

▼ 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**

Uplizna® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Inebilizumab in 10 ml, mit einer Konzentration von 10 mg/ml. Die endgültige Konzentration nach Verdünnung beträgt 1,0 mg/ml.

Inebilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung  
Dieses Arzneimittel enthält 16,1 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche, entsprechend 0,1 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Die Lösung hat einen pH-Wert von etwa 6,0 und eine Osmolalität von etwa 280 mOsm/kg.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

Uplizna ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit NMOSD indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind (siehe Abschnitt 5.1).

Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung (Immunglobuline G4-related disease, IgG4-RD)

Uplizna ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver IgG4-RD indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)

Uplizna wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper- oder Antimuskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK)-Antikörper-positiv sind (siehe Abschnitt 5.1).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von NMOSD oder IgG4-RD oder gMG erfahrenen Arztes eingeleitet werden, der Zugang zu entsprechender medizinischer Versorgung hat, um

mögliche schwerwiegende Reaktionen, wie z. B. schwere infusionsbedingte Reaktionen, unter Kontrolle zu bringen.

Der Patient sollte während und für mindestens eine Stunde nach Beendigung der Infusion auf Infusionsreaktionen hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Untersuchungen vor der ersten Dosis von Inebilizumab

Vor Beginn der Behandlung sollten folgende Tests durchgeführt werden:

- quantitative Serumimmunglobuline, B-Zellzahl und großes Blutbild (*complete blood count*, CBC) einschließlich Differentialblutbild (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
- Hepatitis-B-Virus (HBV)-Screening (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
- Hepatitis-C-Virus (HCV)-Screening und -Behandlung, die vor Einleitung der Behandlung mit Inebilizumab begonnen wurde (siehe Abschnitt 4.4)
- Untersuchung auf aktive Tuberkulose und Test auf latente Infektion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Sämtliche Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollten mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab gemäß den Impfpfehlungen stattfinden (siehe Abschnitt 4.4).

Wird vermutet, dass ein Verlust der Wirksamkeit auf Immunogenität zurückzuführen ist, sollte der Arzt die B-Zellzahl als direktes Maß für die klinischen Auswirkungen verfolgen (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

**Anfangsdosen**

Die empfohlene Initialdosis ist eine intravenöse Infusion von 300 mg (3 Durchstechflaschen mit je 100 mg), gefolgt von einer zweiten intravenösen Infusion von 300 mg 2 Wochen später.

**Erhaltungsdosen**

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 300 mg als intravenöse Infusion alle 6 Monate. Inebilizumab ist für die langfristige Behandlung bestimmt.

Aufgrund des chronischen Verlaufs der IgG4-RD sollte sich eine Behandlung über 52 Wochen hinaus nach der Aktivität der Erkrankung richten sowie nach ärztlichem Ermessen und unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz erfolgen.

**Verspätete oder ausgelassene Dosen**

Wurde eine Infusion von Inebilizumab versäumt, sollte sie so schnell wie möglich nachgeholt und nicht bis zur nächsten geplanten Dosis aufgeschoben werden.

**Prämedikation gegen infusionsbedingte Reaktionen**

Infektionsbewertung

Vor jeder Infusion von Inebilizumab ist zu prüfen, ob eine klinisch signifikante Infektion vorliegt. Im Falle einer Infektion ist die Infusion von Inebilizumab bis zum Abklingen der Infektion zu verschieben.

Erforderliche Prämedikation

Eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon 80–125 mg intravenös oder gleichwertig) wird etwa 30 Mi-

nuten vor jeder Inebilizumab-Infusion angewendet, ein Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25–50 mg oral oder gleichwertig) sowie ein fiebersenkendes Mittel (z. B. Paracetamol 500–650 mg oral oder gleichwertig) werden etwa 30–60 Minuten vor jeder Inebilizumab-Infusion angewendet (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

**Ältere Patienten**

Inebilizumab wurde in klinischen Studien bei 72 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) angewendet. Auf Basis der verfügbaren Daten scheint eine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahren nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Nieren- und Leberfunktionsstörung**

Inebilizumab wurde nicht an Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen untersucht. Eine Dosisanpassung auf Grundlage der Nieren- oder Leberfunktion ist jedoch nicht erforderlich, da monoklonale Immunglobulin(Ig)-G-Antikörper nicht primär über die Nieren oder Leber abgebaut werden (siehe Abschnitt 5.2).

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inebilizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren sind noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.  
Die Durchstechflaschen nicht schütteln.  
Die Durchstechflaschen aufrecht lagern.

Die zubereitete Lösung wird intravenös über eine Infusionspumpe angewendet, und zwar über eine intravenöse Infusionsleitung mit einem sterilen 0,2- oder 0,22-µm-Inline-Filter mit geringer Proteinbindung gemäß dem Schema in Tabelle 1 mit ansteigender Infusionsrate bis zur vollständigen Gabe (ca. 90 Minuten).

**Tabelle 1. Empfohlene Infusionsschwindigkeit für die Anwendung bei Verdünnung in einem 250-ml-Infusionsbeutel**

Verstrichene Zeit (Minuten)	Infusionsrate (ml/Stunde)
0–30	42
31–60	125
61–Abschluss der Infusion	333

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

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere aktive Infektion, einschließlich aktiver chronischer Infektionen wie Hepatitis B
- Aktive oder unbehandelte latente Tuberkulose
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) in der Anamnese
- Stark immunsupprimierter Zustand
- Aktive Malignome

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Anweisungen für Patienten zum Zeitpunkt der Verordnung

Patienten, die mit Uplizna behandelt werden, sollten eine Patientenkarte erhalten, die Informationen darüber enthält, dass die Behandlung mit Inebilizumab das Risiko für Infektionen erhöhen kann, einschließlich schwerwiegender Infektionen, Virusreaktivierung, Infektionen durch opportunistische Erreger und progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML), und wie sie im Falle von Anzeichen und Symptomen einer Infektion und PML frühzeitig ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollten.

##### Rückverfolgbarkeit

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

##### Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeit

Inebilizumab kann infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen; diese können Kopfschmerzen, Übelkeit, Somnolenz, Dyspnoe, Fieber, Myalgie, Hautausschlag, Palpitationen und andere Symptome umfassen. Infusionsbedingte Reaktionen traten am häufigsten bei der ersten Infusion auf, wurden aber auch bei nachfolgenden Infusionen beobachtet. Obgleich selten, traten in klinischen Studien mit Inebilizumab schwere Infusionsreaktionen auf (siehe Abschnitt 4.8).

##### Vor der Infusion

Eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon 80–125 mg intravenös oder gleichwertig), einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25–50 mg oral oder gleichwertig) und einem fiebersenkenden Mittel (z. B. Paracetamol 500–650 mg oral oder gleichwertig) sollte angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

##### Während der Infusion

Der Patient muss hinsichtlich infusionsbedingter Reaktionen überwacht werden. Die Empfehlungen zur Behandlung von Infusionsreaktionen hängen von der Art und dem Schweregrad der Reaktion ab. Bei lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen muss die Behandlung unverzüglich und dauerhaft abgebrochen und eine entsprechende zusätzliche Behandlung eingeleitet werden. Bei weniger schweren Infusionsreaktionen kann die Behandlung darin bestehen, die Infusion vorübergehend zu stoppen, die Infusionsrate zu verringern und/oder eine symptomatische Behandlung durchzuführen.

##### Nach der Infusion

Der Patient muss nach Beendigung der Infusion mindestens eine Stunde lang hinsichtlich Infusionsreaktionen überwacht werden.

##### Infektionen

Entsprechend dem Wirkmechanismus der B-Zell-Depletion führt Inebilizumab zu einer Verringerung der Lymphozytenzahl und der Ig-Spiegel im peripheren Blut. Auch über eine Verringerung der Neutrophilenzahl wurde berichtet. Daher kann Inebilizumab

die Infektionsanfälligkeit erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab (d. h. innerhalb von 6 Monaten) müssen ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich Differentialblutbild, gemacht und Immunglobuline bestimmt werden. Es wird empfohlen, das große Blutbild (einschließlich Differentialblutbild) und die Immunglobuline auch während und nach Absetzen der Behandlung bis zur vollständigen Erholung der B-Zellen in regelmäßigen Abständen zu bestimmen. Vor jeder Infusion von Inebilizumab ist zu bewerten, ob eine klinisch signifikante Infektion vorliegt. Im Falle einer Infektion muss die Infusion von Inebilizumab so lange verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie sich bei Symptomen einer Infektion unverzüglich an ihren Arzt wenden. Ein Behandlungsabbruch ist zu erwägen, wenn ein Patient eine schwere opportunistische Infektion oder wiederkehrende Infektionen entwickelt und die Ig-Werte auf eine geschwächte Immunabwehr hinweisen.

Zu den häufigsten Infektionen, die von den mit Inebilizumab behandelten NMOSD-Patienten während der randomisierten kontrollierten Phase (*randomised controlled period*, RCP) und der Open-Label-Phase (OLP) berichtet wurden, gehörten Harnwegsinfektion (26,2%), Nasopharyngitis (20,9%), Infektion der oberen Atemwege (15,6%), Grippe (8,9%) und Bronchitis (6,7%). Bei IgG4-RD waren in der RCP und OLP die häufigsten Infektionen, die von den mit Inebilizumab behandelten Patienten berichtet wurden, Infektion der oberen Atemwege (10,7%), Nasopharyngitis (9,8%), Harnwegsinfektion (8,9%) und Grippe (6,3%). Bei gMG waren in der RCP und OLP die häufigsten Infektionen, die von den mit Inebilizumab behandelten Patienten berichtet wurden, Nasopharyngitis (6,9%) und Infektion der oberen Atemwege (6,9%).

##### Hepatitis B-Virus-Reaktivierung

Das Risiko für eine HBV-Reaktivierung wurde auch bei anderen B-Zell-depletierenden Antikörpern beobachtet. In der klinischen Studie zu gMG wurde bei einem mit Inebilizumab behandelten Patienten ein Fall von HBV-Reaktivierung beobachtet. Patienten mit einer chronischen HBV-Erkrankung wurden von klinischen Studien mit Inebilizumab ausgeschlossen. Ein HBV-Screening sollte bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab durchgeführt werden. Inebilizumab darf nicht bei Patienten angewendet werden, die an einer durch HBV ausgelösten aktiven Hepatitis leiden und bei denen das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) oder die Hepatitis-B-Core-Antikörper (HBcAb) positiv sind. Patienten, die chronische HBV-Träger sind [HBsAg+], sollten vor Beginn und während der Behandlung durch einen Facharzt für Lebererkrankungen betreut werden (siehe Abschnitt 4.3).

##### Hepatitis-C-Virus

HCV-positive Patienten wurden von klinischen Studien mit Inebilizumab ausgeschlossen. Vor Beginn der Inebilizumab-Behandlung ist ein Screening zum Ausgangszeitpunkt auf HCV erforderlich, damit eine In-

fektion erkannt und ggf. eine Behandlung eingeleitet werden kann.

##### Tuberkulose

Vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab sind die Patienten auf aktive Tuberkulose zu untersuchen und auf eine latente Infektion zu testen. Bei Patienten mit aktiver Tuberkulose oder positivem Tuberkulose-Screening ohne entsprechende Behandlung in der Anamnese ist ein Facharzt für Infektionskrankheiten zu konsultieren, bevor eine Behandlung mit Inebilizumab begonnen wird.

##### Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

PML ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das John-Cunningham-Virus (JCV) verursacht wird und typischerweise bei Patienten mit geschwächter Immunabwehr auftritt. Sie kann zum Tod oder zu schwerer Behinderung führen. Eine JCV-Infektion, die zu PML führte, wurde bei Patienten beobachtet, die mit anderen B-Zell-depletierenden Antikörpern behandelt wurden.

Es wurden keine bestätigten Fälle von PML in den klinischen Studien mit Inebilizumab identifiziert. In den klinischen Studien mit Inebilizumab (NMOSD-Studie) verstarb ein Studienteilnehmer an der Entwicklung neuer Hirnläsionen, für die keine definitive Diagnose gestellt werden konnte. Die Differentialdiagnose lautete jedoch auf atypischen NMOSD-Schub, PML oder akute disseminierte Enzephalomyelitis.

Ärzte sollten auf klinische Symptome oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Befunde achten, die auf eine PML hindeuten könnten. MRT-Befunde können schon vor dem Auftreten klinischer Anzeichen oder Symptome erkennbar sein. Die typischen Symptome im Zusammenhang mit PML sind vielfältig und können über Tage bis Wochen voranschreiten. Dazu gehören fortschreitende Schwäche auf einer Körperseite oder schwerfällige Bewegungen der Extremitäten, Sehstörungen sowie Veränderungen des Denkens, des Erinnerungsvermögens und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen.

Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen, die auf eine PML hindeuten, ist die Behandlung mit Inebilizumab so lange auszusetzen, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Weitere Untersuchungen sollten in Erwägung gezogen werden, einschließlich einer neurologischen Konsultation, einer MRT-Untersuchung, möglichst mit Kontrastmittel, einer Liquoruntersuchung auf JC-Virus-DNA sowie wiederholter neurologischer Tests. Bei Bestätigung ist die Behandlung mit Inebilizumab abzubrechen.

##### Späte Neutropenie

Es wurde über Fälle von spät einsetzender Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Obwohl einige Fälle mit Grad 3 eingestuft wurden, war die Mehrzahl der Fälle vom Grad 1 oder 2. Es wurde über Fälle von spät einsetzender Neutropenie berichtet, die mindestens 4 Wochen nach der letzten Infusion von Inebilizumab auftraten. Bei Patienten, die Anzeichen und Symptome einer Infektion aufweisen, wird eine Messung der

neutrophilen Granulozyten im Blut empfohlen.

#### Behandlung von schwer immungeschwächten Patienten

Patienten mit einer stark eingeschränkten Immunabwehr dürfen so lange nicht behandelt werden, bis der Zustand abgeklungen ist (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Kombination von Inebilizumab mit einer anderen immunsuppressiven Therapie ist das Risiko einer verstärkten immunsuppressiven Wirkung zu beachten.

Patienten mit einer bekannten angeborenen oder erworbenen Immunschwäche, einschließlich HIV-Infektion oder Splenektomie, wurden nicht untersucht.

#### Impfungen

Sämtliche Impfungen sollten gemäß den Impfempfehlungen mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab stattfinden. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen im Anschluss an eine Inebilizumab-Therapie wurden nicht untersucht. Eine Impfung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen wird während der Behandlung und bis zur vollständigen Erholung der B-Zellen nicht empfohlen.

Bei Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft Inebilizumab erhalten haben, dürfen keine Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe angewendet werden, bevor nicht die Erholung der B-Zellzahlen des Säuglings bestätigt wurde. Die B-Zell-Depletion bei diesen exponierten Säuglingen kann die Risiken von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen erhöhen. Nicht-Lebendimpfstoffe können je nach Indikation auch vor der Erholung von der B-Zell- und Ig-Depletion angewendet werden. Es sollte jedoch ein qualifizierter Facharzt zu Rate gezogen werden, um zu beurteilen, ob eine schützende Immunantwort aufgebaut wurde.

#### B-Zell-Repletionszeit

Die Zeit bis zur vollständigen Erholung der B-Zellen nach der Anwendung von Inebilizumab ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

#### Schwangerschaft

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Inebilizumab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.6). Patientinnen sind darauf hinzuweisen, dass sie ihren Arzt informieren, falls sie schwanger sind oder planen, während der Anwendung von Inebilizumab schwanger zu werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Uplizna und bis 6 Monate nach der letzten Anwendung von Uplizna eine wirksame Methode (d. h. eine Methode mit einer Schwangerschaftsrate unter 1 %) zur Empfängnisverhütung anwenden.

#### Malignome

Immunmodulatorische Arzneimittel können das Risiko einer malignen Erkrankung erhöhen. Die derzeitigen Daten scheinen nicht auf ein erhöhtes Risiko für Malignome hinzuweisen; ein mögliches Risiko für die Entwicklung solider Tumoren kann jedoch der-

zeit nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### gMG-Patienten mit Klasse V gemäß der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klassifizierung

Inebilizumab wurde bei gMG-Patienten mit MGFA-Klasse V nicht untersucht.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

##### **Natriumgehalt**

Dieses Arzneimittel enthält 48,3 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

##### **Polysorbat**

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche, entsprechend 0,1 mg/ml.

Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Der primäre Ausscheidungsweg für therapeutische Antikörper ist die Elimination durch das retikuloendotheliale System. Cytochrom-P450-Enzyme, Efflux-Pumpen und Proteinbindungsmechanismen sind an der Ausscheidung therapeutischer Antikörper nicht beteiligt. Aus diesem Grund ist das potenzielle Risiko für pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Inebilizumab und anderen Arzneimitteln gering.

#### Impfungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen nach einer Inebilizumab-Therapie wurden nicht untersucht. Die Reaktion auf eine Impfung könnte beeinträchtigt sein, wenn die B-Zellen erschöpft sind. Es wird empfohlen, dass die Patienten erforderliche Impfungen vor Beginn der Inebilizumab-Therapie abschließen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Immunsuppressiva

In der NMOSD-Zulassungsstudie erhielten alle Teilnehmer während der RCP nach der ersten Anwendung von Inebilizumab eine zweiwöchige Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (plus einer einwöchigen Ausschleichphase). In der IgG4-RD-Zulassungsstudie erhielten die Teilnehmer während der RCP zu Beginn der Behandlung mit Inebilizumab eine gleichbleibende Dosis Glukokortikoide (GC) und begannen anschließend mit einer vordefinierten Ausschleichung bis zum Absetzen nach 8 Wochen. In der gMG-Zulassungsstudie erhielten die Teilnehmer zu Beginn der Behandlung mit Inebilizumab orale Kortikosteroide oder eine stabile Dosis anderer Immunsuppressiva. Die Teilnehmer begannen ab Woche 4 bis Woche 24 mit einem vordefinierten Ausschleichen der Kortikosteroide auf 5 mg/Tag, durften während der Behandlung mit Inebilizumab aber weitere Immunsuppressiva erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Die gleichzeitige Anwendung von Inebilizumab mit Immunsuppressiva, einschließlich systemischer Kortikosteroide, kann das Infektionsrisiko erhöhen. Die Auswirkungen von Inebilizumab auf B-Zellen und Immunglobuline können noch 6 Monate oder länger nach der Anwendung anhalten.

Bei der Einleitung von Inebilizumab im Anschluss an andere immunsuppressive Behandlungen mit verlängerten immunologischen Wirkungen oder bei der Einleitung anderer immunsuppressiver Therapien mit verlängerten immunologischen Wirkungen im Anschluss an Inebilizumab müssen die Wirkdauer und der Wirkmechanismus dieser Arzneimittel wegen der potenziellen zusätzlichen immunsuppressiven Wirkung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Uplizna und bis 6 Monate nach der letzten Anwendung von Uplizna eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (d. h. eine Methode mit einer Schwangerschaftsrate von weniger als 1 %).

##### Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Inebilizumab bei Schwangeren vor. Inebilizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, und es ist bekannt, dass Immunglobuline die Plazentaschranke passieren können. Bei Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft mit anderen B-Zell-depletierenden Antikörpern behandelt wurden, wurden eine vorübergehende periphere B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie berichtet.

In Bezug auf eine Reproduktionstoxizität deuten tierexperimentelle Untersuchungen nicht auf eine direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkung hin. Sie haben jedoch eine Verminderung der B-Zellen in der fetalen Leber der Nachkommen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Behandlung mit Inebilizumab während der Schwangerschaft ist zu vermeiden, es sei denn, der voraussichtliche Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft ist aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Präparats und der Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen mit einer B-Zell-Depletion beim Neugeborenen zu rechnen (siehe Abschnitt 5.3). Die B-Zell-Spiegel bei Säuglingen nach mütterlicher Inebilizumab-Exposition wurden in klinischen Studien nicht untersucht. Die mögliche Dauer der B-Zell-Depletion bei Säuglingen, die Inebilizumab *in utero* ausgesetzt waren, ist nicht bekannt. Auch die Auswirkungen der B-Zell-Depletion auf die Sicherheit und Wirksamkeit von Impfstoffen sind nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Folglich sollten Neugeborene auf eine B-Zell-Depletion hin überwacht werden, und Impfungen mit Lebendvirus-Impfstoffen, wie z. B. Bacillus-Calmette-Guérin (BCG)-Impfstoff, sollten so lange

verschoben werden, bis sich die B-Zellzahl des Säuglings erholt hat (siehe Abschnitt 4.4).

Stillen

Die Anwendung von Inebilizumab bei stillenden Frauen wurde nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Inebilizumab in die Muttermilch übertritt. Beim Menschen kommt es in den ersten Tagen nach der Geburt zur Ausscheidung von IgG-Antikörpern in die Muttermilch, die bald darauf auf geringe Konzentrationen zurückgeht.

Daher kann ein Risiko für das gestillte Kind während dieser kurzen Zeit nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Uplizna auch während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Wenn die Patientin jedoch bis in die letzten Monate der Schwangerschaft mit Uplizna behandelt wurde, kann unmittelbar nach der Geburt mit dem Stillen begonnen werden.

Fertilität

Es liegen nur begrenzte Daten über die Auswirkungen von Inebilizumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit beim Menschen vor. Untersuchungen an Tieren haben jedoch eine verminderte Fruchtbarkeit gezeigt. Die klinische Bedeutung dieser präklinischen Befunde ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die pharmakologische Wirkung und die bisher gemeldeten Nebenwirkungen deuten darauf hin, dass Inebilizumab keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den häufigsten Nebenwirkungen, die von den mit Inebilizumab behandelten Patienten in den 3 klinischen Zulassungsstudien zu NMOSD, IgG4-RD und gMG während der randomisierten klinischen Phase (RCP) und der Open-Label-Phase (OLP) gemeldet wurden, gehörten Harnwegsinfektion (26,2%), Nasopharyngitis (20,9%), Infektion der oberen Atemwege (15,6%), Arthralgie (17,3%), Rückenschmerzen (13,8%), Lymphopenie (10,7%) und Kopfschmerzen (10,3%).

Die am häufigsten gemeldeten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei den mit Inebilizumab behandelten Patienten in der RCP und OLP waren Infektionen (11,1%) (darunter Harnwegsinfektion (4,0%), Pneumonie (1,8%) und NMOSD (1,8%)).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien und nach der Markteinführung bei Behandlung mit Inebilizumab gemeldeten Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 nach den folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2

**Tabelle 2. Nebenwirkungen, die zu Inebilizumab in klinischen Studien sowie nach Markteinführung bei Patienten mit NMOSD, gMG und IgG4-RD berichtet wurden**

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Harnwegsinfektion, Atemwegsinfektion, Nasopharyngitis, Grippe	Pneumonie, Zellulitis, Herpes zoster, Sinusitis	Sepsis, subkutaner Abszess, Bronchiolitis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Lymphopenie*	Neutropenie, Neutropenie mit später Manifestation	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Arthralgie, Rückenschmerzen	Myalgie	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Pyrexie	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen		
<b>Untersuchungen</b>	Immunglobuline erniedrigt		
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	Infusionsbedingte Reaktionen		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Husten	

\* Lymphopenie umfasst auch eine erniedrigte Lymphozytenzahl

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Infusionsbedingte Reaktionen*

Inebilizumab kann infusionsbedingte Reaktionen hervorrufen, darunter Kopfschmerzen, Übelkeit, Somnolenz, Dyspnoe, Fieber, Myalgie, Hautausschlag, Palpationen und andere Symptome. Alle Patienten erhielten eine Prämedikation. Infusionsreaktionen wurden bei 9,2% der NMOSD-Patienten während des ersten Behandlungszyklus mit Inebilizumab beobachtet, gegenüber 10,7% der mit Placebo behandelten Patienten. Während der RCP wurden bei 7,4% der IgG4-RD-Patienten, verglichen mit 14,9% der Placebopatienten, Infusionsreaktionen auf Inebilizumab beobachtet. Während der RCP wurden bei 10,1% der gMG-Patienten, verglichen mit 5,9% der Placebopatienten, Infusionsreaktionen auf Inebilizumab beobachtet. Infusionsbedingte Reaktionen traten am häufigsten bei der ersten Infusion auf, wurden aber auch bei nachfolgenden Infusionen beobachtet. Die Mehrzahl der infusionsbedingten Reaktionen, die bei mit Inebilizumab behandelten Patienten gemeldet wurden, war leicht oder mittelschwer.

*Infektionen*

In klinischen Studien wurde bei 74,7% der NMOSD-Patienten, 70,5% der IgG4-RD-Patienten und 42,9% der gMG-Patienten, die in der RCP und OLP mit Inebilizumab behandelt wurden, über eine Infektion berichtet. Zu den häufigsten Infektionen bei NMOSD-Patienten gehörten Harnwegsinfektion (26,2%), Nasopharyngitis (20,9%), Infektion der oberen Atemwege (15,6%),

Grippe (8,9%) und Bronchitis (6,7%). Schwerwiegende Infektionen, die bei mehr als einem mit Inebilizumab behandelten NMOSD-Patienten auftraten, waren Harnwegsinfektion (4,0%) und Pneumonie (1,8%). Zu den häufigsten Infektionen bei IgG4-RD-Patienten gehörten Infektion der oberen Atemwege (10,7%), Nasopharyngitis (9,8%), Harnwegsinfektion (8,9%) und Grippe (6,3%). Als schwerwiegende Infektionen, die bei mehr als einem mit Inebilizumab behandelten IgG4-RD-Patienten auftraten, wurde Pneumonie (1,8%) berichtet. Zu den häufigsten Infektionen bei gMG-Patienten gehörten Nasopharyngitis (6,9%) und Infektion der oberen Atemwege (6,9%). Schwerwiegende Infektionen, die von mehr als einem mit Inebilizumab behandelten gMG-Patienten berichtet wurden, waren Pneumonien (1,5%). Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich des Vorgehens im Falle einer Infektion.

*Opportunistische und schwerwiegende Infektionen*

In der NMOSD-Studie traten während der RCP in keiner der beiden Behandlungsgruppen opportunistische Infektionen auf, und bei einem mit Inebilizumab behandelten Patienten trat eine einzige infektiöse Nebenwirkung von Grad 4 (atypische Pneumonie) auf. Während der OLP traten bei 2 mit Inebilizumab behandelten Patienten (0,9%) opportunistische Infektionen auf (von denen eine nicht bestätigt wurde), und bei 3 mit Inebilizumab behandelten Patienten (1,4%) wurde eine infektiöse Nebenwirkung von Grad 4 festgestellt. Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich des Vorgehens im Falle einer Infek-

tion. In der IgG4-RD-Studie trat während der RCP und OLP bei 3 mit Inebilizumab behandelten Patienten (2,7 %) eine opportunistische Infektion (bei allen nicht-schwerwiegender Herpes zoster) auf. Während der RCP der gMG-Studie trat bei einem mit Inebilizumab behandelten Patienten (0,8 %) ein schwerwiegendes Ereignis von Grad 3 (disseminierte Herpes zoster-Infektion) auf.

#### Laboranomalien

##### **Erniedrigte Immunglobulinspiegel**

In Einklang mit dem Wirkmechanismus des Arzneimittels verringerten sich die durchschnittlichen Immunglobulinspiegel bei der Anwendung von Inebilizumab. In der NMOSD-Studie war am Ende der 6,5-monatigen RCP der Anteil der Patienten mit Werten unterhalb des unteren Normwerts wie folgt: IgA 9,8 % Inebilizumab und 3,1 % Placebo, IgE 10,6 % Inebilizumab und 12,5 % Placebo, IgG 3,8 % Inebilizumab und 9,4 % Placebo und IgM 29,3 % Inebilizumab und 15,6 % Placebo. Es wurde eine einzige Nebenwirkung einer IgG-Verringerung gemeldet (Grad 2, während der OLP). Der Anteil der mit Inebilizumab behandelten Patienten mit IgG-Spiegeln unterhalb des unteren Normwerts lag im ersten Jahr bei 7,4 % und im zweiten Jahr bei 9,9 %. Bei einer medianen Exposition von 3,2 Jahren betrug die Häufigkeit einer moderaten IgG-Senkung (300 bis < 500 mg/dl) 14,2 % und die Häufigkeit einer gravierenden IgG-Senkung (< 300 mg/dl) 3,6 %. In der IgG4-RD-Studie war am Ende der 12-monatigen RCP der Gesamt-Immunglobulinwert bei Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, um etwa 12 % gegenüber Studienbeginn reduziert, während bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, ein Anstieg von 21 % beobachtet wurde. Die mittlere Abnahme von Immunglobulin G (IgG) und Immunglobulin M (IgM) gegenüber Studienbeginn betrug jeweils etwa 9 % bzw. 32 % bei Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, während bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, IgG um 26 % und IgM um etwa 3 % stiegen. In der gMG-Studie war am Ende der 6-monatigen RCP der Gesamt-Immunglobulinwert bei Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, um 13,3 % gegenüber Studienbeginn reduziert, während bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, ein Anstieg von 14,5 % beobachtet wurde. Die mittlere Abnahme von Immunglobulin G (IgG) und Immunglobulin M (IgM) gegenüber Studienbeginn betrug jeweils 8,4 % bzw. 30 % bei Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, während bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, IgG und IgM um 17,8 % bzw. 4,9 % stiegen.

##### **Erniedrigte Neutrophilenzahl**

In der NMOSD-Studie wurden nach einer 6,5-monatigen Behandlung Neutrophilenzahlen von  $1,0-1,5 \times 10^9/l$  (Grad 2) bei 7,5 % der mit Inebilizumab behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 1,8 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Neutrophilenzahlen von  $0,5-1,0 \times 10^9/l$  (Grad 3) wurden bei 1,7 % der mit Inebilizumab behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 0 % bei jenen mit Placebo. In der IgG4-RD-Studie wurden während der 12-monatigen RCP Neutrophilenzahlen von  $1,0-1,5 \times 10^9/l$

bei 7,5 % der mit Inebilizumab behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 3 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Neutrophilenzahlen von  $0,5-1,0 \times 10^9/l$  wurden bei 0 % der mit Inebilizumab behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 1,5 % bei jenen mit Placebo. Die Neutropenie war im Allgemeinen vorübergehend und nicht mit schweren Infektionen assoziiert.

##### **Erniedrigte Lymphozytenzahl**

In der NMOSD-Studie wurde während einer 6,5-monatigen Behandlung bei Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, häufiger eine Abnahme der Lymphozytenzahl beobachtet als bei Patienten, die Placebo erhielten: Lymphozytenzahlen zwischen 500 und <  $800/mm^3$  (Grad 2) wurden bei 21,4 % der mit Inebilizumab behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 12,5 % bei jenen mit Placebo. Lymphozytenzahlen zwischen 200 und <  $500/mm^3$  (Grad 3) wurden bei 2,9 % der mit Inebilizumab behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 1,8 % der mit Placebo behandelten Patienten. In der IgG4-RD-Studie wurde während einer 12-monatigen Behandlung in der RCP bei Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, häufiger eine Abnahme der Lymphozytenzahl beobachtet als bei Patienten, die Placebo erhielten: Lymphozytenzahlen zwischen 500 und <  $800/mm^3$  (Grad 2) wurden bei 26,9 % sowohl der mit Inebilizumab behandelten als auch der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Lymphozytenzahlen zwischen 200 und <  $500/mm^3$  (Grad 3) wurden bei 10,4 % der mit Inebilizumab behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 3,0 % der mit Placebo behandelten Patienten. Am Ende der 6-monatigen RCP der gMG-Studie wurde bei 35 % der mit Inebilizumab behandelten Patienten eine Abnahme der Lymphozytenzahl beobachtet, gegenüber 30,8 % der mit Placebo behandelten Patienten. Lymphozytenzahlen zwischen 500 und <  $800/mm^3$  (Grad 2) wurden bei 21,4 % der mit Inebilizumab behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 12,8 % der mit Placebo behandelten Patienten. Lymphozytenzahlen zwischen 200 und <  $500/mm^3$  (Grad 3) wurden bei 10,3 % der mit Inebilizumab behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 7,7 % der mit Placebo behandelten Patienten. Dieses Ergebnis passt zum Wirkmechanismus der B-Zell-Depletion, da B-Zellen eine Untergruppe der Lymphozytenpopulation sind.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

#### **Deutschland**

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

#### **4.9 Überdosierung**

Die höchste Dosis von Inebilizumab, die bei Autoimmunpatienten untersucht wurde, betrug 1 200 mg, angewendet als zwei intravenöse Infusionen mit 600 mg im Abstand von zwei Wochen. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit jenen, die in der klinischen Zulassungsstudie mit Inebilizumab beobachtet wurden.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel im Falle einer Überdosierung. Die Infusion muss sofort unterbrochen und der Patient auf infusionsbedingte Reaktionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Der Patient ist engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen, und bei Bedarf muss eine entsprechende unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L04AG10

#### Wirkmechanismus

Inebilizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch an CD19, ein Zelloberflächenantigen auf Prä-B- und reifen B-Zell-Lymphozyten (einschließlich Plasmablasten und einiger Plasmazellen) bindet. Nach der Bindung an die Zelloberfläche von B-Lymphozyten unterstützt Inebilizumab die Antikörper-abhängige zelluläre Zytolyse (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) und die Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP). Man geht davon aus, dass B-Zellen eine zentrale Rolle bei der Pathogenese von NMOSD, IgG4-RD und gMG spielen. Es wird vermutet, dass der genaue Mechanismus, durch den Inebilizumab seine therapeutische Wirkung bei diesen Erkrankungen entfaltet, mit einer B-Zell-Depletion einhergeht und möglicherweise die Unterdrückung der Antikörpersekretion, Antigenpräsentation, B-Zell-T-Zell-Interaktion sowie der Produktion von Entzündungsmediatoren umfasst.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Pharmakodynamik von Inebilizumab wurde mit einem Assay für CD20+-B-Zellen untersucht, da Inebilizumab mit dem Assay für CD19+-B-Zellen interferieren kann. Die Behandlung mit Inebilizumab verringert bis 8 Tage nach der Infusion die Anzahl der CD20+-B-Zellen im Blut. In der klinischen Studie mit 174 NMOSD-Patienten wurde die Anzahl der CD20+-B-Zellen bei 100 % der mit Inebilizumab behandelten Patienten innerhalb von 4 Wochen auf Werte unterhalb des unteren Normwerts gesenkt und blieb bei 94 % der Patienten 28 Wochen nach Behandlungsbeginn unterhalb des unteren Normwerts. In der klinischen Studie mit 68 IgG4-RD-Patienten wurden die CD20+-B-Zellzahlen bis Woche 2 bei 100 % der mit Inebilizumab behandelten Patienten auf Werte unterhalb des unteren Normwerts gesenkt und blieben bei einem Behandlungsintervall von 6 Monaten in 82 % bzw. 79 % der Patienten in Woche 26 bzw. in Woche 52 unterhalb des unteren Normwerts. In der

gMG-Studie wurden die CD20+-B-Zellzahlen zu Woche 4 bei  $\geq 99\%$  der mit Inebilizumab behandelten Patienten in der Gesamtpopulation (Anti-AChR-Ab+ und Anti-MuSK-Ab+) auf Werte unterhalb des unteren Normwerts gesenkt. Die B-Zellzahlen blieben bei  $\geq 96\%$  der Patienten in der Gesamtpopulation am Ende der 6-monatigen randomisierten kontrollierten Phase unterhalb des unteren Normwerts. Nach 1-jähriger Behandlung mit Inebilizumab bei Patienten mit Anti-AChR-Ab+ gMG wiesen 92% der Patienten B-Zellzahlen unterhalb des unteren Normwerts auf. Die Zeit bis zur vollständigen Erholung der B-Zellen nach der Anwendung von Inebilizumab ist nicht bekannt.

Der positive Antikörperstatus gegen den Wirkstoff (*anti-drug antibodies*, ADA) hatte offenbar keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die PK- und PD-(B-Zell)-Parameter und keinen Einfluss auf das langfristige Sicherheitsprofil. Es gab keine erkennbaren Auswirkungen des ADA-Status auf das Wirksamkeitsergebnis. Angesichts der geringen Inzidenz von ADA im Zusammenhang mit der Inebilizumab-Behandlung kann die Auswirkung jedoch nicht vollständig bewertet werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

Die Wirksamkeit von Inebilizumab zur Behandlung von NMOSD wurde in einer randomisierten (3:1), doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie an Erwachsenen mit AQP4-IgG-seropositiver oder -seronegativer NMOSD untersucht. An der Studie nahmen Patienten teil, die im Jahr zuvor mindestens einen akuten NMOSD-Schub oder in den letzten zwei Jahren mindestens zwei Schübe erlitten hatten, der/die eine Notfallbehandlung (z. B. Steroide, Plasmaaustausch, intravenöses Immunglobulin) erforderte(n), und die einen EDSS (*Expanded Disability Severity Scale*)-Score von  $\leq 7,5$  aufwiesen (Patienten mit einem Score von 8,0 waren teilnahmeberechtigt, sofern die

Patienten in angemessener Weise zur Teilnahme in der Lage waren). Patienten waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn sie zuvor innerhalb eines für jede der entsprechenden Therapien festgelegten Intervalls mit Immunsuppressiva behandelt worden waren. Immunsuppressive Hintergrundtherapien zur Vorbeugung von NMOSD-Schüben waren nicht zulässig. In der Zulassungsstudie wurde bei Einleitung der Behandlung mit Inebilizumab eine 2-wöchige orale Kortikosteroidtherapie (plus eine 1-wöchige Ausschleichphase) angewendet.

Die Patienten erhielten Inebilizumab 300 mg oder das entsprechende Placebo als intravenöse Infusion an Tag 1 und Tag 15 und wurden anschließend über einen Zeitraum von bis zu 197 Tagen oder bis zu einem bestätigten Schub beobachtet; dies wurde als randomisiert-kontrollierte Phase (RCP) bezeichnet. Alle potenziellen Schübe wurden von einem verblindeten, unabhängigen Beurteilungsausschuss (*Adjudication Committee*, AC) bewertet, der feststellte, ob der Schub die im Prüfplan definierten Kriterien erfüllte. Die Schubkriterien berücksichtigten Schübe in allen von der NMOSD betroffenen Bereichen (Optikusneuritis, Myelitis, Gehirn und Hirnstamm). Sie enthielten Kriterien, die sich ausschließlich auf wesentliche klinische Manifestationen stützen, sowie Kriterien, bei denen leichtere klinische Befunde durch den Einsatz von MRT ergänzt wurden (siehe Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3

Patienten, die während der RCP einen durch das AC bestätigten Schub erlitten oder die den Besuch an Tag 197 ohne Schub abschlossen, verließen die RCP und hatten die Möglichkeit, in eine OLP aufgenommen zu werden und die Behandlung mit Inebilizumab zu beginnen bzw. fortzusetzen.

Insgesamt wurden 230 Patienten in die Studie aufgenommen: 213 Patienten waren AQP4-IgG-seropositiv, und 17 waren -seronegatig; 174 Patienten wurden in der RCP der Studie mit Inebilizumab behandelt, und

56 Patienten erhielten Placebo. Von den 213 AQP4-IgG-seropositiven Patienten wurden 161 mit Inebilizumab behandelt, und 52 erhielten Placebo in der RCP. Die Daten zum Ausgangszeitpunkt und Wirksamkeitsergebnisse werden für die AQP4-IgG-seropositiven Patienten dargestellt.

Die demografischen Daten zum Ausgangszeitpunkt und die Krankheitsmerkmale waren in beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen (siehe Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4 auf Seite 7

Bei auftretenden NMOSD-Schüben wurde je nach Bedarf eine Notfalltherapie eingeleitet. Alle Patienten erhielten vor der Anwendung des Prüfpräparats eine Prämedikation, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen zu verringern.

Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war die Zeit (in Tagen) von Tag 1 bis zum Auftreten eines durch das AC bestätigten NMOSD-Schubs an oder vor Tag 197. Weitere sekundäre Hauptendpunkte waren die Verschlechterung des EDSS beim letzten Besuch während der RCP gegenüber dem Ausgangszeitpunkt, die Veränderung des binokularen Sehschärfe-Scores im Niedrigkontrastbereich gegenüber dem Ausgangszeitpunkt (gemessen mithilfe des kontrastarmen Landholtrings) beim letzten Besuch während der RCP, die kumulative Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gadolinium-anreichernde oder neue/sich vergrößernde T2-Läsionen) während der RCP sowie die Anzahl der NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalte. Eine Verschlechterung des EDSS-Scores lag vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: (1) Verschlechterung des EDSS-Scores um 2 oder mehr Punkte bei einem Ausgangswert von 0; (2) Verschlechterung des EDSS-Scores um 1 oder mehr Punkte bei Patienten mit einem Ausgangswert von 1 bis 5; (3) Verschlechterung des EDSS-Scores um 0,5 Punkte oder mehr bei Patienten mit einem Ausgangswert von 5,5 oder höher. Obwohl während der OLP keine Vergleichsgruppe

**Tabelle 3. Überblick über die im Prüfplan definierten Kriterien für einen NMOSD-Schub**

Bereich	Repräsentative Symptome	Rein klinische Befunde	Klinische PLUS radiologische Befunde
Sehnerv	Verschwommenes Sehen Sehverlust Augenschmerzen	8 Kriterien auf Grundlage von Veränderungen der Sehschärfe oder des relativen afferenten Pupillendefekts (RAPD)	3 Kriterien auf Grundlage von Veränderungen der Sehschärfe oder des RAPD plus Vorliegen entsprechender MRT-Befunde des Sehnervs
Rückenmark	Tiefer oder Wurzelschmerz Parästhesien der Extremitäten Schwäche Funktionsstörung des Schließmuskels Lhermitte-Zeichen (nicht isoliert)	2 Kriterien auf Grundlage von Veränderungen in den Funktionswerten des pyramidalen Systems, von Blase/Darm oder Sensorik	2 Kriterien auf Grundlage von Veränderungen in den Funktionswerten des pyramidalen Systems, von Blase/Darm oder Sensorik PLUS entsprechender MRT-Befunde
Hirnstamm	Übelkeit Unbehandelbares Erbrechen Hartnäckiger Schluckauf Sonstige neurologische Anzeichen (z. B. Doppeltsehen, Dysarthrie, Dysphagie, Vertigo, okulomotorische Lähmung, Schwäche, Nystagmus, andere Hirnnerven-anomalien)	Keine	2 Kriterien auf Grundlage von Symptomen oder Veränderungen der Funktionswerte von Hirnstamm/Kleinhirn PLUS entsprechender MRT-Befunde des Hirnstamms
Gehirn	Enzephalopathie Hypothalamus-Funktionsstörung	Keine	1 Kriterium auf Grundlage von Veränderungen der zerebralen/sensorischen/pyramidalen Funktionswerte PLUS entsprechender MRT-Befunde des Gehirns

zur Verfügung stand, wurde die annualisierte Schubrate sowohl für die randomisierte als auch für die unverblindete Behandlung ermittelt.

Die Ergebnisse der AQP4-IgG-seropositiven Patienten sind in Tabelle 5 und Abbildung 1 dargestellt. In dieser Studie reduzierte die Behandlung mit Inebilizumab statistisch signifikant das Risiko eines durch das AC bestätigten NMOSD-Schubs gegenüber Placebo (Hazard Ratio: 0,227,  $p < 0,0001$ ; Verringerung des Risikos eines durch das AC bestätigten NMOSD-Schubs um 77,3 % bei AQP4-IgG-seropositiven Patienten. Bei AQP4-IgG-seronegativen Patienten wurde kein Behandlungsnutzen festgestellt.

In der Inebilizumab-Gruppe war die Verschlechterung des EDSS signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe (14,9 % gegenüber 34,6 % der Teilnehmer). Es gab keine Unterschiede in der binokularen Sehschärfe bei geringem Kontrast zwischen den Studienarmen. Die mittlere Gesamtanzahl der aktiven MRT-Läsionen (1,7 gegenüber 2,3) und die mittlere Gesamtanzahl der NMOSD-bedingten Krankenhausaufenthalte (1,0 gegenüber 1,4) waren in der Inebilizumab-Gruppe geringer.

Siehe Tabelle 5 und Abbildung 1

Die annualisierte, durch den Beurteilungsausschuss (AC) bestätigte NMOSD-Schubrate wurde im Rahmen der RCP und OLP als sekundärer Endpunkt analysiert. Bei den AQP4-IgG-seropositiven Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, lag das Ergebnis bei 0,09.

Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung (IgG4-RD)

Die Wirksamkeit von Inebilizumab zur Behandlung von IgG4-RD wurde in einer randomisierten (1:1), doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten klinischen Studie über 52 Wochen untersucht, in die 135 erwachsene Patienten mit aktiver IgG4-RD aufgenommen wurden. Bei den Patienten lag eine aktive Erkrankung vor, die durch klinische, bildgebende Labor- und/oder Biopsieuntersuchungen bestimmt wurde und laut ärztlicher Beurteilung eine Behandlung erforderte. Einschlussfähige Patienten hatten eine neu diagnostizierte oder rezidivierende IgG4-RD, die zum Zeitpunkt des Screenings eine Behandlung mit Glukokortikoiden (GC) erforderte, wiesen eine bestätigte Organbeteiligung zu irgendeinem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf auf und erfüllten die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2019. Alle potenziellen Schübe, die im Verlauf der Studie auftraten, wurden vom Prüfarzt beurteilt und anschließend von einem verblindeten, unabhängigen Beurteilungsausschuss geprüft, der ermittelte, ob der Schub mindestens einem der im Protokoll definierten organspezifischen Diagnosekriterien für einen Schub entsprach. Ein Krankheitsschub wurde als neue/sich verschlimmernde Anzeichen oder Symptome definiert, die vom Prüfarzt als solche bewertet wurden und nach dessen Einschätzung eine Behandlung erforderten. Es durften keine anderen Diagnosen vorliegen.

Patienten erhielten an den Tagen 1, 15 und 183 der RCP 300 mg Inebilizumab oder Pla-

**Tabelle 4. Demografische Daten und Ausgangsmerkmale der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten**

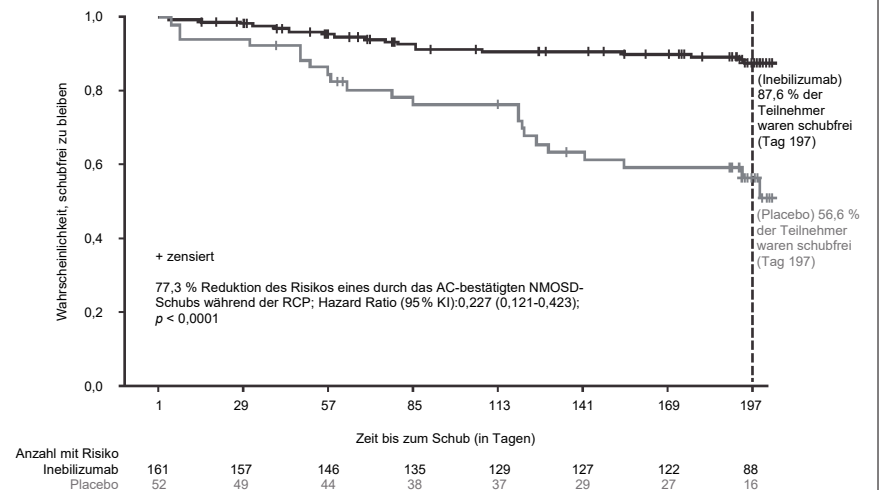
Merkmal	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Insgesamt N = 213
Alter (Jahre): Mittelwert (Standardabweichung [standard deviation, SD])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Alter ≥ 65 Jahre, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Geschlecht: männlich, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Geschlecht: weiblich, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Erweiterte Skala zur Einstufung einer Behinderung (EDSS): Mittelwert (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Dauer der Erkrankung (in Jahren): Mittelwert (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Anzahl der vorherigen Rückfälle: ≥ 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Annualisierte Rückfallrate: Mittelwert (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

**Tabelle 5. Wirksamkeitsergebnisse der Zulassungsstudie bei NMOSD mit seropositivem AQP4-IgG**

	Behandlungsgruppe	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161
<b>Zeit bis zu einem vom Beurteilungsausschuss (AC) festgestellten Schub (primärer Wirksamkeitseindpunkt)</b>		
Anzahl (%) der Patienten mit Schub	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)
Hazard Ratio (95 % KI) <sup>a</sup>	0,227 (0,1214; 0,4232)	
p-Wert <sup>a</sup>	< 0,0001	

<sup>a</sup> Cox-Regressionsmethode, mit Placebo als Referenzgruppe.

**Abbildung 1. Kaplan-Meier-Diagramm der Zeit bis zum ersten durch das AC bestätigten NMOSD-Schub während der RCP bei AQP4-IgG-seropositiven Patienten**



AC: Beurteilungsausschuss; AQP4-IgG: Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G; KI: Konfidenzintervall; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; RCP: Randomisiert-kontrollierte Phase.

cebo intravenös. Die Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung eine gleichbleibende Dosis Glukokortikoide (GC) (entsprechend 20 mg Prednison pro Tag) und begannen dann mit einer vordefinierten Ausschleichung der Tagesdosis um 5 mg alle 2 Wochen bis zum Absetzen nach Ablauf von 8 Wochen. Der Einsatz von GC während der Studie war zulässig für die Behandlung von IgG4-RD-Schüben und zu anderen Zwecken, einschließlich als Prämedikation für die Prüfbehandlung, orale GC-Behandlung über maximal 2 Wochen oder bei einer Dosis von

maximal 2,5 mg Prednison oder eines äquivalenten Präparats pro Tag zur Behandlung bei Nebenniereninsuffizienz. Die gleichzeitige Anwendung von biologischen und nicht-biologischen Immunsuppressiva war während der Studie nicht zulässig. Patienten, die die RCP abgeschlossen hatten, erhielten die Möglichkeit, an einer OLP teilzunehmen und die Behandlung mit Inebilizumab zu beginnen oder fortzusetzen.

227 Patienten wurden im Hinblick auf eine mögliche Teilnahme beurteilt. Von den 135 in

die Studie eingeschlossenen IgG4-RD-Patienten wurden 68 Patienten per Randomisierung einer Behandlung mit Inebilizumab und 67 Patienten einer Behandlung mit Placebo zugewiesen. Die demografischen Daten zum Ausgangszeitpunkt und die Krankheitsmerkmale für IgG4-Patienten während der RCP waren in den Behandlungsgruppen ausgeglichen (siehe Tabelle 6). Obwohl während der OLP keine Vergleichsgruppe zur Verfügung stand, wurden in der OLP behandelte und durch das AC bestätigte Schübe erfasst.

Siehe Tabelle 6

Die Ergebnisse der IgG4-RD-Patienten sind in Abbildung 2 und Tabelle 7 dargestellt.

Bei der Studie wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt erreicht: Die Zeit bis zum ersten behandelten und vom AC bestätigten IgG4-RD-Schub war in der Inebilizumab-Gruppe länger als in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio: 0,13;  $p < 0,0001$ ; siehe Abbildung 2). Auch die sekundären Hauptendpunkte wurden mit statistischer Signifikanz erreicht (siehe Tabelle 7).

Siehe Abbildung 2

Patienten, die die RCP nicht abschlossen und bei denen kein behandeltes und durch das AC bestätigter Schub während der RCP auftrat, wurden zum Zeitpunkt des Ausscheidens zensiert.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 9

Der mittlere (SD) Gesamtverbrauch von GC zur Kontrolle der IgG4-RD pro Patient war in der Inebilizumab-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe und lag während der RCP jeweils bei 118,25 (438,97) mg Prednison-Äquivalent gegenüber 1 384,53 (1 723,26) mg Prednison-Äquivalent. Die mittlere (SD) tägliche Anwendung von GC während der RCP betrug pro Patient 3,34 (2,09) mg Prednison-Äquivalent in der Inebilizumab-Gruppe versus 5,97 (4,20) mg Prednison-Äquivalent in der Placebo-Gruppe. Der mittlere (SD) Gesamtverbrauch von GC während der RCP betrug pro Patient 1 148,71 (877,92) mg Prednison-Äquivalent in der Inebilizumab-Gruppe versus 2 208,65 (1 707,56) mg Prednison-Äquivalent in der Placebo-Gruppe.

Verfügbare Daten aus der OLP, in der Patienten weiterhin Inebilizumab erhielten, stützen einen anhaltenden Behandlungseffekt von Inebilizumab.

**Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)**

Die Wirksamkeit von Inebilizumab zur Behandlung von gMG wurde in einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten klinischen Studie untersucht. Die RCP betrug 52 Wochen für die Anti-AChR-Ab+ Population, die 300 mg Inebilizumab i. v. oder Placebo an den Tagen 1, 15 und 183 erhielt. Die RCP betrug 26 Wochen für die Anti-MuSK-Ab+ Population, die 300 mg Inebilizumab i. v. oder Placebo an den Tagen 1 und 15 erhielt. Die primäre Analyse wurde in beiden Populationen nach Woche 26 durchgeführt.

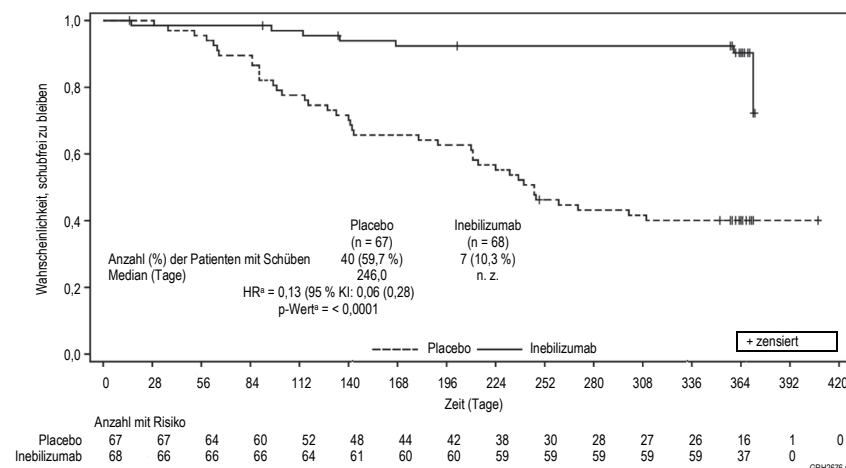
Die Patienten erfüllten die folgenden Eignungskriterien:

- Vorhandensein von Autoantikörpern gegen AChR oder MuSK

Tabelle 6. Demografische Daten und Ausgangsmerkmale der IgG4-RD-Patienten

Merkmal	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68	Insgesamt N = 135
Alter (Jahre): Mittelwert (Standardabweichung [standard deviation, SD])	58,2 (12,2)	58,2 (11,5)	58,2 (11,8)
Alter ≥ 65 Jahre, n (%)	21 (31,3%)	21 (30,9%)	42 (31,1%)
Geschlecht: männlich, n (%)	49 (73,1%)	39 (57,4%)	88 (65,2%)
Dauer der Erkrankung (in Jahren): Mittelwert (SD)	2,54 (3,06)	2,64 (3,73)	2,59 (3,40)
IgG4-Manifestation			
Neu diagnostiziert	31 (46,3%)	31 (45,6%)	62 (45,9%)
Score nach ACR/EULAR-Klassifizierungskriterien			
Mittelwert (SD)	38,3 (11,7)	40,1 (12,1)	39,2 (11,9)
Vorherige nicht-glukokortikoidhaltige Therapie gegen IgG4-RD			
Ja	20 (29,9%)	17 (25,0%)	37 (27,4%)
IgG4-RD-Score (Responder Index) bei Studienbeginn			
Mittelwert (SD)	6,0 (4,0)	5,4 (4,0)	5,7 (4,0)

Abbildung 2. Primärer Endpunkt – Kaplan-Meier-Diagramm der Zeit bis zum ersten behandelten und durch das AC bestätigten IgG4-RD-Schub während der randomisiert-kontrollierten Phase



a) Basierend auf Cox-Regressionsmethode, mit Placebo als Referenzgruppe.

- Klasse II bis IV gemäß der klinischen Klassifizierung der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)
- Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL)-Score zwischen 6 und 10, wobei > 50% dieses Scores auf nicht-okuläre Parameter zurückzuführen sein mussten, oder ein MG-ADL-Score ≥ 11
- Quantitativer Myasthenia Gravis (QMGS)-Score von ≥ 11
- Erhalt einer stabilen Dosis eines Kortikosteroids oder einer festgelegten nicht-steroidalen immunsuppressiven Therapie (non-steroidal immunosuppressive therapy, NSIST) oder eine Kombination dieser beiden Behandlungen vor der Randomisierung.

Die stabile Kortikosteroiddosis (> 5 mg/Tag Prednison oder Prednison-Äquivalent) wurde von Woche 4 bis Woche 24 auf 5 mg/Tag ausgeschlichen. Als Notfalltherapie konnten IVIg und Plasmaaustausch eingesetzt werden.

Inebilizumab wurde gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema angewendet (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert; von den 238 aufgenommenen gMG-Patienten wurden 95 Anti-AChR-Ab+ Patienten und 24 Anti-MuSK-Ab+ Patienten per Randomisierung einer Behandlung mit Inebilizumab zugewiesen. Einer Behandlung mit Placebo wurden per Randomisierung 95 Anti-AChR-Ab+ Patienten und 24 Anti-MuSK-Ab+ Patienten zugewiesen.

Die Behandlungsgruppen waren zur Baseline der RCP hinsichtlich Demographie und Krankheitsmerkmalen der gMG-Patienten ausgeglichen (siehe Tabelle 8).

Siehe Tabelle 8 auf Seite 9

Die Ergebnisse der primären und der sekundären Hauptendpunkte sind in Tabelle 9 und in Abbildung 3 bis 5 dargestellt.

Tabelle 7. Wesentliche sekundäre Wirksamkeitsergebnisse bei IgG4-RD-Patienten

	Behandlungsgruppe	
	Inebilizumab N = 68	Placebo N = 67
<b>Annualisierte Schubrate der behandelten und durch das AC bestätigten IgG4-RD-Schübe</b>	0,10	0,71
Rate-Ratio (95 % KI) <sup>a</sup>	0,14 (0,06; 0,31)	
p-Wert <sup>a</sup>	< 0,0001	
<b>Anzahl der Patienten, die in Woche 52 eine behandlungsfreie, schubfreie vollständige Remission erreichten<sup>b</sup></b>	39 (57,4 %)	15 (22,4 %)
Odds-Ratio (95 % KI) <sup>c</sup>	4,68 (2,21; 9,91)	
p-Wert <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Anzahl der Patienten, die in Woche 52 eine kortikoidfreie, schubfreie vollständige Remission erreichten<sup>d</sup></b>	40 (58,8 %)	15 (22,4 %)
Odds-Ratio (95 % KI) <sup>c</sup>	4,96 (2,34; 10,52)	
p-Wert <sup>c</sup>	< 0,0001	

- <sup>a</sup> Schätzung auf der Basis einer negativen binominalen Regression, mit Placebo als Referenzgruppe.
- <sup>b</sup> Definiert als Ausbleiben einer offensichtlichen Krankheitsaktivität (IgG4-RD RI = 0 oder Entscheidung des Prüfarztes) in Woche 52, kein durch das AC bestätigter Schub während der RCP und keine Behandlung aufgrund eines Schubs oder zur Krankheitskontrolle, mit Ausnahme des erforderlichen 8-wöchigen Ausschleichens der GC.
- <sup>c</sup> Basierend auf dem logistischen Regressionsmodell, mit Placebo als Referenzgruppe.
- <sup>d</sup> Definiert als Ausbleiben einer offensichtlichen Krankheitsaktivität (IgG4-RD RI = 0 oder Entscheidung des Prüfarztes) in Woche 52, kein durch das AC bestätigter Schub während der RCP und keine Behandlung mit Kortikosteroiden aufgrund eines Schubs oder zur Krankheitskontrolle, mit Ausnahme des erforderlichen 8-wöchigen Ausschleichens der GC.

Tabelle 8. Demografische Daten und Ausgangsmerkmale von gMG-Patienten in der Gesamtpopulation

Merkmal	Placebo N = 117	Inebilizumab N = 119	Insgesamt N = 236
Alter (Jahre): Mittelwert (Standardabweichung [standard deviation, SD])	47,9 (15,0)	47,1 (15,7)	47,5 (15,3)
Alter ≥ 65 Jahre, n (%)	16 (13,7)	22 (18,5)	38 (16,1)
Geschlecht: männlich, n (%)	52 (44,4)	40 (33,6)	92 (39,0)
Geschlecht: weiblich, n (%)	65 (55,6)	79 (66,4)	144 (61,0)
Ethnische Herkunft, (%)			
Asiaten	46,2	38,7	42,4
Schwarzafrikaner oder Afroamerikaner	2,6	1,7	2,1
Weiße	47,9	58	53
Dauer der Erkrankung (in Jahren): Mittelwert (SD)	6,73 (7,28)	5,94 (6,96)	6,34 (7,12)
MG-ADL-Score zum Ausgangszeitpunkt: Mittelwert (SD)			
Gesamtpopulation	9,1 (2,8)	9,0 (2,8)	9,1 (2,8)
AChR+ Population	9,3 (2,8)	9,1 (2,7)	9,2 (2,7)
MuSK+ Population	8,3 (2,5)	8,8 (3,1)	8,5 (2,8)
QMG-Score zum Ausgangszeitpunkt: Mittelwert (SD)			
Gesamtpopulation	17,3 (4,2)	16,7 (4,2)	17,0 (4,2)
AChR+ Population	17,4 (4,3)	16,9 (4,1)	17,1 (4,2)
MuSK+ Population	17,2 (3,9)	16,1 (4,8)	16,7 (4,3)
Anzahl Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt eine stabile Therapie mit Immunsuppressiva erhielten: n (%)			
Nur Kortikosteroid	68 (58,1)	82 (68,9)	150 (63,6)
Nur NSIST	9 (7,7)	8 (6,7)	17 (7,2)
Kortikosteroid plus 1 NSIST	39 (33,3)	29 (24,4)	68 (28,8)
Acetylcholinesterase-Inhibitor: n (%)	93 (79,5)	94 (79,0)	187 (79,2)

Die Wirksamkeit von Inebilizumab wurde anhand der MG-ADL-Skala gemessen, mit der die Auswirkungen der gMG anhand eines Fragebogens mit 8 Parametern beurteilt werden, der sich auf die relevanten Symptome des MG-Patienten und dessen funktionelle Leistungsfähigkeit bei der Verrichtung alltäglicher Aktivitäten konzentriert. Jeder Parameter wird auf einer 4-Punkte-Skala beurteilt, wobei ein Score von 0 für eine normale Funktionsfähigkeit und ein Score von 3 für die schwerste Beeinträchtigung durch die Erkrankung steht. Der MG-ADL-Gesamtscore kann in einem Bereich von 0 bis 24 liegen, wobei höhere Scores für eine stärkere Beeinträchtigung stehen.

Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war die Veränderung des MG-ADL-Scores in Woche 26 in der Gesamtpopulation gegenüber dem Ausgangszeitpunkt. Bei der mittleren Veränderung des MG-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangszeitpunkt wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Inebilizumab beobachtet (-4,3 für Inebilizumab vs. -3,0 für Placebo, ein Unterschied von -1,3; 95 % KI: -2,2, -0,4; p-Wert: 0,0067). Der Anteil der Patienten, die bis Woche 26 eine Notfallbehandlung erhielten, war in der Inebilizumab-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe (8,4 % für Inebilizumab gegenüber 23,9 % für Placebo).

Der sekundäre Hauptendpunkt war die Veränderung des QMG-Scores in Woche 26 in der Gesamtpopulation gegenüber dem Ausgangszeitpunkt. Der QMG-Score ist ein kategorisches Bewertungssystem mit 13 Parametern, das die Beeinträchtigung durch die Erkrankung quantitativ misst, indem in erster Linie die Muskelschwäche beurteilt wird. Jeder Parameter wird auf einer 4-Punkte-Skala beurteilt, wobei ein Score von 0 für „keine Beeinträchtigung“ und ein Score von 3 für „schwere Beeinträchtigung“ steht. Der mögliche Gesamtscore kann in einem Bereich von 0 bis 39 liegen, wobei höhere Scores für eine stärkere Beeinträchtigung stehen. Bei der mittleren Veränderung des QMG-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangszeitpunkt wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Inebilizumab beobachtet (-4,9 für Inebilizumab vs. -2,9 für Placebo, ein Unterschied von -2,0; 95 % KI: -3,3, -0,7).

Siehe Tabelle 9 auf Seite 10

Der Anteil der Patienten, die ohne Notfalltherapie zwischen Tag 28 und Woche 26 eine Verbesserung des MG-ADL-Scores um mehr als 3 Punkte erreichten, betrug in der Inebilizumab-Gruppe 68,7 % und in der Placebo-Gruppe 48,2 %.

Siehe Abbildungen 3 und 4 auf Seite 10

gMG-Patienten, die Anti-AChR-Ab+ waren, nahmen bis Woche 52 an der RCP teil. Die Ergebnisse bei diesen Patienten zeigen, dass der Behandlungsunterschied zugunsten von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo mit der Zeit zunahm. In Woche 52 betrug in der Anti-AChR-Ab+ Population die Veränderung des MG-ADL-Scores gegenüber dem Ausgangszeitpunkt -5,1 für Inebilizumab und -3,0 für Placebo.

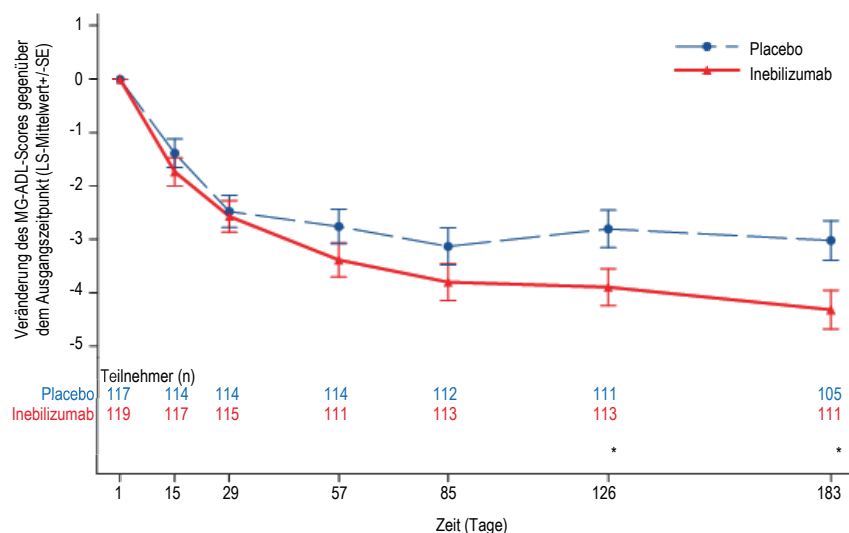
Siehe Abbildung 5 auf Seite 11

**Tabelle 9. Veränderung der MG-ADL- und QMG-Scores gegenüber dem Ausgangszeitpunkt in Woche 26 bei erwachsenen gMG-Patienten, die Anti-AChR-Ab+ oder Anti-MuSK-Ab+ waren**

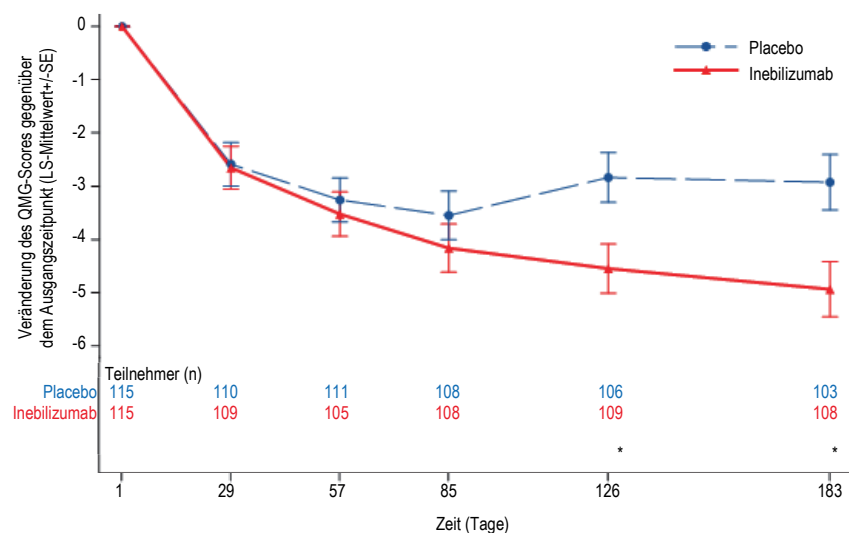
	Gesamtpopulation	
	Inebilizumab N = 119	Placebo N = 117
<b>MG-ADL-Score</b>		
LS-Mittelwert	-4,3	-3,0
Unterschied	-1,3	
95 % KI	(-2,2; -0,4)	
p-Wert	0,0067	
<b>QMG-Score</b>		
LS-Mittelwert	-4,9	-2,9
Unterschied	-2,0	
95 % KI	(-3,3; -0,7)	
p-Wert	0,0028	

KI = Konfidenzintervall; LS = Least Square (Methode der kleinsten Quadrate)

**Abbildung 3. Mittlere Veränderung des MG-ADL-Scores bis Woche 26 gegenüber dem Ausgangszeitpunkt in der Gesamtpopulation**



**Abbildung 4. Mittlere Veränderung des QMG-Scores bis Woche 26 gegenüber dem Ausgangszeitpunkt in der Gesamtpopulation**



Zum Zeitpunkt der primären Analyse erhielten insgesamt 94 Patienten (79,0 %) in der Inebilizumab-Gruppe und 84 Patienten (70,6 %) in der Placebo-Gruppe eine beliebige Dosis Inebilizumab im Rahmen der OLP. Bei den Patienten, die ursprünglich während der RCP Inebilizumab erhalten hatten, wurden bis Woche 78 der OLP anhaltende Verbesserungen bei MG-ADL und QMG beobachtet, und zwar sowohl jeweils bei der Anti-AChR-Ab+ als auch bei der Anti-MuSK-Ab+ Subpopulation. Bei den Patienten, die ursprünglich Placebo erhalten hatten und die Behandlung mit Inebilizumab während der OLP begannen, hielten Verbesserungen bei MG-ADL und QMG bis Woche 78 der OLP an, und zwar sowohl jeweils bei der Anti-AChR-Ab+ als auch bei der Anti-MuSK-Ab+ Subpopulation.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Inebilizumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei NMOsD, IgG4-RD und gMG gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

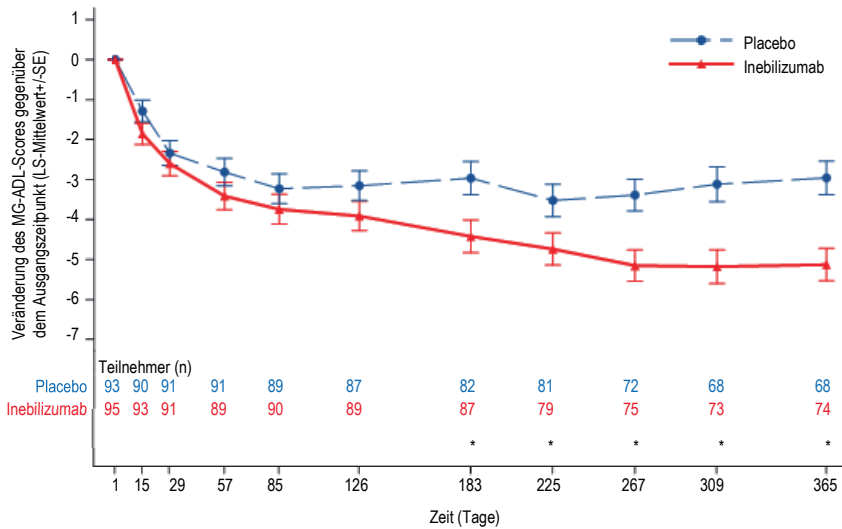
Resorption

Inebilizumab wird als intravenöse Infusion angewendet. In der NMOsD-Studie betrug die mittlere maximale Konzentration 108 µg/ml (300 mg, zweite Dosis an Tag 15), und die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) im 26-wöchigen Behandlungszeitraum, in welchem NMOsD-Patienten zwei intravenöse Anwendungen in einem zeitlichen Abstand von 2 Wochen erhielten, betrug 2 980 µg × d/ml. In der IgG4-RD-Studie betrug die mittlere maximale Konzentration 127 µg/ml (300 mg, zweite Dosis an Tag 15), und die kumulative AUC im 52-wöchigen Behandlungszeitraum, in welchem IgG4-RD-Patienten zwei intravenöse Anwendungen in einem zeitlichen Abstand von 2 Wochen erhielten, folgte von einer dritten Dosis in Woche 26, betrug 4 290 µg × d/ml. In der gMG-Studie betrug die mittlere maximale Konzentration (300 mg, zweite Dosis an Tag 15) 126 µg/ml für die Anti-AChR-Ab+ Subpopulation (n = 90) und 159 µg/ml für die Anti-MuSK-Ab+ Subpopulation (n = 20). Die kumulative AUC im 26-wöchigen Behandlungszeitraum, in welchem Anti-AChR-Ab+ Patienten (n = 82) zwei intravenöse Anwendungen in einem zeitlichen Abstand von 2 Wochen erhielten, betrug 3 120 µg × d/ml. Die kumulative AUC im 26-wöchigen Behandlungszeitraum, in welchem Anti-MuSK-Ab+ Patienten (n = 17) zwei intravenöse Anwendungen in einem zeitlichen Abstand von 2 Wochen erhielten, betrug 3 740 µg × d/ml. Darüber hinaus betrug die kumulative AUC im 52-wöchigen Behandlungszeitraum, in welchem Anti-AChR-Ab+ Patienten (n = 84) zwei intravenöse Anwendungen in einem zeitlichen Abstand von 2 Wochen, folgte von einer dritten Dosis in Woche 26, erhielten, 4 240 µg × d/ml.

Verteilung

Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde das typische

**Abbildung 5. Mittlere Veränderung des MG-ADL-Scores bis Woche 52 gegenüber dem Ausgangszeitpunkt bei Anti-AChR-Ab+ Patienten**



zentrale und periphere Verteilungsvolumen von Inebilizumab auf 2,95 l bzw. 2,57 l geschätzt.

Biotransformation

Inebilizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der durch proteolytische Enzyme abgebaut wird, die im gesamten Körper verteilt sind.

Elimination

Bei erwachsenen Patienten mit NMOSD, IgG4-RD und gMG betrug die terminale Eliminationshalbwertszeit etwa 18 Tage. Aus der populationspharmakokinetischen Analyse ergab sich eine geschätzte systemische Clearance von Inebilizumab über den primären Eliminationsweg von 0,19 l/Tag. Bei niedrigen pharmakokinetischen Expositionswerten unterlag Inebilizumab wahrscheinlich der (CD19)-rezeptorvermittelten Clearance, die mit der Zeit abnahm, vermutlich aufgrund der Depletion von B-Zellen durch die Behandlung mit Inebilizumab.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Inebilizumab wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Ältere Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab, dass das Alter keinen Einfluss auf die Clearance von Inebilizumab hat.

Geschlecht, ethnische Abstammung

Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab, dass das Geschlecht und die ethnische Abstammung keinen signifikanten Einfluss auf die Clearance von Inebilizumab haben.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formellen klinischen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf Inebilizumab zu untersuchen. Aufgrund des hohen Molekulargewichts und der hydrodynamischen Größe eines monoklonalen IgG-Antikörpers ist nicht zu erwarten, dass Inebilizumab durch den Glomerulus gefiltert wird. Aus der populationspharmakokinetischen Analyse ging hervor, dass die Inebilizumab-Clearance von Patienten mit unterschiedlich stark aus-

geprägten Nierenfunktionsstörungen mit der von Patienten vergleichbar war, die eine normale geschätzte glomeruläre Filtrationsrate hatten.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formellen klinischen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf Inebilizumab zu untersuchen. In klinischen Studien wurden keine Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen mit Inebilizumab behandelt. Monoklonale IgG-Antikörper werden nicht primär über die Leber abgebaut. Es ist daher nicht zu erwarten, dass Veränderungen der Leberfunktion die Clearance von Inebilizumab beeinflussen. Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab, dass die Biomarker für die Leberfunktion (Aspartat-Aminotransferase (AST), (ALP) und Bilirubin) zum Ausgangszeitpunkt keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von Inebilizumab hatten.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Inebilizumab wurde in einer kombinierten Fertilitäts- und embryofetalen Entwicklungsstudie an weiblichen und männlichen huCD19Tg-Mäusen in intravenösen Dosen von 3 mg/kg und 30 mg/kg untersucht. Es wurden keine Auswirkungen auf die embryonale und fetale Entwicklung festgestellt, jedoch gab es eine behandlungsbedingte Verringerung des Fruchtbarkeitsindex bei beiden getesteten Dosen. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist unbekannt. Darüber hinaus kam es bei Mäuseföten, die von mit Inebilizumab behandelten Muttertieren geboren wurden, im Vergleich zu den Nachkommen von Kontrolltieren zu einem Rückgang der B-Zell-Populationen am Ort der B-Zell-Entwicklung, was darauf hindeutet, dass Inebilizumab die Plazenta passiert und die B-Zellen depletiert.

In der kombinierten Fertilitäts- und embryofetalen Entwicklungsstudie wurden nur wenige toxikokinetische Proben entnommen. Auf der Grundlage der maximalen Konzentration der ersten Dosis (C<sub>max</sub>) lagen die Expositionsmultiplikatoren von 3 mg/kg und 30 mg/kg bei weiblichen huCD19-Tg-Mäusen bei der klinischen therapeutischen Dosis von 300 mg beim 0,4-Fachen bzw. 4-Fachen.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an transgenen Mäusen führte die Anwendung von Inebilizumab bei Muttertieren vom 6. Tag der Trächtigkeit bis zum 20. Tag der Laktation bei den Nachkommen am 50. postnatalen Tag zu einer Depletion der B-Zell-Population. Die B-Zell-Populationen der Nachkommen erholten sich bis zum 357. postnatalen Tag. Die Immunantwort auf das Neoantigen war bei den Nachkommen der mit Inebilizumab behandelten Tiere im Vergleich zu jenen der Kontrolltiere vermindert, was auf eine Beeinträchtigung der normalen B-Zell-Funktion hindeutet.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Histidin
- Histidinhydrochlorid-Monohydrat
- Natriumchlorid
- Trehalose-Dihydrat
- Polysorbat 80 [E 433]
- Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

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

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

Haltbarkeitsdauer nach Verdünnung

Die zubereitete Infusionslösung sollte sofort angewendet werden. Wird sie nicht sofort angewendet, kann sie vor Beginn der Infusion bis zu 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C oder 4 Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche aus Glas (Typ 1) mit einem Elastomerstopfen und einer nebelgrauen Flip-off-Aluminiumdichtung.

Packungsgröße mit 3 Durchstechflaschen.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Herstellung der Infusionslösung

Vor Beginn der intravenösen Infusion sollte die zubereitete Infusionslösung eine Raum-

temperatur zwischen 20 °C und 25 °C haben.

Das Konzentrat sollte per Sichtprobe auf Schwebeteilchen und Verfärbungen untersucht werden. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder wenn sie sichtbare Fremdpartikel enthält.

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Die Durchstechflasche aufrecht lagern.
- Einen intravenösen Infusionsbeutel mit 250 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) bereithalten. Keine anderen Lösungen zur Verdünnung von Inebilizumab verwenden, da deren Einsatz nicht untersucht wurde.
- Entnehmen Sie aus jeder der 3 im Karton enthaltenen Durchstechflaschen 10 ml Uplizna und füllen Sie insgesamt 30 ml in den 250-ml-Infusionsbeutel. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Drehen mischen. Die Lösung nicht schütteln.

#### Beseitigung

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

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Niederlande

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1602/001

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
25. April 2022

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2026

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

#### **11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

#### **12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND**

3 Durchstechflaschen.

#### **13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

Amgen GmbH  
Riesstraße 24  
80992 München

Tel.: 089 149096 0  
Fax: 089 149096 2000  
[www.amgen.de](http://www.amgen.de)

MedInfo-Hotline: 0800 – 264 36 44  
[medinfo.amgen.de](http://medinfo.amgen.de)

#### **14. SCHULUNGSMATERIAL**

Das beauftragte Schulungsmaterial für Patienten und Ärzte für Uplizna kann über folgende Internetseite bezogen werden:  
[www.UPLIZNA-RM.de](http://www.UPLIZNA-RM.de)

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

