

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trogarzo 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Ibalizumab (in 1,33 ml Lösung).

Ibalizumab wird in nicht sezernierenden Maus-Myelomzellen (NSO) mittels rekombinanter DNA-Technologie produziert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Farblose bis leicht gelbe, durchsichtige bis leicht schillernde wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trogarzo ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Ibalizumab besteht aus einer einzelnen Aufsättigungsdosis von 2.000 mg, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 800 mg alle 2 Wochen.

Wenn der behandelnde Arzt bestimmt, dass im Hinblick auf die Reduzierung der Viruslast kein zusätzlicher klinischer Nutzen für den Patienten besteht, ist das Absetzen der Behandlung mit Ibalizumab in Erwägung zu ziehen, siehe Abschnitt 5.1.

Versäumte Dosis

Wenn eine Erhaltungsdosis (800 mg) Ibalizumab um 3 Tage oder länger über den geplanten Dosierungstag hinaus versäumt wird, ist so früh wie möglich eine Aufsättigungsdosis (2.000 mg) zu verabreichen. Anschließend ist die Gabe der Erhaltungsdosis (800 mg) alle 2 Wochen wieder aufzunehmen.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibalizumab bei geriatrischen Patienten (≥ 65 Jahre alt) ist nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibalizumab bei Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung

Die verdünnte Ibalizumab-Lösung muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Ibalizumab ist als intravenöse Infusion zu verabreichen. Ibalizumab ist nicht als intravenöse Schnellinjektion oder als intravenöse Bolusinjektion zu verabreichen.

Die Dauer der ersten Infusion (Aufsättigungsdosis) sollte mindestens 30 Minuten betragen. Wenn keine infusionsbedingten Nebenwirkungen aufgetreten sind, kann die Dauer der nachfolgenden Infusionen (Erhaltungsdosen) auf mindestens 15 Minuten reduziert werden.

Nach Abschluss der Infusion mit 30 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung spülen.

Alle Patienten müssen mindestens bei der ersten Infusion während und über einen Zeitraum von 1 Stunde nach Abschluss der Verabreichung von Ibalizumab beobachtet werden. Wenn eine Reaktion auftritt, ist die Infusion abzusetzen und geeignete medizinische Therapien sind anzuwenden. Ein prophylaktisches Arzneimittel vor jeder Infusion ist nicht erforderlich. Wenn beim Patienten keine infusionsbedingten Nebenwirkungen auftreten, kann die Beobachtungszeit nach der Infusion anschließend auf 15 Minuten reduziert werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Übertragung von HIV

Zwar reduziert eine wirksame virale Suppression mit einer antiretroviralen Therapie erwiesenermaßen das Risiko einer sexuellen Übertragung, jedoch ist ein Restrisiko nicht auszuschließen. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zur Vorbeugung einer Übertragung gemäß nationalen Leitlinien zu ergreifen.

Inflammatorisches Immunrekonstitutions-Syndrom (IRIS)

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schwerwiegenden Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwerwiegende klinische Zustände oder eine Ver-

stärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der cART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. IRIS wurde bei 2 von 153 Patienten berichtet, die in klinischen Studien der Phase 2b und Phase 3 mit Ibalizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ibalizumab enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) in jeder Aufsättigungsdosis von 2.000 mg oder Erhaltungsdosis von 800 mg, d. h. es ist nahezu natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf dem Wirkmechanismus und der Zielstruktur-vermittelten Arzneimittel-Disposition von Ibalizumab ist nicht davon auszugehen, dass bei Anwendung von Ibalizumab pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen

Es wird empfohlen, dass gebärfähige Frauen während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ibalizumab bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Humanes Immunglobulin (IgG) ist bekanntermaßen plazentagängig. Die Anwendung von Ibalizumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ibalizumab/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Humanes IgG geht bekanntermaßen während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch über und sinkt kurz danach auf geringe Konzentrationen ab; daher kann ein Risiko für gestillte Säuglinge während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden, und Ibalizumab ist während der Stillzeit nicht anzuwenden.

Um eine Übertragung von HIV auf den Säugling zu vermeiden, wird empfohlen, dass mit HIV infizierte Frauen Ihre Kinder unter keinen Umständen stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Ibalizumab auf die menschliche Fertilität vor.

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

Ibalizumab hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Schwindelgefühl, Übelkeit, Ermüdung und Kopfschmerzen wurden während der Behandlung mit Ibalizumab gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sind anzuweisen, beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, bis die Symptome abklingen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Ausschlag (9,2%), Diarrhö (3,9%), Schwindelgefühl (3,9%), Kopfschmerzen (3,9%), Übelkeit (3,9%), Ermüdung (2,0%) und Erbrechen (2,0%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Eine tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen ist in Tabelle 1 enthalten. Die Häufigkeiten werden 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 der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Ausschlag

Ausschläge traten häufig auf. Im Allgemeinen begannen Ausschläge frühzeitig (d. h. innerhalb von 1 bis 3 Wochen ab der ersten Dosis Ibalizumab), waren von leichter bis mäßiger Intensität und klangen innerhalb von 1 bis 3 Wochen fortgesetzter Anwendung von Ibalizumab ab. Im Falle eines Ausschlags wird empfohlen, dass der Patient überwacht und gegebenenfalls eine symptomatische Behandlung eingeleitet wird (z. B. Kortikosteroide und/oder Antihistaminika).

Bei einem von den 153 Patienten in klinischen Phase-2b- und Phase-3-Studien trat ein schwerer Ausschlag auf (nicht schwerwiegend). Dieser Patient hatte 8 Nebenwirkungen der Kategorie „Ausschlag“, darunter 1 Ereignis mit makulösem Ausschlag, 1 Ereignis mit generalisiertem Ausschlag und 6 Ereignisse mit makulo-papulösem Ausschlag zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung mit Ibalizumab. Es wurden als Reaktion auf diese Ereignisse keine Maßnahmen im Zusammenhang mit Ibalizumab ergriffen.

Inflammatorisches Immunrekonstitutions-Syndrom (IRIS)

Bei zwei von 153 Patienten trat ein inflammatorisches Immunrekonstitutions-Syndrom (IRIS; siehe Abschnitt 4.4) auf, das sich als Exazerbation einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (schwerwiegend) bzw. einer Hautinfektion durch Kryptokokken (schwerwiegend) manifestierte. Bei beiden

Tabelle 1. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Ibalizumab

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit*
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, inflammatorisches Immunrekonstitutions-Syndrom (siehe unten und Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Parästhesie	Häufig
	Tremor	Gelegentlich
Herzerkrankungen	ventrikuläre Extrasystolen, Elektrokardiogramm anomal	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, labile Hypertonie, orthostatische Hypotonie	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen	Häufig
	Mundtrockenheit	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag**, Dermatitis, trockene Haut	Häufig
	Papeln, Pruritus, Erythema nodosum	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Häufig
	Wärmegefühl	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	Gelegentlich

* Die Häufigkeit basiert auf 24 Wochen an Sicherheitsdaten von 153 Patienten in der Phase-2b-Studie TMB-202 (n = 113) und der Phase-3-Studie TMB-301 (n = 40) sowie mindestens 48 Wochen an Sicherheitsdaten von 27 Patienten, die aus der TMB-301 in die Studie TMB-311 mit erweitertem Zugang zur Behandlung aufgenommen wurden

** Beinhaltet die zusammengefassten Begriffe „Ausschlag“, „erythematöser Ausschlag“, „generalisierter Ausschlag“, „makulöser Ausschlag“, „Ausschlag makulo-papulös“, „Ausschlag mit Juckreiz“ und „Ausschlag papulös“.

Patienten wurde die Behandlung mit Ibalizumab abgesetzt.

Überempfindlichkeit

Bei einem von 153 Patienten wurde eine Überempfindlichkeit (allergische Reaktion) an Tag 21 (d. h. 7 Tage nach der 2. Ibalizumab-Infusion) gemeldet. Infolgedessen wurde Ibalizumab abgesetzt.

Immunogenität

Alle 153 in klinische Phase-2b- und Phase-3-Studien aufgenommenen Patienten wurden während ihrer gesamten Teilnahme auf das Vorhandensein von Anti-Ibalizumab-IgG-Antikörpern untersucht. Nur bei einem Patienten wurden Anti-Ibalizumab-Antikörper festgestellt. Bei dem Patienten traten keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem positiven Immunogenitäts-Ergebnis auf. Der Patient erhielt die Ibalizumab-Therapie weitere 1,5 Jahre lang, bevor er sie mit einer nicht nachweisbaren Viruslast (< 50 Kopien/ml) freiwillig absetzte.

Abweichungen der Laborwerte

Erhöhungen der Kreatinin-Werte 3. Grades traten häufig bei Patienten mit zugrundeliegenden Nierenerkrankungen, Risikofaktoren für Nierenerkrankungen und/oder bei Patienten auf, die gleichzeitig bekanntermaßen nephrotoxische Medikamente anwendeten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels 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 Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharma-

kovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Gegenmittel gegen eine Ibalizumab-Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf alle Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung anzuwenden. Nach Bedarf sind unterstützende Standardmaßnahmen anzuwenden, einschließlich Überwachung der Vitalzeichen sowie Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, andere antivirale Mittel. ATC-Code: J05AX23

Wirkmechanismus

Ibalizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper des Immunglobulin-G-Typs 4 (IgG4) ist ein gegen die Domäne 2 von CD4 gerichteter HIV-1-Inhibitor. Ibalizumab verhindert, dass HIV-1 die CD4⁺-T-Zellen infiziert, indem es an Domäne 2 von CD4 bindet und die nach der Anhaftung erfolgenden Schritte stört, die für das Eindringen der HIV-1-Viruspartikel in die Wirtszellen erforderlich sind, und die Virusübertragung verhindert, die mittels Zell-Zell-Fusion stattfindet.

Epitopkartierungsstudien lassen darauf schließen, dass Ibalizumab an ein konformationales Epitop bindet, das sich hauptsächlich

lich in Domäne 2 des extrazellulären Teils des CD4-Rezeptors befindet. Dieses Epitop ist auf der Oberfläche von CD4 gegenüber von der Stelle in Domäne 1 positioniert, die für die CD4-Bindung der MHC-Klasse-II-Moleküle erforderlich ist, und stört daher die CD4-vermittelten Immunfunktionen nicht.

Ibalizumab ist gegen Isolate von HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, E oder O) aktiv. Es ist außerdem aktiv gegen HIV-1, das gegen aktuell zugelassene antiretrovirale Arzneimittel resistent ist, und weist eine antiretrovirale Wirkung gegen R5-tropes, X4-tropes und dual-tropes HIV-1 auf.

Die Ergebnisse phänotypischer und genotypischer Tests lieferten keine Hinweise auf eine Kreuzresistenz zwischen Ibalizumab und irgendeine der zugelassenen Klassen antiretroviraler Arzneimittel.

Resistenz

Bei den meisten Patienten mit virologischem Therapieversagen wurde eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Ibalizumab, definiert durch eine Verringerung der maximalen prozentualen Inhibition (MPI), festgestellt; diese hängt möglicherweise mit genotypischen Veränderungen der die HIV-1-Hülle kodierenden Sequenz zusammen, die zum Verlust von potentiellen N-verknüpften Glykosylierungsstellen (PNGS) in der variablen Region V5 (V5-Loop) von Glykoprotein 120 führt. Im Falle einer Resistenzentwicklung ist keine relevante verbleibende Wirkung von Ibalizumab zu erwarten. Eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Ibalizumab wurde bei der Mehrheit der Patienten festgestellt, die in der Schlüsselstudie bis Woche 24 ein virologisches Therapieversagen hatten.

Eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Ibalizumab führt zu keiner Veränderung der Empfindlichkeit gegenüber anderen zugelassenen Mitteln und auch nicht zur Selektion von CD4-unabhängigen Virusisolaten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studie TMB-301

Die Phase-3-Studie TMB-301 war eine einarmige, multizentrische klinische Studie, die bei 40 stark vorbehandelten HIV-infizierten Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion durchgeführt wurde. Die Patienten mussten eine Viruslast von mehr als 1.000 Kopien/ml und eine dokumentierte Resistenz gegen mindestens ein antiretrovirales Medikament aus drei Klassen von antiretroviralen Medikamenten (gemessen anhand eines Resistenztests) aufweisen. Die Patienten mussten seit mindestens 6 Monaten mit antiretroviralen Arzneimitteln behandelt worden sein, und sie mussten eine versagende oder vor Kurzem (d. h. innerhalb der letzten 8 Wochen) fehlgeschlagene Therapie aufweisen.

Die Studie setzte sich aus drei unterschiedlichen Phasen zusammen:

- Kontrollphase (Tag 0 bis Tag 6): Die Patienten wurden entweder im Rahmen ihrer aktuell versagenden Therapie überwacht oder erhielten keine Therapie, wenn innerhalb der 8 Wochen vor dem Screening ihre Therapie versagt hatte und sie die Behandlung abgesetzt hatten. Dies war eine Beobachtungsphase zur Ermittlung der Baseline-HIV-Viruslast.

- Phase mit funktioneller Monotherapie (Tag 7 bis Tag 13): Alle Teilnehmer erhielten an Tag 7 eine Aufsättigungsdosis Ibalizumab von 2.000 mg. Patienten mit einem versagenden Behandlungsschema mit einer antiretroviralen Behandlung erhielten weiter ihr versagendes Behandlungsschema zusätzlich zur Aufsättigungsdosis Ibalizumab. Mit dieser Phase sollte die virologische Aktivität von Ibalizumab ermittelt werden.
- Erhaltungsphase (Tag 14 bis Woche 25): An Tag 14 der Behandlungsphase wurde die Viruslast im Hinblick auf den primären Endpunkt untersucht, und anschließend wurde das Hintergrund-Behandlungsschema optimiert, um mindestens ein Arzneimittel aufzunehmen, gegenüber dem das Virus des Patienten empfindlich war. Die Anwendung eines in der Erprobung befindlichen Arzneimittels (Prüfpräparats) als Bestandteil des optimierten Hintergrund-Behandlungsschemas war zulässig. Ab Tag 21 bis einschließlich Woche 25 wurde alle zwei Wochen eine 800-mg-Erhaltungsdosis Ibalizumab verabreicht. In dieser Phase sollten die Sicherheit und Beständigkeit der virologischen Suppression durch Ibalizumab bei Anwendung in Kombination mit einem optimierten Hintergrund-Behandlungsschema festgestellt werden.

Die Mehrheit der Patienten in Studie TMB-301 war männlich (85 %), weiß (55 %) und zwischen 23 und 65 Jahren alt (mittleres [SD] Alter: 50,5 [11,0] Jahre). Bei Baseline betrug die mediane [Min–Max] Viruslast und die CD4⁺-T-Zell-Zahlen 35 350 [304–743.000] Kopien/ml bzw. 73 [0–676] Zellen/mm³. Die Patienten waren stark vorbehandelt: 53 % der Teilnehmer waren vor Aufnahme in die Studie mit 10 oder mehr antiretroviralen Arzneimitteln behandelt worden; 98 % waren mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren behandelt worden, 98 % mit Proteaseinhibitoren, 80 % mit nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, 78 % mit Integrase-Inhibitoren (INSTI), 30 % mit gp41-Fusionsinhibitoren und 20 % mit CCR5-Corezeptor-Antagonisten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten, die von Beginn bis Ende der „Phase mit funktioneller Monotherapie“ (wie oben definiert) eine Verringerung der Viruslast von $\geq 0,5 \log_{10}$ erreichten, verglichen mit dem Anteil der Patienten, die von Beginn bis Ende der „Kontrollphase“

eine Verringerung von $\geq 0,5 \log_{10}$ erreichten. Die Ergebnisse der Analyse der primären Endpunkts sind in Tabelle 2 unten gezeigt.

Siehe Tabelle 2

In Woche 25 hatten 55 % der Patienten eine Verringerung der Viruslast von $\geq 1 \log_{10}$, und 48 % der Patienten hatten eine Verringerung der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$. Von der Baseline bis Woche 25 wurde ein Anstieg der mittleren Anzahl von CD4⁺-T-Zellen von 62 Zellen/mm³ beobachtet (Intention-to-treat (ITT)-Analyse). Die Ergebnisse in Woche 25 sind in Tabelle 3 gezeigt. Patienten mit Baseline-CD4-Zahlen von < 50 Zellen/mm³ erreichten mit geringerer Wahrscheinlichkeit eine HIV-1-RNA von < 200 Kopien/ml (bzw. < 50 Kopien/ml) als Patienten mit > 50 Zellen/mm³.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Studie TNX-355.03

Die Studie TNX-355.03 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 3-armige Mehrfachdosis-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit bei 82 Patienten mit HIV1, deren hochaktive antiretrovirale Therapie entweder aktuell versagte oder versagt hatte. Alle Patienten erhielten OBR plus 1 der folgenden Schemata: abwechselnde intravenöse (i. v.) Infusionen von 15 mg/kg Ibalizumab und Placebo, wöchentlich während der ersten 9 Dosen (bis einschließlich Besuchstermin in Woche 8) und anschließend i. v. Infusionen von 15 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen (Arm A); i. v. Infusionen von 10 mg/kg Ibalizumab wöchentlich während der ersten 9 Dosen (bis einschließlich Besuchstermin in Woche 8) und anschließend i. v. Infusionen von 10 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen (Arm B); oder wöchentliche i. v. Placebo-Infusionen während der ersten 9 Dosen (bis einschließlich Besuchstermin in Woche 8) und anschließend i. v. Placebo-Infusionen alle 2 Wochen (Placebo-Arm). Die Patienten in allen drei Armen erhielten außerdem ein OBR. Ab Woche 16 hatten Patienten im Placebo-Arm mit virologischem Therapieversagen die Option, unverblindet 15 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen zu erhalten und/oder auf ein neues OBR umgestellt zu werden. Patienten in Arm A und B mit virologischem Therapieversagen hatten die Option, auf ein neues OBR umgestellt zu werden.

In Woche 2 betrug die mittlere Verringerung der Viruslast 0,87 \log_{10} Kopien/ml in Arm A, 1,15 \log_{10} Kopien/ml in Arm B und

Tabelle 2. Anteil der Patienten, die am Ende der Kontrollphase bzw. am Ende der Phase mit funktioneller Monotherapie eine Verringerung der Viruslast um $\geq 0,5 \log_{10}$ erreichten.

	Anteil der Patienten, die eine Verringerung der Viruslast von $\geq 0,5 \log_{10}$ erreichten N = 40	95%-KI*
Ende der Kontrollphase	1/40 (3%)	0,06 %, 13 %
Ende der Phase mit funktioneller Monotherapie	33/40 (83%)**	67 %, 93 %

* exaktes 95%-Konfidenzintervall

** $p < 0,0001$ basierend auf dem Test nach McNemar beim Vergleich des Anteils von Patienten, die am Ende der Kontrollphase bzw. der Phase mit funktioneller Monotherapie eine Verringerung der Viruslast um $\geq 0,5 \log_{10}$ erreichten.

Tabelle 3. Virologisches Ansprechen in Woche 25 nach Baseline-CD4-Zellzahl, Resistenz gegen Integrase-Inhibitor und Gesamt-Empfindlichkeits-Score (Overall Susceptibility Score, OSS)* für Studie TMB-301

	Anzahl der Patienten, die < 50 HIV-1 RNA-Kopien/ml erreichten (n/N)	Anzahl der Patienten, die < 200 HIV-1 RNA-Kopien/ml erreichten (n/N)
Virologisches Ansprechen	17/40 (43 %)	20/40 (50 %)
CD4-Zellzahlen (Zellen/ mm ³)		
< 50	3/17 (18 %)	4/17 (24 %)
50–200	6/10 (60 %)	7/10 (70 %)
> 200	8/13 (62 %)	9/13 (69 %)
HIV-RNA-Kopien (Kopien/ml)		
< 100.000	16/33 (48 %)	19/33 (58 %)
≥ 100.000	1/7 (14 %)	1/7 (14 %)
Resistenz		
Mit INSTI-Resistenz	11/27 (41 %)	12/27 (44 %)
Ohne INSTI-Resistenz	6/13 (46 %)	8/13 (62 %)
OSS		
0	1/5 (20 %)	1/5 (20 %)
1	5/12 (42 %)	6/12 (50 %)
2	9/18 (50 %)	11/18 (61 %)
3	1/3 (33 %)	1/3 (33 %)
4	1/2 (50 %)	1/2 (50 %)

* Der OSS gibt die Anzahl der vollständig aktiven Arzneimittel im optimierten Hintergrund-Behandlungsschema (Optimized Background Regimen, OBR) basierend sowohl auf aktuellen als auch auf verfügbaren historischen Resistenztest-Ergebnissen an. Es war erforderlich, die Empfindlichkeit gegenüber den Arzneimitteln sowohl mittels genotypischer als auch phänotypischer Tests aufzuzeigen, wenn das Testen mit beiden Methoden technisch umsetzbar war. Zum Beispiel würde ein OSS von 2 darauf hinweisen, dass das getestete HIV-1-Isolat gegenüber zwei Arzneimitteln im OBR vollständig empfindlich war.

0,38 log₁₀ Kopien/ml im Placebo-Arm (p = 0,003 vs. Arm A, p < 0,001 vs. Arm B).

Bis Woche 16, d. h. vor der möglichen Umstellung von Patienten im Placebo-Arm auf die 15-mg/kg-Dosis Ibalizumab alle 2 Wochen und/oder der Änderung des OBR für alle Patienten, betrug die mittlere Verringerung der Viruslast 1,07 log₁₀ Kopien/ml in Arm A, 1,33 log₁₀ Kopien/ml in Arm B und 0,26 log₁₀ Kopien/ml im Placebo-Arm (p = 0,002 vs. Arm A, p < 0,001 vs. Arm B).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trogarzo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von HIV-1-Infektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Unter Einhaltung des empfohlenen Dosierungsschemas (eine einzelne Aufsättigungsdosis von 2.000 mg, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 800 mg alle 2 Wochen) erreichten die Ibalizumab-Konzentrationen Steady-State-Konzentrationen nach der ersten 800-mg-Erhaltungsdosis, wobei während des gesamten Dosierungsintervalls die mittleren Talkonzentrationen bei mehr als 30 µg/ml lagen. Die mediane Zeit bis zur maximalen Serumkonzentration (T_{max}) bei 2.000 mg und 800 mg beträgt 1 Stunde bzw. 10 Minuten. Ibalizumab wird als i. v. Infusion verabreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt laut Definition 100 %.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Ibalizumab beträgt ca. 4,8 l, was basierend auf der durchgeführten pharmakokinetischen Populationsanalyse mit dem Gefäßraum vergleichbar ist.

Biotransformation

Es wurden keine spezifischen Studien zum Metabolismus durchgeführt, da Ibalizumab ein Protein ist. Es wird erwartet, dass Ibalizumab zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Nach einer Gabe von Einzeldosen von 10 mg/kg und 25 mg/kg Ibalizumab beträgt die Clearance 0,5 ml/h/kg bis 0,36 ml/h/kg, und die Eliminationshalbwertszeit beträgt 37,8 bzw. 64,1 Stunden. Die Elimination verläuft nicht linear und ist konzentrationsabhängig.

Linearität/Nicht-Linearität

Als Einzelsubstanz verabreichtes Ibalizumab weist eine nicht-lineare Pharmakokinetik im Dosisbereich 0,3 mg/kg-25 mg/kg auf. Nach der Verabreichung von Ibalizumab erhöhte sich im klinisch relevanten Dosisbereich von 800 mg bis 2.000 mg die maximale Serumkonzentration (C_{max}) dosisproportional, während sich die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) in einem größeren als einem dosisproportionalen Ausmaß vergrößerte. Solche nicht-linearen Effekte bei der Clearance sind häufig für monoklonale Antikörper, die gegen Moleküle an der Zelloberfläche wie CD4 gerichtet sind. Dieses Verhalten ist charakteristisch für eine sättigbare (kapazitätslimitierte) Eliminationskinetik.

Besondere Patientengruppen

Es wurde eine populationspharmakokinetische Analyse durchgeführt, um die potenziellen Effekte ausgewählter Kovariaten (Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Baseline-CD4+-Zellzahl) auf die Pharmakokinetik von Ibalizumab zu untersuchen. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Ibalizumab-Konzentration mit zunehmendem Körpergewicht abnimmt. Der Körpergewichtsbereich war im populationspharmakokinetischen Modell sehr eng, und die Auswirkungen des Körpergewichts sind möglicherweise nicht präzise abgeschätzt. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass der Effekt das virologische Ergebnis beeinflusst, und er rechtfertigt keine Dosisanpassung.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formellen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Ibalizumab durchgeführt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass eine Nierenfunktionsstörung Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ibalizumab hat.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formellen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Ibalizumab durchgeführt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass eine Leberfunktionsstörung Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ibalizumab hat.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Ibalizumab wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Ältere Patienten

Die Daten zur Pharmakokinetik von Ibalizumab bei geriatrischen Patienten (≥ 65 Jahre alt) sind begrenzt (n = 5). Die Ergebnisse sind mit denen der erwachsenen Population (≥ 18 bis 65 Jahre alt) vergleichbar, jedoch können keine definitiven Schlussfolgerungen gezogen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien mit *In-vitro*- und *In-vivo*-Sicherheitsbeurteilungen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es wurde eine Studie zur Entwicklung vor und nach der Geburt bei Javaneraffen durchgeführt. Ibalizumab wurde trächtigen Weibchen mit einer Dosis von 110 mg/kg wöchentlich von Gestationstag 20 bis 22 bis zur Geburt gegeben (ca. 22 Dosen/Tier). Diese Dosis wurde angewendet, weil sie mindestens dem 10-Fachen der geschätzten freien klinischen AUC und C_{max} der alle 2 Wochen (Q2W) angewendeten 800-mg-Dosis entspricht. Ibalizumab wurde bei Untersuchung über einen Zeitraum von 180 ± 2 Tagen nach der Geburt bei trächtigen Affen und deren Nachkommen im Allgemeinen gut vertragen. Es gab bei einer Dosis von 110 mg/kg (Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkungen) keine durch Ibalizumab bedingten Nebenwirkungen (auf das Muttertier, den Fötus oder das Jungtier). Die CD4+-Zellen bei Jungtieren behandelte

Weibchen waren jedoch im Vergleich zur Kontrolle von BD14–91 vorübergehend supprimiert; allerdings wurden keine weiteren Auswirkungen auf die Immunabwehr der Jungtiere festgestellt. Die Relevanz dieses Effekts für die Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen ist weiterhin unklar. Unter den Bedingungen dieser Studie betrug die Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkungen (NOAEL) im Hinblick auf Entwicklungseffekte 110 mg/kg.

Genotoxizität, kanzerogenes Potenzial
Untersuchungen zu Genotoxizität und Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Histidin
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre

Verdünnte Lösung

Wenn das Arzneimittel nicht sofort verabreicht wird, ist die verdünnte Ibalizumab-Lösung bis zu 4 Stunden lang unter 25 °C oder bis zu 24 Stunden lang in einem Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufzubewahren. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank ist die verdünnte Ibalizumab-Lösung vor der Anwendung bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) mindestens 30 Minuten lang, jedoch maximal 4 Stunden lang stehen zu lassen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mit einem Stopfen (Butylkautschuk) und einer Bördelkappe aus Aluminium versiegelte 2-ml-Durchstechflasche (Borosilikatglas Typ I).

Packung mit 2 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung zu untersuchen. Durchstechflaschen mit nicht verdünntem Ibalizumab oder Infusionsbeutel

Tabelle 4. Empfohlene Ibalizumab-Dosis und Anzahl der Durchstechflaschen pro Verabreichung

Ibalizumab-Dosis	Ibalizumab-Durchstechflaschen (Zu entnehmendes Gesamtvolumen)
Aufsättigungsdosis von 2.000 mg	10 Durchstechflaschen (13,3 ml)
Erhaltungsdosis von 800 mg	4 Durchstechflaschen (5,32 ml)

mit verdünntem Ibalizumab müssen entsorgt werden, wenn die Lösung trüb ist, wenn eine starke Verfärbung vorliegt oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.

Ibalizumab wird nach Verdünnung der korrekten Anzahl an Durchstechflaschen in 250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung intravenös (i. v.) verabreicht. Siehe Tabelle 4 unten für die korrekte Anzahl an Durchstechflaschen, die für die Vorbereitung sowohl der Aufsättigungsdosis von 2.000 mg als auch der Erhaltungsdosen von 800 mg erforderlich ist.

Siehe Tabelle 4

Ibalizumab Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist immer von medizinischem Fachpersonal unter Anwendung aseptischer Verfahren wie folgt vorzubereiten:

- Entfernen Sie den Flip-off-Verschluss von der Durchstechflasche und mit einem Alkoholtupfer abwischen.
- Führen Sie die sterile Nadel der Spritze durch die Mitte des Stopfens in die Durchstechflasche ein und entnehmen Sie 1,33 ml aus jeder Durchstechflasche (HINWEIS: Es kann eine geringe Restmenge in der Durchstechflasche zurückbleiben; entsorgen Sie den nicht verwendeten Teil), und überführen Sie sie in einen 250-ml-Infusionsbeutel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung. Es dürfen keine anderen intravenösen Verdünnungsmittel zur Vorbereitung der Ibalizumab-Infusionslösung verwendet werden.
- Nach der Verdünnung sollte die Ibalizumab-Lösung unverzüglich verabreicht werden.
- Teilweise aufgebrauchte oder leere Durchstechflaschen mit Ibalizumab und alle nicht verwendeten Teile der verdünnten Ibalizumab-Lösung sind gemäß den lokalen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Theratechnologies Europe Limited
4th Floor, 2 Hume Street, Dublin 2,
D02 DV24, Irland
Tel.: + 35312150650
regulatoryaffairs@theratech.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1359/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

März 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt