in Monaten [95%-KI] | HR [95%-KI] |
|--|--|--|-------------------|
| Alter | | | |
| < 65 Jahre | 19,4 [15,9; 23,1] | 15,7 [11,2; 18,5] | 0,74 [0,55; 1,00] |
| ≥ 65 Jahre | 18,5 [15,7; 22,2] | 12,9 [10,9; 14,9] | 0,64 [0,50; 0,82] |
| Risikofaktoren | | | |
| Hohes Risiko | 14,8 [9,1; 19,6] | 7,2 [5,6; 11,2] | 0,63 [0,41; 0,95] |
| Normales Risiko | 19,4 [16,5; 22,7] | 16,4 [13,9; 18,5] | 0,75 [0,59; 0,94] |
| Zytopenetische Kategorie | | | |
| Vorhandensein von del17p | 19,6 (15,8; NE) | 14,9 [10,6; 17,5] | 0,65 [0,45; 0,93] |
| Abwesenheit von del17p | 18,5 [15,8; 22,1] | 13,9 [11,1; 16,4] | 0,68 [0,54; 0,86] |
| Vorhandensein von t(4;14) | 15,8 [8,4; 18,4] | 5,5 [3,1; 10,3] | 0,55 [0,32; 0,98] |
| Abwesenheit von t(4;14) | 19,6 [17,0; 23,0] | 14,9 [12,4; 17,1] | 0,68 [0,55; 0,84] |
| ISS Stadium | | | |
| I | 22,2 [17,8; 31,3] | 16,4 [14,5; 18,6] | 0,61 [0,45; 0,83] |
| II | 15,9 [9,5; 23,1] | 12,9 [11,1; 18,5] | 0,83 [0,60; 1,16] |
| III | 14,0 [9,3; 17,3] | 7,4 [5,6; 11,7] | 0,70 [0,48; 1,04] |
| Vorangegangene Therapien | | | |
| Vorangegangene Therapielinie = 1 | 18,5 [15,8; 20,7] | 14,5 [10,9; 17,5] | 0,71 [0,54; 0,94] |
| Vorangegangene Therapielinien = 2 oder 3 | 18,5 [15,9; 23,9] | 14,0 [11,1; 15,7] | 0,65 [0,50; 0,85] |
| Vorherige Thalidomid-Exposition | 18,4 [14,1; 23,1] | 12,3 [9,3; 14,9] | 0,61 [0,46; 0,80] |
| Keine vorherige immunmodulatorische Exposition | 18,9 [15,8; 22,2] | 17,5 [13,0; 20,0] | 0,78 [0,59; 1,04] |
| Vorherige Bortezomib-Exposition | 17,8 [15,8; 20,3] | 12,3 [10,2; 14,9] | 0,67 [0,53; 0,84] |
| Keine vorherige Bortezomib-Exposition | 21,4 (16,6; NE) | 17,5 [13,1; 21,3] | 0,70 [0,48; 1,00] |
| Therapieansprechen | | | |
| Rezidiv | 19,4 [16,6; 22,2] | 16,6 [13,0; 18,9] | 0,75 [0,59; 0,96] |
| Refraktär | 16,6 [14,5; 23,3] | 10,4 [6,6; 13,3] | 0,55 [0,40; 0,76] |
| Nierenfunktion | | | |
| Basiswert CrCl < 60 ml/min | 18,5 [14,8; 23,3] | 11,7 [7,5; 17,4] | 0,56 [0,39; 0,80] |
| Basiswert CrCl ≥ 60 ml/min | 18,5 [15,9; 22,2] | 14,9 [12,1; 16,7] | 0,72 [0,57; 0,90] |

Abbildung 2: CA204004 Gesamtüberleben



Anzahl der Patienten unter Risiko

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| E-Ld | 321 | 303 | 283 | 250 | 224 | 197 | 181 | 163 | 149 | 129 | 115 | 105 | 57 | 15 | 2 |
| Ld | 325 | 287 | 255 | 228 | 208 | 184 | 159 | 142 | 128 | 116 | 98 | 86 | 47 | 9 | |

eine vorherige Therapie mit Lenalidomid und einem PI zeigten, aber innerhalb von 6 Monaten einen Progress hatten und während oder innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss ihrer letzten Behandlung einen Progress erlitten. Patienten mit einer peripheren Neuropathie vom Grad 2 oder höher waren von den klinischen Studien mit E-Pd ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 117 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder mit ELOTUZUMAB in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (60) oder mit Pomalidomid und Dexamethason (57) behandelt zu werden. Die Behandlung wurde in einem 4-wöchigen Zyklus (28-Tage-Zyklus) verabreicht bis eine Progression beobachtet oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wurde. ELOTUZUMAB wurde in den ersten 2 Zyklen wöchentlich in der Dosierung 10 mg/kg KG und anschließend alle 4 Wochen in der Dosierung 20 mg/kg KG intravenös verabreicht.

Dexamethason wurde an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus verabreicht. In Wochen mit ELOTUZUMAB-Infusion wurde die Dexamethason-Dosis vor ELOTUZUMAB verabreicht und geteilt: Patienten ≤ 75 Jahre erhielten eine orale Dosis von 28 mg und eine intravenöse Dosis von 8 mg und Patienten > 75 Jahre erhielten eine orale Dosis von 8 mg und eine intravenöse Dosis von 8 mg. In Wochen ohne ELOTUZUMAB-Infusion und in der Kontrollgruppe wurde bei Patienten ≤ 75 Jahre eine orale Dosis von 40 mg und bei Patienten > 75 Jahre eine Dosis von 20 mg Dexamethason verabreicht. Die Bewertung des Tumoransprechens wurde alle 4 Wochen durchgeführt.

Demographie und Ausgangsmerkmale waren in den Behandlungsgruppen ausgewogen. Das mediane Alter betrug 67 Jahre (Altersbereich 36 bis 81 Jahre). 62% der Patienten waren älter als 65 Jahre, 57% der Patienten waren männlich, 77% der Studienpopulation war kaukasisch, 21% asiatisch und 1% afro-amerikanisch. Ge-

mäß ISS (International Staging System) Klassifizierung waren 50% der Patienten ISS Stadium I, 38% Stadium II und 12% Stadium III. Die Chromosomenanomalien del(17p), t(4;14) und t(14;16) wurden in jeweils 5%, 11% bzw. 7% der Patienten mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) bestimmt. Elf (9,4%) Patienten hatten ein Hochrisiko-Myelom. Die mediane Anzahl an vorangegangenen Therapien betrug 3. Siebenundachtzig Prozent (87%) der Patienten war refraktär gegenüber Lenalidomid, 80% refraktär gegenüber einem PI und 70% waren refraktär gegenüber Lenalidomid und einem PI. Vorherige Therapien beinhalteten: Stammzelltransplantation (55%), Bortezomib (100%), Lenalidomid (99%), Cyclophosphamid (66%), Melphalan (63%), Carfilzomib (21%), Ixazomib (6%) und Daratumumab (3%).

Die mediane Anzahl an Behandlungszyklen betrug 9 für den E-Pd-Arm und 5 für den Pd-Arm.

Der primäre Endpunkt war das vom Prüf- arzt nach modifizierten International-Myeloma-Working-Group (IMWG)-Kriterien bestimmte PFS. Das mediane PFS der ITT betrug 10,25 Monate (95%-KI: 5,59; nicht abschätzbar [non-estimable = NE]) im E-Pd-Arm und 4,67 Monate (95%-KI: 2,83; 7,16) im Pd-Arm. PFS und ORR wurden ebenfalls von einem IRC bestimmt.

PFS-Ergebnisse nach Prüf- arztbewertung und IRC sind in Tabelle 10 auf Seite 10 zusammengefasst (Minimales Follow-up von 9,1 Monaten). Die Kaplan-Meier-Kurve des vom Prüf- arzt bestimmten PFS ist in Abbildung 3 auf Seite 10 dargestellt.

Die Prüf- arztbewertung des PFS in der ITT wurde in mehreren Subgruppen durchgeführt, einschließlich Alter (< 65 versus ≥ 65), ethnische Zugehörigkeit, ISS-Stadium, vorherige Therapien, Transplantation, Risikokategorie, ECOG-Status, Kreatinin-Clearance und zytogenetische Anomalien. Im Allgemeinen war das PFS in den Behandlungsgruppen, über die ermittelten

Subgruppen hinweg, konsistent mit dem der ITT-Population. Allerdings sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden, da die Konsistenz des Effekts in den verschiedenen Subgruppen durch die sehr limitierte Anzahl an Patienten in den Subgruppen beeinflusst wurde.

Das Gesamtüberleben (Overall survival = OS) war ein zentraler sekundärer Endpunkt. Die vorab geplante finale OS-Analyse wurde nach mindestens 78 Todesfällen durchgeführt. Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 45,0 Monate. Die OS-Ergebnisse erreichten bei der finalen Analyse statistische Signifikanz. Ein signifikant längeres OS wurde bei Patienten im E-Pd-Arm im Vergleich zu Patienten im Pd-Arm beobachtet (HR = 0,59; 95%-KI: 0,37; 0,93; p-Wert 0,0217). Dies stellt eine 41%ige Reduktion des Sterberisikos dar. Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 11 auf Seite 10 und Abbildung 4 auf Seite 11 dargestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des Multiplen Myeloms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von ELOTUZUMAB wurde bei Patienten mit Multiplem Myelom untersucht. ELOTUZUMAB zeigt eine nichtlineare PK mit abnehmender Clearance bei zunehmender Dosierung von 0,5–20 mg/kg KG.

Resorption

ELOTUZUMAB wird via intravenöser Gabe appliziert und ist daher sofort und vollständig bioverfügbar.

Verteilung

Das geometrisch-mittlere Verteilungsvolumen von ELOTUZUMAB im jeweils empfohlenen Dosierungsregime in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason oder Pomalidomid/Dexamethason im Steady-State beträgt 5,7 l (Variationskoeffizient [coefficient of variation = CV]: 23%) bzw. 5,6 l (CV: 21%).

Biotransformation

Die Verstoffwechslung von ELOTUZUMAB wurde nicht untersucht. Es wird angenommen, dass ELOTUZUMAB als monoklonaler IgG-Antikörper über katabolische Stoffwechselwege in kleine Peptide und Aminosäure abgebaut wird.

Elimination

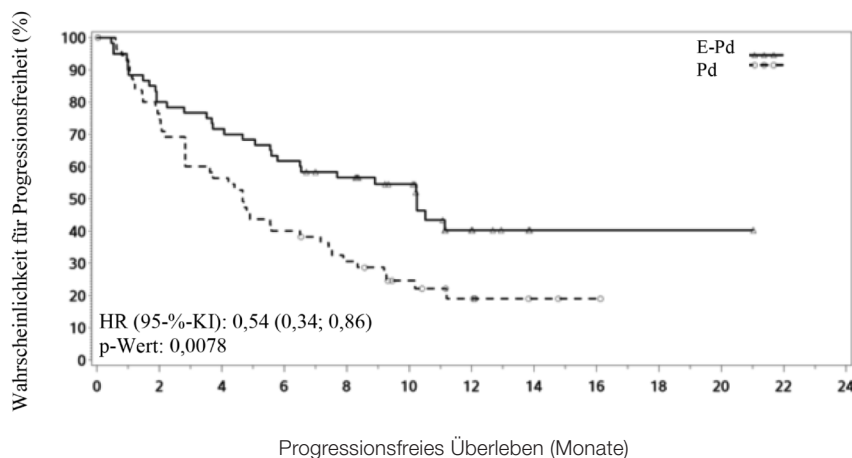
Die geometrisch-mittlere Gesamt-Clearance von ELOTUZUMAB in der Dosierung 10 mg/kg KG (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) im Steady-state ist 0,194 l/Tag (CV: 62,9%). Nach Absetzen von ELOTUZUMAB in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, wird die ELOTUZUMAB-Konzentration innerhalb von 3 Monaten auf ca. 3% der in der Population prognostizierten maximalen Steady-State Serum Konzentration sinken (circa

Tabelle 10: CA204125 Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen

| | Prüfartzbewertung | | IRC-Bewertung ^f | |
|--|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | E-Pd N = 60 | Pd N = 57 | E-Pd N = 60 | Pd N = 57 |
| PFS (ITT) | | | | |
| Hazard Ratio [95%-KI] | 0,54 [0,34; 0,86] | | 0,51 [0,32; 0,82] | |
| Stratifizierter Log-Rank-Test p-Wert ^a | 0,0078 | | 0,0043 | |
| Medianes PFS in Monaten [95%-KI] | 10,25 [5,59; NE] | 4,67 [2,83; 7,16] | 10,25 [6,54; NE] | 4,70 [2,83; 7,62] |
| Ansprechen | | | | |
| Gesamtansprechen (ORR) ^b n (%) [95%-KI] | 32 (53,3) [40,0; 66,3] | 15 (26,3) [15,5; 39,7] | 35 (58,3) [44,9; 70,9] | 14 (24,6) [14,1; 37,8] |
| p-Wert ^c | 0,0029 | | 0,0002 | |
| Vollständiges Ansprechen (CR + sCR) ^d n (%) | 5 (8,3) ^e | 1 (1,8) | 0 (0,0) ^e | 0 (0,0) |
| Sehr gutes teilweises Ansprechen (VGPR) n (%) | 7 (11,7) | 4 (7,0) | 9 (15,0) | 5 (8,8) |
| Teilweises Ansprechen (RR/PR) n (%) | 20 (33,3) | 10 (17,5) | 26 (43,3) | 9 (15,8) |
| Kombiniertes Ansprechen (CR+sCR+VGPR) n (%) | 12 (20,0) | 5 (8,8) | 9 (15,0) | 5 (8,8) |

- ^a p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stadium der Erkrankung bei Einschluss in die Studie (International Staging System I-II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2–3 vs. ≥ 4) bei Randomisierung.
- ^b modifiziert nach International Myeloma Working Group (IMWG) Kriterien.
- ^c p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach dem Stadium der Erkrankung bei Einschluss in die Studie (International Staging System I-II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2–3 vs. ≥ 4) bei Randomisierung.
- ^d Vollständiges Ansprechen (CR) + stringentes vollständiges Ansprechen (sCR).
- ^e Die vollständige Ansprechrates in der Empliciti-Gruppe könnte aufgrund der Beeinflussung des Immunfixations-Assays und Serumelektrophorese-Assays durch den monoklonalen Antikörper Elotuzumab unterschätzt worden sein.
- ^f IRC Bewertung wurde post-hoc durchgeführt. NE: nicht abschätzbar (non-estimable)

Abbildung 3: CA204125 Progressionsfreies Überleben nach Prüfartzbewertung



| Anzahl der Patienten unter Risiko | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 |
|-----------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| E-Pd | 60 | 48 | 43 | 37 | 32 | 25 | 7 | 1 | 1 |
| Pd | 57 | 42 | 31 | 22 | 16 | 10 | 6 | 2 | 1 |

Tabelle 11: CA204125 Gesamtüberlebensergebnisse

| | E-Pd N = 60 | Pd N = 57 |
|---|----------------------|----------------------|
| Gesamtüberleben (OS)** | | |
| Hazard Ratio [95%-KI] | 0,59 [0,37; 0,93] | |
| Stratifizierter Log-Rank-Test p-Wert [*] | 0,0217*** | |
| Medianes OS in Monaten [95%-KI] | 29,80 [22,87; 45,67] | 17,41 [13,83; 27,70] |

- ^{*} p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stadium der Erkrankung bei Einschluss in die Studie (International Staging System I–II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2–3 vs. ≥ 4) bei Randomisierung.
- ^{**} Basierend auf einer vorselektierten finalen OS-Analyse nach mindestens 78 Todesfällen (minimale Nachbeobachtungszeit von 45,0 Monaten).
- ^{***} Die finale OS-Analyse kreuzte den vorbestimmten Alpha-Grenzwert für statistische Signifikanz ($p \leq 0,20$) sowie das stringente 0,05-Signifikanzniveau.

97 % Washout, was geschätzt 5 Halbwertszeiten entspricht).

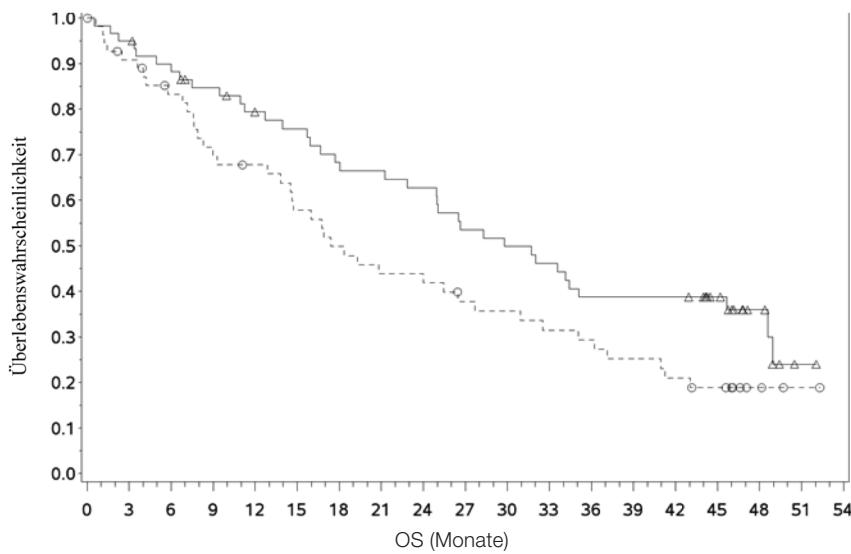
Spezielle Patientenpopulationen

Basierend auf einer Populations-PK-Analyse, welche Daten von 440 Patienten beinhaltet, wird eine gewichtsbasierte Dosierung unterstützt, da die Clearance von Elotuzumab mit steigendem KG zunimmt. Populations-PK-Analysen lassen darauf schließen, dass folgende Faktoren keinen klinisch wichtigen Effekt auf die Clearance von Elotuzumab haben: Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Laktatdehydrogenase(LDH)-Basisspiegel, Albumin, eingeschränkte Nierenfunktion, leicht eingeschränkte Leberfunktion und gleichzeitige Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason oder Pomalidomid/Dexamethason. Die Target-vermittelte Clearance von Elotuzumab erhöhte sich mit höheren Serumkonzentrationen von M-Protein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine offene Studie (CA204007) untersuchte die Pharmakokinetik von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit Multiplem Myelom mit unterschiedlichen Schweregraden von eingeschränkter Nierenfunktion (die Klassifizierung erfolgte anhand der CrCl-Werte). Der Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Elotuzumab wurde bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl > 90 ml/min; N = 8), schwer eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dialysepflichtigkeit (CrCl < 30 ml/min; N = 9) oder Nierenerkrankungen im Endstadium mit Dialysepflichtigkeit (CrCl < 30 ml/min; N = 9), untersucht. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Elotuzumab zwischen Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (mit und ohne Dialyse-

Abbildung 4: CA204125 Gesamtüberleben



Anzahl der Patienten unter Risiko

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| E-Pd | 60 | 57 | 53 | 48 | 43 | 41 | 37 | 36 | 34 | 29 | 27 | 25 | 21 | 21 | 21 | 15 | 7 | 1 | 0 |
| Pd | 57 | 49 | 43 | 36 | 34 | 29 | 25 | 22 | 22 | 18 | 17 | 15 | 14 | 12 | 10 | 8 | 3 | 1 | 0 |

—△— E-Pd (Ereignisse: 37/60), Median und 95%-KI: 29,80 (22,87; 45,67)
 ---○--- Pd (Ereignisse: 41/57), Median und 95%-KI: 17,41 (13,83; 27,70)
 E-Pd vs. Pd – Hazard Ratio und 95%-KI: 0,59 (0,37; 0,93)
 80%-KI: 0,59 (0,44; 0,79), p-Wert 0,0217

Angepasster Alpha-Wert = 0,2.

Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen.

Stratifiziert nach dem Stadium der Erkrankung bei Einschluss in die Studie (International Staging System I-II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2–3 vs. ≥ 4) bei Randomisierung.

pflicht) und Patienten mit normaler Nierenfunktion gefunden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Empliciti ist ein monoklonaler IgG1-Antikörper, der hauptsächlich durch Katabolismus abgebaut wird. Daher ist es unwahrscheinlich, dass der Abbau von der Leberfunktion beeinflusst wird. Die Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf den Abbau von Empliciti wurde in einer Populations-PK-Analyse bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion untersucht (TB ≤ ULN und AST > ULN oder TB < 1 bis 1,5-fache von ULN und beliebige AST; N = 33). Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Elimination von Enotuzumab zwischen Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion und Patienten mit normaler Leberfunktion gefunden. Es liegen keine Daten bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (TB > 1,5 bis 3-fache von ULN und beliebige AST) oder schwer eingeschränkter Leberfunktion (TB > 3-fache von ULN und beliebige AST) vor (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Enotuzumab erkennt nur humanes SLAMF7-Protein. Da Enotuzumab nicht-humane Formen des SLAMF7-Proteins nicht erkennt, sind *in vivo* Sicherheitsdaten von Tierstudien nicht relevant. Deswegen gibt es keine Kanzerogenitätsdaten von Enotuzumab bei Tieren und es wurden keine Fertilitäts- und Embryo-fötale Toxizitätsstudien durchge-

führt. Nicht-klinische Sicherheitsdaten beruhen vorwiegend auf limitierten *in vitro* Studien mit humanen Zellen/humanem Gewebe, bei welchen keine Sicherheitsbefunde identifiziert wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Saccharose
- Natriumcitrat
- Citronensäuremonohydrat
- Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
4 Jahre.

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Die rekonstituierte Lösung sollte unverzüglich aus der Durchstechflasche in den Infusionsbeutel überführt werden.

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde unter lichtgeschützter Aufbewahrung bei 2°C–8°C für 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort infundiert werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird,

liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung beim Anwender. Das Produkt sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C – 8°C und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sowohl die rekonstituierte als auch die verdünnte Lösung nicht einfrieren. Die Infusionslösung kann maximal 8 Stunden von den insgesamt 24 Stunden bei 20°C–25°C und Raumlicht aufbewahrt werden. Diese Zeitspanne von 8 Stunden sollte die Zeitdauer für die Infusion des Arzneimittels mit beinhalten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) verschlossen mit einem grauen Butylgummistopfen, versiegelt mit einer Aluminiumbördelkappe mit einem Polypropylen Flip-Off-Verschluss, die entweder 300 mg oder 400 mg Enotuzumab enthält. Der Flip-Off-Verschluss ist bei der 300-mg-Durchstechflasche elfenbeinfarbig und bei der 400-mg-Durchstechflasche blau.

Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Berechnung der Dosis

Berechnen Sie die Dosis (mg) und Anzahl der benötigten Durchstechflaschen für die Dosierung (10 mg/kg oder 20 mg/kg) anhand des KG des Patienten. Möglicherweise wird mehr als eine Empliciti-Durchstechflasche benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

- Die Gesamtdosis Enotuzumab in mg entspricht dem KG des Patienten in kg multipliziert mit der Enotuzumab Dosierung (10 oder 20 mg/kg, siehe Abschnitt 4.2).

Rekonstitution der Durchstechflasche

Rekonstituieren Sie jede Empliciti-Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einer Spritze adäquater Größe und Kanüle (18 Gauge oder kleiner), wie in Tabelle 12 auf Seite 12 beschrieben. Während Sie das Wasser für Injektionszwecke einfüllen, kann ein leichter Gegendruck zu spüren sein, was als normal zu betrachten ist.

Halten Sie die Durchstechflasche aufrecht und mischen Sie die Lösung, indem Sie die Durchstechflasche kreisförmig schwenken, um den lyophilisierten Kuchen zu lösen. Anschließend drehen Sie die Durchstechflasche einige Male auf den Kopf, um evtl. vorhandene Pulverreste vom oberen Teil der Durchstechflasche oder des Stopfens zu lösen. Vermeiden Sie schnelle Bewegungen, NICHT SCHÜTTELN. Das lyophilisierte Pulver sollte sich in weniger als 10 Minuten auflösen.

Tabelle 12: Anweisungen zur Rekonstitution

| Wirkstärke | Zur Rekonstitution benötigte Menge an Wasser für Injektionszwecke | Gesamtvolumen der rekonstituierten Lösung in einer Empliciti-Durchstechflasche (inklusive des Volumens, welches durch den Feststoffkuchen verdrängt wurde) | Konzentration nach Rekonstitution |
|--------------------------|---|--|-----------------------------------|
| 300-mg-Durchstechflasche | 13,0 ml | 13,6 ml | 25 mg/ml |
| 400-mg-Durchstechflasche | 17,0 ml | 17,6 ml | 25 mg/ml |

Nachdem sich alle Feststoffe vollständig aufgelöst haben, sollte die rekonstituierte Lösung noch 5 bis 10 Minuten stehen. Die rekonstituierte Lösung ist farblos bis blassgelb und klar bis stark opaleszierend. Empliciti sollte vor der Verwendung visuell auf Schwebstoffteilchen und Verfärbung überprüft werden. Verwerfen Sie die Lösung, wenn Sie Schwebstoffteilchen oder eine Verfärbung wahrnehmen.

Zubereitung der Infusionslösung

Die rekonstituierte Lösung sollte mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder 5%ige Glucose-Lösung für Injektionszwecke verdünnt werden, um eine finale Infusionskonzentration zwischen 1 mg/ml und 6 mg/ml zu erreichen. Unabhängig von der zu verabreichenden Empliciti-Dosis sollte das Volumen der Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder der 5%ige Glucose-Lösung für Injektionszwecke so angepasst werden, dass es 5 ml/kg KG des Patienten nicht übersteigt.

Berechnen Sie das benötigte Volumen (ml) des Verdünnungsmittels (entweder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder 5%ige Glucose-Lösung für Injektionszwecke), um die Infusionslösung für den Patienten herzustellen.

Entnehmen Sie das für die berechnete Dosis benötigte Volumen aus jeder Durchstechflasche bis zu einem maximalen Volumen von 16 ml aus der 400-mg-Durchstechflasche und maximal 12 ml aus der 300-mg-Durchstechflasche. Jede Durchstechflasche ist leicht überfüllt, um genügend entnehmbares Volumen zu gewährleisten.

Überführen Sie die entnommenen Volumina aller Durchstechflaschen, die für die berechnete Dosis dieses Patienten benötigt werden, in einen einzigen Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid oder Polyolefin, der das berechnete Volumen an Verdünnungsmittel enthält. Mischen Sie die Infusion vorsichtig durch manuelles Drehen. Nicht schütteln.

Empliciti ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Verwerfen Sie die übrige unbenutzte Lösung in der Durchstechflasche.

Anwendung

Die gesamte Empliciti-Infusion sollte über ein Infusionsset und einen sterilen, pyrogenfreien Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2–1,2 µm) mittels automatischer Infusionspumpe verabreicht werden.

Die Empliciti-Infusion ist kompatibel mit:

- PVC- und Polyolefin-Behältnissen
- PVC-Infusionssets

- Polyethersulfon- und Nylon-In-Line-Filter mit einer Porengröße von 0,2 µm bis 1,2 µm.

Empliciti sollte mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min für die 10-mg/kg-KG-Dosierung und 3 ml/min für die 20-mg/kg-KG-Dosierung gestartet werden. Falls die Infusion vom Patienten gut vertragen wird, kann die Infusionsgeschwindigkeit wie in Tabellen 3 und 4 beschrieben schrittweise erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung). Die maximale Infusionsgeschwindigkeit sollte 5 ml/min nicht übersteigen.

Die Empliciti-Infusion sollte unverzüglich verwendet werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung beim Anwender. Das Produkt sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C–8°C und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sowohl die rekonstituierte als auch die verdünnte Lösung nicht einfrieren. Die Infusionslösung kann maximal 8 Stunden von den insgesamt 24 Stunden bei 20°C–25°C und Raumlicht aufbewahrt werden. Diese Zeitspanne von 8 Stunden sollte die Zeitdauer für die Infusion des Arzneimittels mit beinhalten.

Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1088/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Mai 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten

der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München

Medizinische Information
Telefon: 0800 0752002
e-Mail: medwiss.info@bms.com
www.bmsmedinfo.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt