

Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise

Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und hat noch keine Genehmigung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur oder die zuständige deutsche Bundesoberbehörde erhalten.

Etesevimab darf nur in Kombination mit Bamlanivimab verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Etesevimab 700mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 700mg Etesevimab in 20 ml (35mg/ml).
Etesevimab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1 Antikörper.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Die Lösung ist klar bis leicht opaleszent und farblos bis leicht gelblich bzw. bräunlich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Etesevimab ist in Kombination mit Bamlanivimab zur Behandlung einer bestätigten COVID-19 Infektion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg angezeigt, wenn diese Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen.

Risikofaktoren sind

- Alter über 60 Jahren;
- Übergewicht;
- kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich Hypertonie;
- chronische Lungenerkrankungen einschließlich Asthma;
- Diabetes Typ 1 und 2;
- chronische Nierenerkrankungen einschließlich Dialysepatienten;
- chronische Lebererkrankungen
- Immunsuppression, durch die Patienten nach Einschätzung des behandelnden Arztes ein erhöhtes Risiko aufweisen, z. B. aufgrund von: Tumorthherapie, Knochenmark- oder Organtransplantation, Immunschwäche, HIV (wenn schlecht kontrolliert oder mit Anzeichen von AIDS); Sichelzellanämie, Thalassämie, langfristige Einnahme von das Immunsystem schwächenden Arzneimitteln

Bei Patienten, die aufgrund von COVID-19 hospitalisiert waren, wurde kein Nutzen einer Behandlung mit neutralisierenden Antikörpern wie Bamlanivimab oder Etesevimab beobachtet. Daher sollten diese Arzneimittel nicht bei Patienten angewendet werden, die

- aufgrund von COVID-19 hospitalisiert sind;
- aufgrund von COVID-19 eine Sauerstofftherapie erhalten;
- COVID-19 bedingt einen zunehmenden Sauerstoffbedarf bei chronischer Sauerstofftherapie aufgrund einer präexistenten Komorbidität aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem qualifizierten Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Behandlung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen eine Behandlung einer Infusionsreaktion/allergischen Reaktion inkl. einer anaphylaktischen Reaktion möglich ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und pädiatrische Patienten (12 Jahre und älter mit einem Gewicht von mindestens 40 kg) ist eine kombinierte Einzelinfusion von 700 mg Bamlanivimab und 1.400 mg Etesevimab, die so bald wie möglich nach einem positiven SARS-CoV-2-Test und innerhalb von 10 Tagen nach erstmaligem Auftreten von Krankheitssymptomen zu verabreichen ist.

Art der Anwendung

Vorbereitung

Die Infusionslösung für Bamlanivimab und Etesevimab sollte von einem qualifizierten medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken hergestellt werden.

- Für die Vorbereitung der Infusionslösung wird Folgendes benötigt:
 - Sterile, mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung vorgefüllte Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid (PVC) oder mit Polyethylen (PE) ausgekleidetem PVC zu 50 ml, 100 ml-, 150 ml- oder 250 ml (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2).
 - Eine (1) Durchstechflasche Bamlanivimab (700 mg/20 ml) und zwei (2) Durchstechflaschen Etesevimab (700 mg/20 ml).
- Bamlanivimab und Etesevimab werden in separaten Durchstechflaschen geliefert, sind jedoch zusammen in einem einzigen Infusionsbeutel zu verabreichen.
- Nehmen Sie eine (1) Bamlanivimab-Durchstechflasche und zwei (2) Etesevimab-Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank und lassen Sie diese vor der Zubereitung etwa 20 Minuten lang auf Raumtemperatur kommen. **Setzen Sie die Arzneimittel nicht direkter Hitze aus. Schütteln Sie die Durchstechflaschen nicht.**
- Überprüfen Sie sowohl die Bamlanivimab- als auch die Etesevimab-Lösung in den Durchstechflaschen visuell auf Partikel und Verfärbungen.
- Bamlanivimab und Etesevimab sind klare bis leicht opaleszierende und farblose bis leicht gelbliche bzw. bräunliche Lösungen. Sollten Sie Partikel entdecken, werfen Sie die jeweilige Durchstechflasche.
- Entnehmen Sie 20 ml aus einer Bamlanivimab-Durchstechflasche und 40 ml aus zwei Etesevimab-Durchstechflaschen und injizieren Sie die gesamten 60 ml in einen mit 0,9% Natriumchlorid vorgefüllten Infusionsbeutel (siehe Tabelle 1 oder Tabelle 2).
- Verwerfen Sie in etwaige Reste, die in den Durchstechflaschen verblieben sind.
- Wenden Sie den Beutel vorsichtig etwa 10 x in der Hand, um die Infusionslösung zu mischen. **Schütteln Sie den Beutel nicht.**
- Die Arzneimittel-Lösungen sind frei von Konservierungsstoffen. Daher sollte die verdünnte Infusionslösung sofort verabreicht werden. Wenn eine sofortige Verabreichung nicht möglich ist, kann die verdünnte Infusionslösung bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 ° C bis 8 ° C) und bis zu 7 Stunden bei Raumtemperatur (20° C bis 25° C) gelagert werden, dies schließt die Infusionszeit ein. Lassen Sie die

Infusionslösung im Kühlschrank vor der Verabreichung etwa 20 Minuten lang auf Raumtemperatur kommen.

Verabreichung

Die Infusionslösung mit Bamlanivimab und Etesevimab sollte von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden.

- Für die Infusion wird zusätzlich Folgendes benötigt
 - ein PVC- oder mit PE-ausgekleideter PVC-Infusionsset.
 - Die Verwendung eines Inline- oder Zusatzfilters aus 0,2 / 0,22 Mikron Polyethersulfon (PES) wird dringend empfohlen.
- Befestigen Sie das Infusionsset am Infusionsbeutel.
- Bereiten Sie das Infusionsset vor.
- Verabreichen Sie die gesamte Infusionslösung im Beutel mit oder ohne Pumpe entsprechend der Größe des verwendeten Infusionsbeutels (siehe **Tabelle 1 für Patienten mit einem Gewicht von ≥ 50 kg** oder **Tabelle 2 für Patienten mit einem Gewicht von <50 kg**). Es sollte immer die gesamte Infusionslösung im Beutel verabreicht werden, um eine Unterdosierung zu vermeiden.
- Die Infusionslösung sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden. Die Verträglichkeit der Bamlanivimab/Etesevimab-Infusionslösung mit anderen i.v.-Lösungen oder Arzneimitteln außer 0,9% Natriumchlorid-Lösung ist nicht bekannt.
- Spülen Sie den Schlauch nach Abschluss der Infusion mit steriler 0,9% Natriumchlorid-Lösung, um die vollständige Abgabe der Dosis sicherzustellen.
- Die Patienten sind während der Infusion und mindestens eine weitere Stunde nach Infusionsende ärztlich zu überwachen.
- Sollte die Infusion aufgrund einer Infusionsreaktion abgebrochen werden müssen, verwerfen Sie die nicht aufgebrauchte Infusionslösung.

Tabelle 1: Empfehlungen zu Verdünnung und Verabreichung von i.v.-Infusionen mit Bamlanivimab/Etesevimab bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg oder mehr

20 ml Bamlanivimab (1 Durchstechflasche) und 40 ml Etesevimab (2 Durchstechflaschen), also insgesamt 60 ml Lösung, werden in denselben, mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung vorgefüllten Infusionsbeutel gegeben und gemäß den Angaben in dieser Tabelle als eine gemeinsame i.v.-Infusion verabreicht.		
Größe des vorgefüllten 0,9% igen Natriumchlorid-Infusionsbeutels	Maximale Infusionsrate	Mindest-Infusionszeit
50 ml	310 ml/h	21 min
100 ml	310 ml/h	31 min
150 ml	310 ml/h	41 min
250 ml	310 ml/h	60 min

Tabelle 2: Empfehlungen zu Verdünnung und Verabreichung von i.v.-Infusionen mit Bamlanivimab/Etesevimab bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg

<p>20 ml Bamlanivimab (1 Durchstechflasche) und 40 ml Etesevimab (2 Durchstechflaschen), also insgesamt 60 ml Lösung, werden in denselben, mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung vorgefüllten Infusionsbeutel gegeben und gemäß den Angaben in dieser Tabelle als eine gemeinsame i.v.-Infusion verabreicht.</p>		
Größe des vorgefüllten 0,9% igen Natriumchlorid-Infusionsbeutels	Maximale Infusionsrate	Mindest-Infusionszeit
50 ml	310 ml/h	21 min
100 ml	310 ml/h	31 min
150 ml	310 ml/h	41 min
250 ml ^a	266 ml/h	70 min

^a Die Mindestinfusionszeit für Patienten mit einem Gewicht von weniger als 50 kg, denen Bamlanivimab und Etesevimab zusammen mit dem vorgefüllten 250-ml-Infusionsbeutel mit 0,9% Natriumchlorid verabreicht werden, muss auf mindestens 70 Minuten verlängert werden, um eine sichere Anwendung zu gewährleisten.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bamlanivimab und Etesevimab bei Kindern unter 12 Jahren wurde noch nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar. Bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bamlanivimab und Etesevimab wurden bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

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.

Limitierung bei Patienten mit schwerer COVID-19 Erkrankung

Die Gabe monoklonaler Antikörper wie Bamlanivimab und Etesevimab kann bei hospitalisierten Patienten, die eine High-Flow Sauerstofftherapie oder mechanische Beatmung mit COVID-19 benötigen, zu einer Verschlechterung des Therapieergebnisses führen.

Überempfindlichkeit

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, sind unter einer Bamlanivimab/Etesevimab Kombinationstherapie aufgetreten. Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion auftreten, brechen Sie die Infusion sofort ab und leiten Sie eine geeignete Therapie ein.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei der gemeinsamen Verabreichung von Bamlanivimab und Etesevimab beobachtet. Diese Reaktionen können schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein. Sollte eine infusionsbedingte Reaktion auftreten, verlangsamen oder stoppen Sie die Infusion und behandeln Sie die aufgetretenen Symptome.

Antivirale Resistenz

Es besteht ein potentiell Risiko für ein Therapieversagen aufgrund der Entwicklung von Virusvarianten, die gegen Bamlanivimab und Etesevimab resistent sind.

Bei in-vitro Antikörper-Resistenzstudien wurden 6 Aminosäuresubstitutionen an 3 Positionen (K417N, D420N, and N460K/S/T/Y) in der Rezeptorbindungsdomäne (RBD) des Spikeproteins identifiziert, die einen resistenten Phenotyp gegenüber Etesevimab aufwiesen und 6 Aminosäuresubstitutionen an 4 Positionen (E484D/K/Q, F490S, Q493R and S494P) die einen resistenten Phenotyp gegenüber Bamlanivimab aufwiesen; dies konnte unter Verwendung einer authentischen SARS-CoV-2 Pseudovirus-Neutralisation oder eines Binding Assessment bestimmt werden. Resistente Varianten wurden nicht identifiziert, wenn Bamlanivimab in Kombination mit Etesevimab auf diese Weise getestet wurden. Alle identifizierten Bamlanivimab- und Etesevimab-resistenten Varianten behielten die Empfindlichkeit gegenüber der Kombination Bamlanivimab und Etesevimab bei, mit Ausnahme der Substitutionen E484K, E484Q und Q493R, die bei Anwendung eines Pseudovirus-Neutralisationstests zu Änderungen bei der Empfindlichkeit führten.

Das Pseudovirus, das die Spike-Substitutionen enthält, die sowohl in der südafrikanischen B.1.351-Variante (K417N + E484K + N501Y) als auch der brasilianischen P.1-Variante (K417T + E484K + N501Y) vorhanden sind, zeigte eine signifikant verringerte Angreifbarkeit für Etesevimab allein, Bamlanivimab allein und Bamlanivimab und Etesevimab in der Kombination. Bamlanivimab allein und Bamlanivimab und Etesevimab in der Kombination behielten allerdings ihre Aktivität gegen Pseudoviren, die del69-70 + N501Y-Spike-Substitutionen exprimierten, die in der britischen Variante B.1.1.7 gefunden wurden.

In klinischen Studien werden derzeit genotypische und phänotypische Tests durchgeführt, um Spike-Variationen, die Bamlanivimab- und Etesevimab Resistenzen möglicherweise begünstigen, zu überwachen. Bisher wurden bekannte Etesevimab- und/oder Bamlanivimab-resistente Varianten zu Studienbeginn selten beobachtet. Die Nachweishäufigkeit war in der Behandlungsgruppe mit Bamlanivimab/ Etesevimab Kombinationstherapie niedriger als in der Behandlungsgruppe mit Bamlanivimab-Monotherapie. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht bekannt. Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt.

Eine Wechselwirkung mit COVID-19 Impfungen wurde nicht untersucht und kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Bamlanivimab und Etesevimab werden nicht renal ausgeschieden oder von Cytochrom P450-Enzymen metabolisiert. Daher ist es unwahrscheinlich, dass es zu Wechselwirkungen mit einer

Begleitmedikation kommt, die renal ausgeschieden wird oder Substrat, Induktor oder Inhibitor von Cytochrom P450-Enzymen ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bamlanivimab und Etesevimab wurden bei schwangeren oder stillenden Frauen nicht untersucht. Bamlanivimab und Etesevimab sollten während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für Mutter und Fötus überwiegt.

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

Bamlanivimab und Etesevimab haben keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien bei einer Kombinationstherapie von Bamlanivimab und Etesevimab beobachtet:

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaxie – selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Infusionsbedingte Reaktionen - häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Diese Nebenwirkungen können schwer oder auch lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.4)

Die Verträglichkeit von Bamlanivimab und Etesevimab wird momentan weiter in klinischen Studien untersucht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Arzneimittels. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung ist anzuzeigen.

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 8181

E-Mail: CoV2MAB@pei.de

Fax: +49 6103 77 1263

Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen bis zu 7.000 mg Etesevimab (das 5-fache der empfohlenen Dosis) ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. Im Falle einer Überdosierung ist eine unterstützende Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Wirkmechanismus

Etesevimab ist ein rekombinanter, neutralisierender, humaner, monoklonaler IgG_{1K}-Antikörper (mAb), mit Aminosäuresubstitutionen in der Fc-Region (L234A, L235A) zur Verringerung der Effektorfunktion. Etesevimab bindet das Spike-Protein mit einer Dissoziationskonstante $K_D = 6,45$ nM und blockiert die Spike-Protein-Bindung an den menschlichen ACE2-Rezeptor mit einem IC₅₀-Wert von 0,32 nM (0,046 µg/ml).

Bamlanivimab ist ebenfalls ein rekombinanter neutralisierender humaner monoklonaler IgG_{1K}-Antikörper (mAb) gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2. Bamlanivimab ist in der Fc-Region nicht modifiziert. Bamlanivimab und Etesevimab binden an verschiedene, aber überlappende Epitope in der Rezeptorbindungsdomäne (RBD) des S-Proteins. Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Verwendung beider Antikörper das Risiko einer Virusresistenz verringert.

Abschwächung der Immunantwort

Es besteht ein theoretisches Risiko, dass die Verabreichung von Antikörpern die endogene Immunantwort auf SARS-CoV-2 abschwächt und Patienten anfälliger für eine erneute Infektion macht.

Zusammenfassung der relevanten klinischen Eigenschaften

Die Daten, die die Anwendung von Bamlanivimab in Kombination mit Etesevimab unterstützen, basieren auf der Phase 2/3-Studie BLAZE-1 und der Phase 2-Studie BLAZE-4. In beiden Studien wurden Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Bamlanivimab und Etesevimab untersucht, behandelt wurden leicht bis mittelschwer erkrankte COVID-19 Patienten. Aus BLAZE-1 kommen klinische Wirksamkeitsdaten von Patienten, die 2.800 mg Bamlanivimab und 2.800 mg Etesevimab in der Kombination erhielten.

Daten von BLAZE-1 (PYAB)

BLAZE-1 ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte klinische Studie, in der unter anderem die Kombinationstherapie von Bamlanivimab und Etesevimab bei Patienten mit leichtem bis mittelschwerem COVID-19 (nicht hospitalisierte Patienten mit COVID-19-Symptomen) untersucht wurde. BLAZE-1 umfasste erwachsene Patienten, die nicht hospitalisiert wurden und ein oder mehrere COVID-19-Symptome hatten, deren Schweregrad zumindest mild war. Die Behandlung wurde innerhalb von 3 Tagen nach Probenentnahme für eine erste positive Testung auf eine SARS-CoV-2-Virusinfektion initiiert.

Die demografischen Ausgangsdaten und Krankheitsmerkmale waren über die Behandlungsgruppen hinweg ausgewogen. Die mittlere Dauer der Symptome betrug 5 Tage. Die mittlere Viruslast bestimmt durch Cycle Threshold betrug zu Studienbeginn 24.

Phase 2 Daten aus der Studie BLAZE-1 zur Bamlanivimab/Etesevimab Kombinationstherapie

Im Phase-2-Teil der Studie wurden Patienten entweder mit einer einzigen Infusion von 2.800 mg Bamlanivimab in Kombination mit 2.800 mg Etesevimab (N = 112) oder Bamlanivimab allein (in Dosen von 700 mg [N = 101], 2.800 mg [N = 107] behandelt) oder 7.000 mg [N = 101]) oder Placebo (N = 156) behandelt. Die Daten stammen aus einer Zwischenanalyse, nachdem alle Patienten mindestens Tag 29 der Studie abgeschlossen hatten.

Während der primäre Endpunkt dieser Phase-2-Studie über die Viruslast definiert wurde (Abbildung 1), kamen Hinweise darauf, dass Bamlanivimab und Etesevimab wirksam sein können, von einem vordefinierten sekundären Endpunkt bezüglich COVID-19-bezogener Krankenhausaufenthalten oder Notaufnahmen innerhalb von 28 Tagen nach Behandlung. Im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten kam es bei einem geringeren Anteil der mit Bamlanivimab und Etesevimab behandelten Patienten zu COVID-19-bezogenen Krankenhausaufenthalten oder Notaufnahmen (Tabelle 3). In keinem Behandlungsarm traten Todesfälle auf.

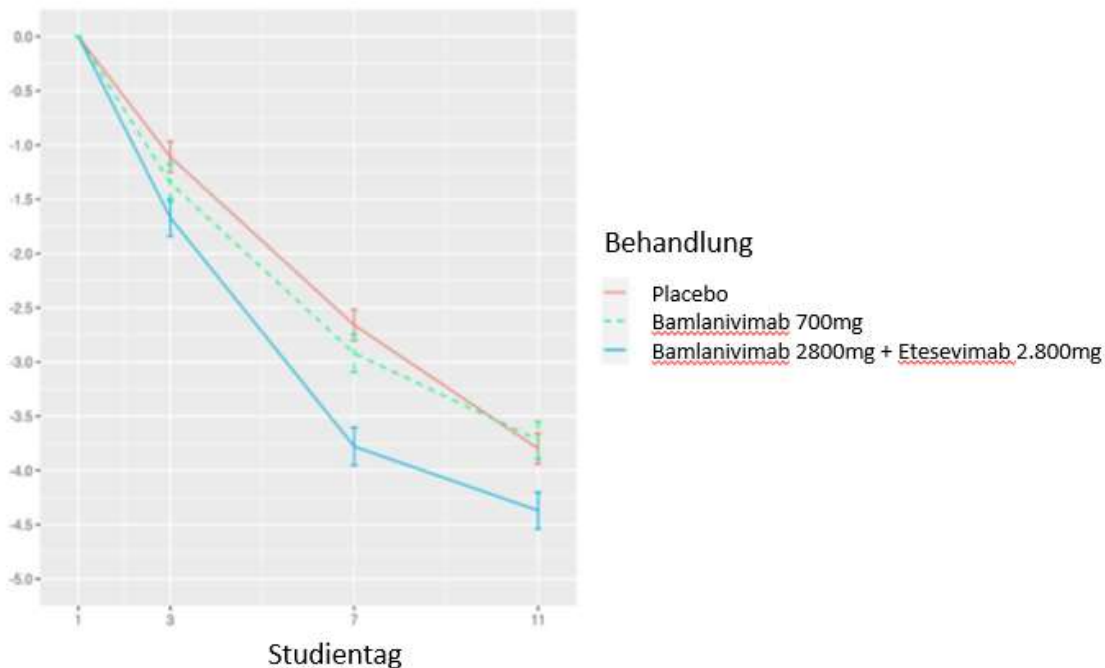


Abbildung 1: Änderung der Viruslast von SARS-CoV-2 gegenüber dem Ausgangswert im Phase-2-Teil von BLAZE-1

Tabelle 3: Krankenhausaufenthalte oder Besuche der Notaufnahme innerhalb von 28 Tagen nach Behandlung

Behandlung	N ^a	Zahl der Ereignisse	Rate
Placebo	156	9	5,8%
Bamlanivimab und Etesevimab ^b	112	1	0,9%
Bamlanivimab ^c 700mg	101	1	1,0%

^a N = Zahl der behandelten Patienten in der Analyse

^b Die Dosis betrug für Bamlanivimab 2.800 mg und für Etesevimab ebenfalls 2.800 mg.

^c Die Ergebnisse für die übrigen Bamlanivimab-Dosierungen deuten auf eine flache Dosis-Wirkungs-Beziehung bei diesem Endpunkt hin.

Die absolute Risikoreduktion für mit Bamlanivimab und Etesevimab behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo ist bei Patienten mit einem höheren Risiko einer Krankenhauseinweisung gemäß den Hochrisikokriterien höher (Tabelle 4). Diese Daten wurden durch eine Post-hoc-Analyse generiert, die nicht durch das Studienprotokoll vordefiniert war.

Tabelle 4: Krankenhausaufenthalte oder Besuche der Notaufnahme innerhalb von 28 Tagen nach Behandlung bei Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Krankenhausaufenthalt^a

Behandlung	N ^b	Zahl der Ereignisse	Rate
Placebo	68	7	10,3%
Bamlanivimab und Etesevimab ^c	38	1	2,6%
Bamlanivimab ^d 700mg	46	1	2,2%

^a Diese Daten wurden durch eine Post-hoc-Analyse generiert, das erhöhte Risiko war in der Studie im Wesentlichen so definiert wie im Abschnitt 4.1 „Anwendungsgebiete“ dieser Information für Angehörige der medizinischen Fachkreise.

^b N = Zahl der behandelten Patienten in der Analyse

^c Die Dosis betrug für Bamlanivimab 2.800 mg und für Etesevimab ebenfalls 2.800 mg.

^d Die Ergebnisse für die übrigen Bamlanivimab-Dosierungen deuten auf eine flache Dosis-Wirkungs-Beziehung bei diesem Endpunkt hin.

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik, die in einem studienspezifischen Symptomtagebuch aufgezeichnet wurde, betrug 6 Tage für mit Bamlanivimab in Kombination mit Etesevimab behandelte Patienten im Vergleich zu 8 Tagen für mit Placebo behandelte Patienten. Die

Symptome waren Husten, Atemnot, Fieber, Müdigkeit, Körperschmerzen, Halsschmerzen, Schüttelfrost und Kopfschmerzen. Zu Studienbeginn als mittelschwer oder schwer eingestufte Symptome galten dann als verbessert, wenn sie als mild oder nicht vorhanden eingestuft wurden. Zu Studienbeginn als mild oder nicht vorhanden eingestufte Symptome galten als verbessert, wenn sie als nicht vorhanden eingestuft wurden.

Phase 3 Daten aus der Studie BLAZE-1 zur Bamlanivimab/Etesevimab Kombinationstherapie

Im Phase-3-Teil der Studie wurden die Patienten mit einer einzigen Infusion von 2.800 mg Bamlanivimab in Kombination mit 2.800 mg Etesevimab (N = 518) oder Placebo (N = 517) behandelt. Alle in diese Dosisarme eingeschlossenen Patienten wiesen hohe Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf auf.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit COVID-19-bezogenem Krankenhausaufenthalt (definiert als ≥ 24 Stunden Akutversorgung) oder Tod aus irgendeinem Grund bis zum 29. Tag. Ereignisse traten bei 36 mit Placebo behandelten Patienten (7%) auf im Vergleich zu 11 Ereignissen bei Patienten, die mit 2.800 mg Bamlanivimab in Kombination mit 2.800 mg Etesevimab behandelt wurden (2%) [p < 0,001, nicht kontrolliert für Mehrfachtests über Behandlungsarme hinweg]. Dies ist eine relative Risikoreduktion von 70% bzw. eine absolute Risikoreduktion von 5%. Es gab 10 Todesfälle bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden und keine Todesfälle bei Patienten, die mit 2.800 mg Bamlanivimab in Kombination mit 2.800 mg Etesevimab behandelt wurden.

Zu den sekundären Endpunkten gehört die mittlere Änderung der Viruslast von Studienbeginn bis zu Tag 3, 5 und 7 (Abbildung 2).

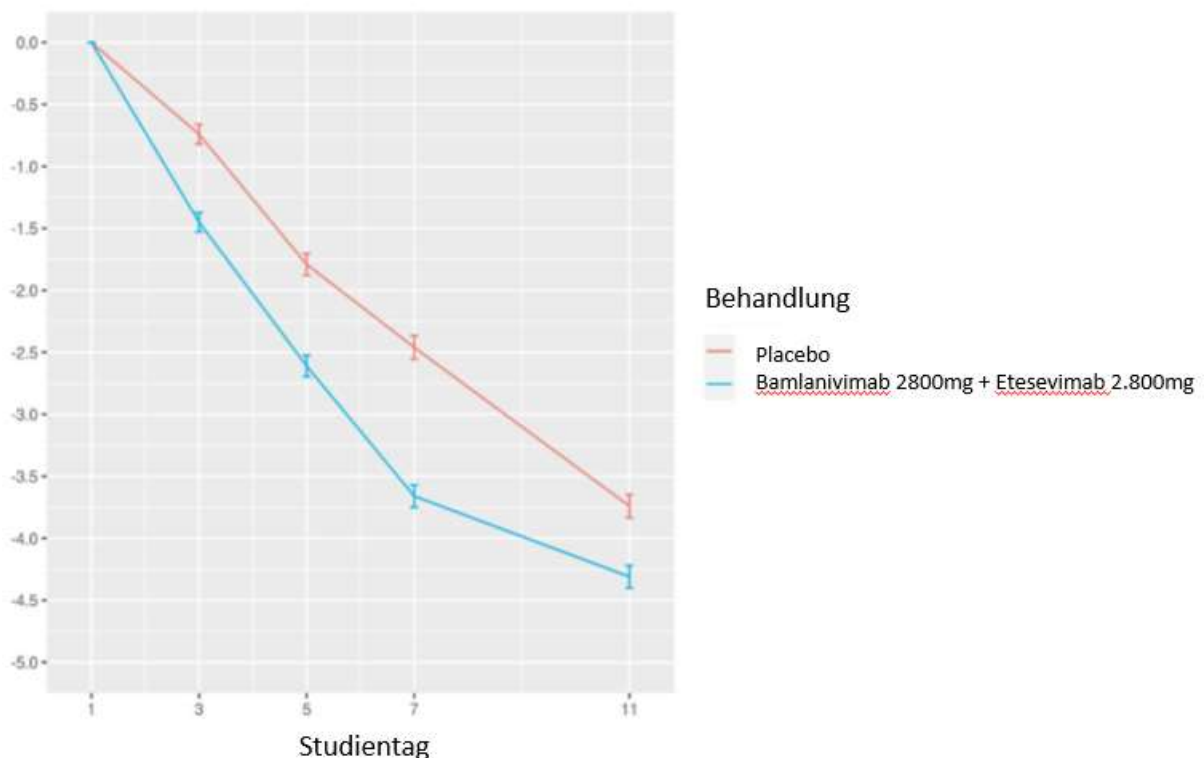


Abbildung 2: Änderung der Viruslast von SARS-CoV-2 gegenüber dem Ausgangswert im Phase-3-Teil von BLAZE-1

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Daten zu pharmakokinetischen Eigenschaften basieren auf einem PK-Modelling, in das Daten aus der Phase 2 Studie sowie Daten von gesunden Probanden einfließen.

Resorption

Nach etwa einstündiger intravenöser Infusion einer 1.400mg Dosis betrug die mittlere maximale Konzentration (C_{max}) von Etesevimab 504 µg/ml (90% CI: 262 bis 974 µg/ml).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen (V) nach einer intravenösen Dosis von 1.400 mg betrug 2,38 l und 1,98 l für das zentrale bzw. das periphere Kompartiment. Die Variabilität zwischen den Probanden betrug 27,8% CV (relative Standardabweichung).

Biotransformation

Es ist zu erwarten, dass Etesevimab auf dieselbe Weise wie endogenes IgG über katabolische Wege in kleine Peptide und Aminosäurekomponenten abgebaut wird.

Elimination

Die Clearance (CL) nach einer intravenösen Dosis von 1.400 mg betrug 0,128 l/Tag (Variabilität zwischen den Probanden 33,8% CV) und die mittlere scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit betrug 25,1 Tage (Variabilität zwischen den Probanden 29,2% CV). Nach i.v.-Gabe einer Einzeldosis von 1.400mg war Etesevimab für mindestens 29 Tage quantifizierbar. Die mittlere Konzentration am Tag 29 betrug 111 µg/ml (90 % CI : 57,4 bis 199 µg/ml) on Day 29.

Besondere Patientengruppen

Gemäß einer Populations-PK-Analyse wird die PK von Etesevimab nicht durch Alter, Geschlecht, Abstammung oder Schweregrad der Erkrankung beeinflusst. Das Körpergewicht hatte über den Bereich von 41 kg bis 173 kg bei Erwachsenen mit COVID-19 keinen Einfluss auf die PK von Etesevimab, der zu einer Veränderung der Viruslastreduktion im PK/PD Modell führte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Tierstudien durchgeführt, um das Potenzial von Etesevimab bzgl. Karzinogenität, Genotoxizität oder Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit zu testen.

Bei Cynomolgus-Affen wurden bei intravenösen Dosen von Etesevimab von bis zu 205 mg/kg Körpergewicht keine nachteiligen Effekte beobachtet. Die klinische Pathologie zeigte einen reversiblen, nicht nachteiligen Anstieg des Serum-IgG bei 75 und 205 mg/kg Körpergewicht.

In Gewebekreuzreaktivitätsstudien mit menschlichem adulten und fötalem Gewebe wurde für Bamlanivimab oder Etesevimab keine klinisch bedenkliche Bindung festgestellt.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Etesevimab Lösung enthält:

- L-Histidin
- L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat
- Sucrose
- Polysorbat 80
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit beträgt 12 Monate, wenn die Durchstechflaschen bei 2°C bis 8°C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Etesevimab 700mg Durchstechflaschen

- Fläschchen sind bis zum Gebrauch im Kühlschrank bei 2 ° C bis 8 ° C zu lagern.
- Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um das Arzneimittel vor Licht zu schützen.
- NICHT EINFRIEREN und NICHT SCHÜTTELN.

Handhabung der zubereiteten Etesevimab Infusionslösung

- Dieses Produkt ist frei von Konservierungsstoffen und daher sollte die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden.
- Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, können Sie diese bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2°C - 8°C) und bis zu 7 Stunden bei Raumtemperatur (20° - 25°C) aufbewahren, sofern die Verdünnung unter aseptischen Bedingungen erfolgt ist.
- Sollten Sie die Infusionslösung im Kühlschrank aufbewahrt haben, lassen Sie diese vor der Verabreichung Raumtemperatur erreichen.
- Die Lagerzeiten schließen die Dauer der Infusion ein.
- Die Etesevimab Infusionslösung NICHT EINFRIEREN und NICHT SCHÜTTELN.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20ml Lösung in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Chlorbutylstopfen, einer Aluminiumdichtung und einer Polypropylenkappe.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisungen zur Verdünnung finden Sie in Abschnitt 4.2.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung sind nicht zu beachten. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sollte gemäß den örtlichen Anforderungen entsorgt werden.

7 Hersteller

Lilly Corporate Centre, Indianapolis, IN 46285, USA
Eli Lilly European Clinical Trial Services SA, Site Axis Parc-Rue E. Francqui 3, Mont-Saint-Guibert, 1435, Belgien

8 Stand der Information

7. Mai 2021