ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SARCLISA 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 20 mg di isatuximab.

Ogni flaconcino contiene 100 mg di isatuximab in 5 mL di concentrato (100 mg/5 mL).
Ogni flaconcino contiene 500 mg di isatuximab in 25 mL di concentrato (500 mg/25 mL).

Isatuximab è un anticorpo monoclonale (mAb) appartenente alla classe delle immunoglobuline G1 (IgG1), prodotto da una linea cellulare di mammifero (ovaio di criceto cinese [*Chinese Hamster Ovary*, CHO]).

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino con 5 mL di concentrato per soluzione per infusione di isatuximab contiene 1 mg di polisorbato 80.
Ogni flaconcino con 25 mL di concentrato per soluzione per infusione di isatuximab contiene 5 mg di polisorbato 80.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Soluzione da incolore a leggermente gialla, essenzialmente priva di particelle visibili (pH di 6.0; osmolalità da 350 a 400 mOsm/kg).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SARCLISA è indicato:
- in associazione a pomalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma, e con progressione della malattia durante l'ultima terapia;
- in associazione con carfilzomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno una terapia precedente (vedere paragrafo 5.1).
- in associazione a bortezomib, lenalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

SARCLISA deve essere somministrato da personale sanitario in un contesto in cui sono disponibili servizi di rianimazione.

Premedicazione

Prevenzione delle reazioni da infusione

Prima dell'infusione di SARCLISA, deve essere somministrata la seguente premedicazione per ridurre il rischio e la severità delle reazioni correlate all'infusione:

- desametasone 40 mg per via orale o endovenosa (o 20 mg per via orale o endovenosa per pazienti di età ≥75 anni): quando somministrato in associazione con isatuximab e pomalidomide;
- desametasone 20 mg (per via endovenosa nei giorni delle infusioni di isatuximab e/o carfilzomib e per via orale negli altri giorni): quando somministrato in associazione con isatuximab e carfilzomib;
- desametasone 20 mg (per via endovenosa nei giorni di infusione di isatuximab e per via orale negli altri giorni): quando somministrato in associazione con isatuximab, bortezomib e lenalidomide;
- paracetamolo da 650 mg a 1000 mg per via orale (o equivalente);
- H2 antagonisti (ranitidina 50 mg IV o equivalente [ad esempio, cimetidina]) o inibitori della pompa protonica orali (ad esempio, omeprazolo, esomeprazolo);
- difenidramina da 25 mg a 50 mg per via endovenosa o orale (o equivalente [per esempio, cetirizina, prometazina, desclorfeniramina]). L'uso endovenoso è preferibile almeno per le prime 4 infusioni.

La dose raccomandata di desametasone (per via orale o endovenosa) sopra indicata corrisponde alla dose totale da somministrarsi solo una volta prima dell'infusione, nell'ambito della premedicazione e della terapia di base, prima della somministrazione di isatuximab e pomalidomide, prima di isatuximab e carfilzomib, e prima di isatuximab, bortezomib e lenalidomide.

I farmaci raccomandati come premedicazione devono essere somministrati 15-60 minuti prima di iniziare l'infusione di SARCLISA. Nei pazienti che non manifestano una reazione correlata all'infusione nel corso delle prime 4 somministrazioni di SARCLISA può essere riconsiderata la necessità di premedicazioni successive.

Gestione della neutropenia
L'uso di fattori di stimolazione delle colonie (per esempio, G-CSF) deve essere preso in considerazione per attenuare il rischio di neutropenia. In caso di neutropenia di grado 3 o di grado 4 o di neutropenia febbrile e/o infezione neutropenica, la somministrazione di SARCLISA deve essere rimandata oppure omessa fino alla guarigione (vedere paragrafo 4.4).

Prevenzione di infezione
Durante il trattamento va presa in considerazione la profilassi antibatterica e antivirale (come la profilassi dell'herpes zoster), secondo le linee guida per il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La dose raccomandata di SARCLISA è di 10 mg/kg di peso corporeo somministrati come infusione endovenosa in associazione a pomalidomide e desametasone (Isa-Pd) o in associazione con carfilzomib e desametasone (Isa-Kd), o in associazione con bortezomib, lenalidomide e desametasone (Isa-VRd).

Gli schemi di somministrazione di SARCLISA sono forniti nelle Tabelle 1 e 2:

Tabella 1. Schema di somministrazione di SARCLISA in associazione a pomalidomide e desametasone o in associazione a carfilzomib e desametasone (Isa-Kd)

Cicli	Schema di somministrazione
Ciclo 1 (ciclo di 28 giorni)	Giorni 1, 8, 15 e 22 (settimanale)
Ciclo 2 e oltre (ciclo di 28 giorni)	Giorni 1, 15 (ogni 2 settimane)

Ogni ciclo di trattamento è costituito da un periodo di 28 giorni. Il trattamento viene ripetuto fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Tabella 2. Schema di somministrazione di SARCLISA in associazione a bortezomib, lenalidomide e desametasone

Cicli	Schema di somministrazione
Ciclo 1 (ciclo di 42 giorni)	Giorni 1, 8, 15, 22 e 29
Cicli da 2 a 4 (ciclo di 42 giorni)	Giorni 1, 15 e 29 (ogni 2 settimane)
Cicli da 5 a 17 (ciclo di 28 giorni)	Giorni 1 e 15 (ogni 2 settimane)
Cicli 18 e successivi (ciclo di 28 giorni)	Giorno 1 (ogni 4 settimane)

Ogni ciclo di trattamento è costituito da un periodo di 42 giorni dal ciclo 1 al 4 e da un periodo di 28 giorni dal ciclo 5. Il trattamento viene ripetuto fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Per gli altri medicinali somministrati insieme a SARCLISA, vedere paragrafo 5.1 e il rispettivo Riassunto delle caratteristiche del prodotto aggiornato.

Dose saltata
Attenersi scrupolosamente allo schema di somministrazione. Se una dose pianificata di SARCLISA viene saltata, somministrare la dose il prima possibile e regolare lo schema di somministrazione di conseguenza, mantenendo l'intervallo di trattamento.

Aggiustamenti della dose
Non è raccomandata alcuna riduzione della dose di SARCLISA.

Devono essere effettuati aggiustamenti della dose se i pazienti manifestano reazioni correlate all'infusione (vedere "Modo di somministrazione" di seguito), o in caso di una neutropenia di grado 3 o 4, o neutropenia febbrile e/o infezione neutropenica (vedere sopra "Gestione della neutropenia").

Per gli altri medicinali somministrati insieme a SARCLISA, fare riferimento al rispettivo Riassunto delle caratteristiche del prodotto aggiornato.

Popolazioni speciali

Anziani
Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Pazienti con compromissione renale
Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione e dei dati clinici, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve (GFR ≥ 60 - < 90 mL/min/1,73m^2) a severa (GFR < 30 mL/min/1,73m^2), inclusa la malattia renale allo stadio terminale (GFR < 15 mL/min/1,73m^2) (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica
Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale > 1-1,5 volte il limite superiore della norma (ULN) o aspartato aminotransferasi (AST) > ULN). I dati sui pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale > 1,5 a 3 volte l'ULN e qualsiasi AST) e severa (bilirubina totale > 3 volte ULN e qualsiasi AST) sono limitati (vedere paragrafo 5.2), ma non esistono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento della dose in questi pazienti.

Popolazione pediatrica
Al di fuori delle indicazioni autorizzate, SARCLISA è stato studiato in bambini di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni con leucemia linfoblastica acuta recidivata o refrattaria o leucemia mieloide, ma l'efficacia non è stata stabilita. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo di somministrazione
SARCLISA è per uso endovenoso. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Velocità di infusione
Dopo la diluizione, SARCLISA deve essere somministrato per via endovenosa alla velocità di infusione riportata nella Tabella 3 sottostante (vedere paragrafo 5.1). L'aumento incrementale della velocità di infusione deve essere considerato solo in assenza di reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.8).

Tabella 3. Velocità di infusione della somministrazione di SARCLISA

	Volume di diluizione	Velocità iniziale	Assenza di reazione correlata all' infusione	Incremento della velocità	Velocità massima
Prima infusione	250 mL	25 mL/ora	Per 60 minuti	25 mL/ora ogni 30 minuti	150 mL/ora
Seconda infusione	250 mL	50 mL/ora	Per 30 minuti	50 mL/ora per 30 minuti, poi aumentare di 100 mL/ora	200 mL/ora
Infusioni successive	250 mL	200 mL/ora	____	____	200 mL/ora

Devono essere effettuati aggiustamenti della somministrazione se i pazienti manifestano reazioni da infusione (vedere paragrafo 4.4)

- Nei pazienti che necessitano di un intervento (reazioni correlate all'infusione di Grado 2, moderate), è necessario prendere in considerazione un'interruzione temporanea dell'infusione ed è possibile somministrare altri prodotti medicinali per la gestione dei sintomi. Dopo il miglioramento della sintomatologia al grado ≤ 1 (lieve), l'infusione di SARCLISA può essere ripresa a metà della velocità di infusione iniziale, sotto stretto monitoraggio e con terapia di supporto, secondo necessità. Se i sintomi non si ripresentano dopo 30 minuti, la velocità di infusione può essere aumentata alla velocità iniziale e poi aumentata in modo incrementale, come indicato nella Tabella 2.
- Se i sintomi non si risolvono rapidamente o non migliorano fino al grado ≤ 1 dopo l'interruzione dell'infusione di SARCLISA, persistono o peggiorano nonostante una terapia adeguata o richiedono il ricovero ospedaliero o sono potenzialmente letali, il trattamento con SARCLISA deve essere interrotto definitivamente e deve essere somministrata una terapia di supporto aggiuntiva, secondo necessità.

- In caso di reazioni di ipersensibilità o di reazioni correlate all'infusione di grado ≥ 3, il trattamento con SARCLISA deve essere interrotto definitivamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'infusione
Sono state osservate reazioni correlate all'infusione, per lo più lievi o moderate, nel 38,2% dei pazienti trattati con SARCLISA in ICARIA-MM, nel 45,8% dei pazienti trattati con Isa-Kd in IKEMA e nel 24,0% dei pazienti trattati con Isa-VRd in IMROZ (vedere paragrafo 4.8). In ICARIA-MM, tutte le reazioni correlate all'infusione sono iniziate durante la prima infusione di SARCLISA e si sono risolte lo stesso giorno nel 98% delle infusioni. I sintomi più comuni di una reazione correlate all'infusione includevano dispnea, tosse, brividi e nausea. I segni e sintomi severi più comuni includevano ipertensione, dispnea e broncospasmo. In IKEMA, il 99,2% degli episodi di reazione all'infusione si è verificato nel giorno dell'infusione. Nel 94,4% dei pazienti trattati con Isa-Kd che hanno manifestato una reazione da infusione, questa si è verificata durante il primo ciclo di trattamento. Tutte le reazioni da infusione si sono risolte. I sintomi più comuni di una reazione da infusione includevano tosse, dispnea, congestione nasale, vomito e nausea. I segni e sintomi severi più comuni includevano ipertensione e dispnea. In IMROZ, le reazioni correlate all'infusione sono iniziate il giorno dell'infusione in tutti i pazienti, per lo più durante la prima infusione di SARCLISA, e si sono risolte lo stesso giorno nel 97,3% dei pazienti. Tutte le reazioni correlate all'infusione si sono risolte. I sintomi più comuni di una reazione correlata all'infusione comprendevano dispnea e brividi. Il disturbo e il sintomo severo più comune è stato l'ipertensione (vedere paragrafo 4.8).
Tuttavia, dopo la somministrazione di SARCLISA sono state osservate anche gravi reazioni all'infusione, comprese severe reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.8).

Per ridurre il rischio e la severità delle reazioni correlate all'infusione, i pazienti devono essere premedicati, prima dell'infusione di SARCLISA, con paracetamolo, difenidramina o equivalente; desametasone deve essere utilizzato sia come premedicazione sia come trattamento anti-mieloma (vedere paragrafo 4.2). I segni vitali devono essere monitorati frequentemente per tutta la durata dell'infusione di SARCLISA. Quando è necessario, interrompere l'infusione di SARCLISA e istituire la terapia medica e di supporto adeguata (vedere paragrafo 4.2). Se i sintomi non migliorano al grado ≤ 1 dopo l'interruzione dell'infusione di SARCLISA, persistono o peggiorano nonostante una terapia adeguata o richiedono il ricovero ospedaliero o sono potenzialmente letali, interrompere definitivamente il trattamento con SARCLISA e istituire una gestione adeguata.

Neutropenia
Nei pazienti trattati con Isa-Pd, la neutropenia è stata segnalata come valore di laboratorio al di sotto dell'intervallo di normalità nel 96,1% dei pazienti e come reazione avversa(1) nel 46,7% dei pazienti, con una neutropenia di grado 3-4 segnalata sulla base dei dati di laboratorio nell'84,9% dei pazienti e come reazione avversa nel 45,4% dei pazienti. Sono state osservate complicanze neutropeniche nel 30,3% dei pazienti, tra cui neutropenia febbrile nell'11,8% dei casi e infezioni neutropeniche nel 25,0%. Nei pazienti trattati con Isa-Kd, la neutropenia è stata segnalata come valore di laboratorio al di sotto dell'intervallo di normalità nel 54,8% dei pazienti e come reazione avversa(1) nel 4,5% dei pazienti, con una neutropenia di grado 3-4 segnalata sulla base dei dati di laboratorio nel 19,2% dei pazienti (il 17,5% di grado 3 e l'1,7% di grado 4) e come reazione avversa nel 4,0% dei pazienti. Sono state osservate complicanze neutropeniche nel 2,8% dei pazienti, tra cui neutropenia febbrile nell'1,1% dei casi e infezioni neutropeniche nell'1,7%. Nei pazienti trattati con Isa-VRd, la neutropenia è stata segnalata come valore di laboratorio al di sotto dell'intervallo di normalità nell'87,5% dei pazienti e come reazione avversa nel 30% dei pazienti, con la neutropenia di grado 3-4

segnalata sulla base dei dati di laboratorio nel 54,4% dei pazienti (il 35,7% di grado 3 e il 18,6% di grado 4) e come reazione avversa nel 30% dei pazienti. Sono state osservate complicanze neutropeniche nel 12,5% dei pazienti, tra cui il 2,3% di neutropenia febbrile e il 10,6% di infezioni neutropeniche (vedere paragrafo 4.8).
È necessario monitorare periodicamente l'emocromo durante il trattamento. I pazienti con neutropenia devono essere monitorati per rilevare eventuali segni di infezione. Non è raccomandata alcuna riduzione della dose di SARCLISA. Per ridurre il rischio di neutropenia si deve considerare di ritardare la dose di SARCLISA e utilizzare fattori di stimolazione delle colonie (per esempio, G-CSF) (vedere paragrafo 4.2).

(1) I valori ematologici di laboratorio sono stati registrati come reazioni avverse solo quando hanno determinato l'interruzione del trattamento e/o la modifica della dose, e/o hanno soddisfatto un criterio di gravità.

Infezione
Con SARCLISA si è verificata un'incidenza più alta di infezioni, incluse quelle di grado ≥3, principalmente infezione polmonare, infezioni del tratto respiratorio superiore e bronchiti (vedere paragrafo 4.8).
I pazienti ai quali viene somministrato SARCLISA devono essere monitorati attentamente per rilevare eventuali segni di infezione, e deve essere istituita una terapia standard appropriata. Nel corso del trattamento va considerata una profilassi antibatterica e antivirale (come la profilassi dell'herpes zoster) secondo le linee guida per il trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Seconde neoplasie primitive
In ICARIA-MM, sono state segnalate seconde neoplasie primitive (*second primary malignancy*, SPM) a un tempo mediano di follow-up di 52,44 mesi in 10 pazienti (6,6%) trattati con Isa-Pd e in 3 pazienti (2%) trattati con Pd. Tali neoplasie includevano cancro della cute in 6 pazienti trattati con Isa-Pd e in 3 pazienti trattati con Pd, tumori solidi diversi dal cancro della cute in 3 pazienti trattati con Isa-Pd (un paziente aveva anche un cancro della cute) e neoplasia ematologica (sindrome mielodisplastica) in 1 paziente trattato con Isa-Pd (vedere paragrafo 4.8). I pazienti hanno proseguito il trattamento dopo la resezione della nuova neoplasia, ad eccezione di due pazienti trattati con Isa-Pd. Un paziente ha sviluppato un melanoma metastatico e l'altro ha sviluppato una sindrome mielodisplastica. Nello studio IKEMA, a un tempo mediano di follow-up di 56,61 mesi, sono state segnalate SPM in 18 pazienti (10,2%) trattati con Isa-Kd e in 10 pazienti (8,2%) trattati con Kd. Le SPM erano cancro della cute in 13 pazienti (7,3%) trattati con Isa-Kd e in 4 pazienti (3,3%) trattati con Kd, tumori solidi diversi da quelli cutanei in 7 pazienti (4,0%) trattati con Isa-Kd e in 6 pazienti (4,9%) trattati con Kd, e neoplasia ematologica (leucemia mieloide acuta) in 1 paziente (0,8%) nel gruppo Kd. Per 1 paziente (0,6%) nel gruppo Isa-Kd l'eziologia delle SPM era sconosciuta. Due pazienti (1,1%) nel gruppo Isa-Kd e un paziente (0,8%) nel gruppo Kd presentavano sia un cancro della cute, sia un tumore solido diverso da cancro della cute (vedere paragrafo 4.8). I pazienti hanno proseguito il trattamento dopo la resezione del cancro della cute. Tumori solidi diversi da quelli cutanei sono stati diagnosticati entro 3 mesi dall'avvio del trattamento in 3 pazienti (1,7%) trattati con Isa-Kd e in 2 pazienti (1,6%) trattati con Kd. Nello studio IMROZ, a un tempo mediano di follow-up di 59,73 mesi, sono state segnalate SPM in 42 pazienti (16,0%) trattati con Isa-VRd (0,041 eventi per paziente-anno) e in 16 pazienti (8,8%) trattati con VRd (0,026 eventi per paziente-anno). Le SPM sono state cancro della cute in 22 pazienti (8,4%) trattati con Isa-VRd e in 7 pazienti (3,9%) trattati con VRd, tumori solidi diversi da quelli cutanei in 17 pazienti (6,5%) trattati con Isa-VRd e in 7 pazienti (3,9%) trattati con VRd, e neoplasia ematologica in 3 pazienti (1,1%) trattati con Isa-VRd e 2 pazienti (1,1%) trattati con VRd. I pazienti con cancro della cute, quale SPM, hanno proseguito il trattamento dopo la resezione del cancro cutaneo, eccetto un paziente in ogni gruppo di trattamento. Le SPM con esito fatale sono state riportate in 6 pazienti (2,3%) trattati con Isa-VRd (carcinoma neuroendocrino della cute, melanoma maligno, carcinoma a cellule squamose della cute, carcinoma a cellule squamose del polmone, cancro di colon e retto e adenocarcinoma del retto) e in 2 pazienti (1,1%) trattati con VRd (metastasi al peritoneo e adenocarcinoma del colon). L'incidenza generale delle SPM in tutti i pazienti esposti a SARCLISA è del 6,0%. I medici devono valutare attentamente i pazienti prima e durante il trattamento, secondo le linee guida dell'International Myeloma Working Group (IMWG) per verificare l'eventuale sviluppo di seconde neoplasie primitive ed iniziare il trattamento come indicato.

Sindrome da lisi tumorale
Sono stati segnalati casi di sindrome da lisi tumorale (TLS) in pazienti che hanno ricevuto isatuximab. I pazienti devono essere attentamente monitorati e devono essere prese le precauzioni appropriate.

Interferenza con i test sierologici (test dell'antiglobulina indiretto)
Isatuximab si lega a CD38 sui globuli rossi (GR) e può determinare un falso positivo nel test dell'antiglobulina indiretto (test di Coombs indiretto). Questa interferenza con il test indiretto di Coombs può persistere per almeno 6 mesi dopo l'ultima infusione di SARCLISA. Per evitare potenziali problemi legati alla trasfusione eritrocitaria, nei pazienti trattati con SARCLISA la determinazione del gruppo sanguigno e i test di screening devono essere eseguiti prima della prima infusione. Si può prendere in considerazione la fenotipizzazione prima di iniziare il trattamento con SARCLISA, come da pratica locale. Se il trattamento con SARCLISA è già iniziato, è necessario informare la banca del sangue. I pazienti devono essere monitorati per verificare il rischio ipotetico di emolisi. Se è necessaria una trasfusione di emergenza, è possibile somministrare GR AB0/Rh-compatibili non *cross-matched* secondo la prassi della banca del sangue locale (vedere paragrafo 4.5).

Interferenza con la determinazione della risposta completa
Isatuximab è un anticorpo monoclonale IgG kappa che potrebbe essere rilevato sia dall'analisi elettroforetica delle proteine sieriche (SPE) che dall'immunofissazione (IFE), utilizzate per il monitoraggio clinico della proteina M endogena (vedere paragrafo 4.5). Questa interferenza può influire sull'accuratezza della determinazione della risposta completa in alcuni pazienti con mieloma da proteine IgG kappa. Ventidue pazienti trattati nel braccio Isa-Pd che soddisfacevano i criteri di risposta parziale molto buona (*Very Good Partial Response* - VGPR) con positività solo residua all'immunofissazione sono stati testati per l'interferenza. I campioni di siero di questi pazienti sono stati analizzati mediante spettrometria di massa per distinguere il segnale di isatuximab dal segnale della proteina M del mieloma. Nel braccio Isa-Kd, dei 27 pazienti identificati con potenziale interferenza ed esaminati mediante spettrometria di massa al livello di sensibilità del test di immunofissazione (25 mg/dL), 15 pazienti con risposta incompleta (*non-Complete Response*, non-CR) secondo il Comitato di Risposta Indipendente (*Independent Response Committee*, IRC) non presentavano alcuna proteina M residua di mieloma rilevabile. Tra questi 15 pazienti, 11 presentavano plasmacellule < 5% nel midollo osseo. Ciò indica che 11 ulteriori pazienti dei 179 Isa-Kd (6,1%) potrebbero avere come migliore risposta una risposta completa (RC), determinando un tasso di RC potenziale del 45,8% (vedere paragrafo 4.5).

Anziani
I dati sulla popolazione anziana di età ≥85 anni sono limitati (vedere paragrafo 4.2).

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,2 mg di polisorbato 80 in ogni mL di concentrato per soluzione per infusione di isatuximab, che equivale a 0,1 mg/kg di peso corporeo.
I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Isatuximab non ha alcun impatto sulla farmacocinetica di pomalidomide o carfilzomib, o bortezomib, o lenalidomide, o viceversa.

Interferenza con i test sierologici
Poiché la proteina CD38 è espressa sulla superficie dei globuli rossi, isatuximab, anticorpo anti-CD38, può interferire con i test sierologici della banca del sangue con potenziali reazioni false positive nei test dell'antiglobulina indiretti (test di Coombs indiretti), nei test di rilevamento degli anticorpi (screening), nei pannelli di identificazione anticorpale e nei crossmatch della globulina anti-umana (AHG) nei pazienti trattati con isatuximab (vedere paragrafo 4.4). I metodi per attenuare l'interferenza includono il trattamento dei GR reagenti con ditiotreitolo (DTT) per rompere il legame di isatuximab o

altri metodi convalidati localmente. Poiché anche il sistema Kell dei gruppi sanguigni è sensibile al trattamento con DTT, dovranno essere fornite unità Kell-negative dopo aver escluso o identificato alloanticorpi qualora si utilizzino GR trattati con DTT.

Interferenza con i test di elettroforesi delle proteine sieriche e di immunofissazione
Isatuximab può essere rilevato dall'elettroforesi proteica sierica (SPE) e dai saggi di immunofissazione (IFE) utilizzati per il monitoraggio delle immunoglobuline monoclonali della malattia (proteina M) e potrebbe interferire con una classificazione accurata della risposta basata sui criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG) (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con risposta parziale molto buona persistente, in cui si sospetta un'interferenza di isatuximab, prendere in considerazione l'utilizzo di un test IFE convalidato specifico per isatuximab, per distinguere isatuximab dall'eventuale rimanente proteina M endogena nel siero del paziente, per facilitare la determinazione della risposta completa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione
Le donne in età fertile trattate con isatuximab devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 5 mesi dopo la cessazione del trattamento.

Gravidanza
Non esistono dati sull'uso di isatuximab in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva negli animali con isatuximab. È noto che gli anticorpi monoclonali immunoglobulina G1 attraversano la placenta dopo il primo trimestre di gravidanza. L'uso di isatuximab nelle donne in gravidanza non è raccomandato.

Allattamento
Non è noto se isatuximab sia escreto nel latte umano. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno nei primi giorni dopo la nascita, riducendosi a basse concentrazioni subito dopo; tuttavia, il rischio per il bambino allattato con latte materno non può essere escluso durante questo breve periodo subito dopo la nascita. Per tale specifico periodo deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con isatuximab, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. Successivamente, isatuximab può essere impiegato durante l'allattamento, se clinicamente necessario.

Fertilità
Non sono disponibili dati su esseri umani e animali per determinare gli effetti potenziali di isatuximab sulla fertilità in uomini e donne (vedere paragrafo 5.3).

Per gli altri medicinali somministrati insieme a isatuximab, fare riferimento al rispettivo riassunto delle caratteristiche del prodotto aggiornato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

SARCLISA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nei pazienti che assumono SARCLISA sono stati segnalati stanchezza e capogiri, che devono essere tenuti in considerazione quando si guidano veicoli o si usano macchinari. Per gli altri medicinali che vengono somministrati con SARCLISA, fare riferimentoal rispettivo riassunto delle caratteristiche del prodotto più aggiornato.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In ICARIA-MM, le reazioni avverse più frequenti (≥ 20%) sono neutropenia (46,7%), reazioni correlate all'infusione (38,2%), infezione polmonare (30,9%), infezione delle vie respiratorie superiori

(28,3%), diarrea (25,7%) e bronchite (23,7%). Nel 61,8% dei pazienti trattati con Isa-Pd si sono verificate reazioni avverse gravi. Le reazioni avverse gravi più frequenti sono l'infezione polmonare (25,7%) e la neutropenia febbrile (6,6%). L'interruzione permanente del trattamento a causa di reazioni avverse è stata segnalata nel 7,2% dei pazienti trattati con Isa-Pd. Reazioni avverse con esito letale durante il trattamento sono state segnalate nel 7,9% dei pazienti trattati con Isa-Pd (quelle che si sono manifestate in oltre l'1% dei pazienti sono state l'infezione polmonare nell'1,3% dei pazienti, e altre infezioni nel 2,0% dei pazienti).

In IKEMA, le reazioni avverse più frequenti (≥ 20%) sono reazioni correlate all'infusione (45,8%), ipertensione (36,7%), diarrea (36,2%), infezione delle vie respiratorie superiori (36,2%), infezione polmonare (28,8%), stanchezza (28,2%), dispnea (27,7%), insonnia (23,7%), bronchite (22,6%) e dolore dorsale (22,0%). Nel 59,3% dei pazienti trattati con Isa-Kd si sono verificate reazioni avverse gravi. La reazione avversa grave più frequente è l'infezione polmonare (21,5%). L'interruzione permanente del trattamento a causa di reazioni avverse è stata segnalata nell'8,5% dei pazienti trattati con Isa-Kd. Reazioni avverse con esito letale durante il trattamento sono state segnalate nel 3,4% dei pazienti trattati con Isa-Kd (quelle che si sono manifestate in oltre l'1% dei pazienti sono state l'infezione polmonare e l'insufficienza cardiaca, che si sono presentate entrambe nell'1,1% dei pazienti).

In IMROZ, le reazioni avverse più frequenti (≥20%) sono diarrea (54,8%), neuropatia sensitiva periferica (54,4%), infezione polmonare (39,9%), cataratta (38,0%), stipsi (35,7%), stanchezza (34,6%), infezioni delle vie respiratorie superiori (34,2%), edema periferico (32,7%), neutropenia (30,0% come reazione avversa), reazione a infusione (23,6%), insonnia (22,4%), Covid-19 (22,4%), dolore dorsale (22,1%), bronchite (22,1%) e astenia (21,7%). Nel 70,7% dei pazienti trattati con Isa-VRd si sono verificate reazioni avverse gravi. La reazione avversa grave più frequente è stata l'infezione polmonare (29,7%, inclusa l'infezione polmonare da Covid-19). Reazioni avverse con esito fatale durante il trattamento (TEAE di grado 5) sono state segnalate nell'11% dei pazienti trattati con Isa-VRd, compresi i TEAE infettivi di grado 5 verificatisi nel 6,5% dei pazienti. L'interruzione permanente del trattamento a causa di reazioni avverse è stata segnalata nel 22,8% dei pazienti trattati con Isa-VRd.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono descritte utilizzando i criteri terminologici comuni di tossicità del National Cancer Institute (NCI), nonché i termini COSTART e MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000); molto raro (<1/10 000); frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Le reazioni avverse sono state segnalate negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1) e nella sorveglianza post marketing.

Tabella 4. Reazioni avverse segnalate in pazienti con mieloma multiplo trattati con isatuximab in associazione a pomalidomide e desametasone

Classificazione per sistemi e organi Termine preferito	Reazione avversa	Frequenza	Incidenza (N=244)	
			Qualsiasi grado	Grado ≥3
Infezioni ed infestazioni	Infezione polmonare [a b]	Molto comune	34,8%	27,9%
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Molto comune	40,2%	3,3%
	Bronchite	Molto comune	20,9%	3,7%
	Herpes zoster	Comune	2,5%	0,4%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)[c]	Cancro della cute	Comune	4,9%	1,6%
	Tumore solido (cancro non cutaneo)	Comune	2,9%	1,6%
	Neoplasia ematologica	Non comune	0,4%	0,4%
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia	Molto comune	52,5%	51,6%
	Trombocitopenia	Molto comune	12,7%	11,9%
	Neutropenia febbrile	Comune	7,4%	7,4%
	Anemia	Comune	6,1%	4,5%
	Linfopenia	Non nota	_____	_____
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica[d]	Non comune	0,3%	0,3%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Molto comune	11,5%	1,2%
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale	Comune	5,7%	2,5%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Molto comune	25,8%	5,7%
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	34,0%	2,5%
	Nausea	Molto comune	22,1%	0%
	Vomito	Molto comune	14,8%	0,8%
Esami diagnostici	Peso diminuito	Comune	4,9%	0%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazioni correlate all'infusione[b]	Molto comune	39,3%	2,0%

[a] Il termine infezione polmonare è un raggruppamento dei seguenti termini: polmonite atipica, aspergillosi broncopolmonare, polmonite, polmonite da Haemophilus, polmonite influenzale, polmonite pneumococcica,

polmonite streptococcica, polmonite virale, polmonite batterica, infezione da Haemophilus, infezione ai polmoni, polmonite micotica e polmonite da Pneumocystis jirovecii.

[b] Vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate"

[c] Basato sulle seconde neoplasie primitive segnalate durante il periodo di trattamento dello studio e durante il periodo post-trattamento.

[d] Basato su reazioni avverse post marketing.

Tabella 5[a]: Reazioni avverse segnalate in pazienti con mieloma multiplo trattati con isatuximab in associazione con carfilzomib e desametasone

Classificazione per sistemi e organi Termine preferito	Reazione avversa	Frequenza	Incidenza (N = 177)	
			Qualsiasi grado	Grado ≥3
Infezioni ed infestazioni	Infezione polmonare[b c]	Molto comune	28,8%	20,9
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Molto comune	36,2%	3,4%
	Bronchite	Molto comune	22,6%	2,3%
	Herpes zoster	Comune	2,3%	0,6%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	Cancro della cute	Comune	7,3%	1,7%
	Tumori solidi (cancro non cutaneo)	Comune	4,0 %	3,4%
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Comune	5,1%	4,5%
	Neutropenia	Comune	4,5%	4,0%
	Trombocitopenia	Comune	2,8%	2,3%
	Linfopenia	Non nota	_____	_____
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica[e]	Non comune	0,3%	0,3%
Patologie vascolari	Ipertensione	Molto comune	36,7%	20,3%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Molto comune	27,7%	5,1%
	Tosse	Molto comune	19,8%	0%
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	36,2%	2,8%
	Vomito	Molto comune	15,3%	1,1%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Molto comune	28,2%	3,4%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazioni correlate all'infusione[c]	Molto comune	45,8%	0,6%

[a] Data limite di raccolta 7 febbraio 2020. Tempo mediano di follow-up=20,73 mesi.

[b] Il termine infezione polmonare è un raggruppamento dei seguenti termini: polmonite atipica, polmonite da pneumocystis jirovecii, polmonite, polmonite influenzale, polmonite da Legionella, polmonite streptococcica, polmonite virale e sepsi di origine polmonare.
[c] Vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate"
[d] Data limite 7 febbraio 2023. Tempo mediano di follow-up=56,61 mesi. Basato sui secondi tumori maligni primari segnalati durante il periodo di trattamento in studio e durante il periodo post-trattamento.
[e] Basato sulle reazioni avverse post marketing.

Table 6: Reazioni avverse segnalate in pazienti con mieloma multiplo trattati con isatuximab in associazione con bortezomib, lenalidomide e desametasone

Classificazione per sistemi e organi Termine preferito	**Reazione avversa**	**Frequenza**	**Incidenza (N=336)**	
			Qualsiasi grado	**Grado ≥3**
Infezioni ed infestazioni	Infezione polmonare[a]	Molto comune	34,2%	24,1%
	Bronchite	Molto comune	22,6%	3,0%
	Covid-19	Molto comune	19,9%	1,2%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	Cancro della cute	Comune	8,0%	2,7%
	Tumori solidi (cancro non cutaneo)	Comune	5,7%	3,6%
	Malignità ematologica	Non comune	0,9%	0,3%
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia	Molto comune	28,0%	27,1%
	Trombocitopenia	Molto comune	13,4%	10,7%
	Anemia	Comune	6,3%	2,7%
	Linfopenia	Non nota	———	———
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Non comune	0,3%	0,3%
Patologie dell'occhio	Cataratta	Molto comune	36,0%	13,1%
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	56,8%	8,3%
	Vomito	Comune	9,5%	0,3%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Molto comune	32,7%	6,5%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazioni correlate all'infusione	Molto comune	27,4%	0,6%

[a] Il termine infezione polmonare comprende i seguenti termini: polmonite atipica, aspergillosi broncopolmonare, infezione polmonare da Covid-19, polmonite da Pneumocystis jirovecii, polmonite, polmonite batterica, polmonite da Haemophilus, polmonite influenzale, polmonite da Klebsiella, polmonite da Legionella, polmonite pneumococcica, polmonite da Pseudomonas, polmonite da virus respiratorio sinciziale, polmonite virale, sepsi del polmone e Tubercolosi.
MEDRA 26.0

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'infusione

Nello studio ICARIA-MM, sono state segnalate reazioni correlate all'infusione in 58 pazienti (38,2%) trattati con SARCLISA. Tutti i pazienti che hanno manifestato reazioni correlate all'infusione le hanno manifestate durante la prima infusione di SARCLISA; 3 pazienti (2,0%) hanno avuto reazioni correlate all'infusione anche alla loro seconda infusione e 2 pazienti (1,3%) alla quarta. Sono state segnalate reazioni correlate all'infusione di grado 1 nel 3,9% dei pazienti, di grado 2 nel 31,6%, di grado 3 nell'1,3% e di grado 4 nell'1,3%. Tutte le reazioni correlate all'infusione sono state reversibili e si sono risolte il giorno stesso nel 98% delle infusioni. I segni e i sintomi delle reazioni correlate all'infusione di grado 3 o 4 includevano dispnea, ipertensione e broncospasmo.
L'incidenza delle interruzioni dell'infusione dovute alle reazioni correlate all'infusione è stata del 28,9%. Il tempo mediano all'interruzione dell'infusione è stato di 55 minuti.
Sono state segnalate interruzioni del trattamento dovute a reazioni correlate all'infusione nel 2,6% dei pazienti nel gruppo di trattamento con Isa-Pd.
Nello studio IKEMA sono state segnalate reazioni da infusione in 81 pazienti (45,8%) trattati con Isa-Kd. Sono state segnalate reazioni da infusione di grado 1 nel 13,6% dei pazienti trattati con Isa-Kd, di grado 2 nel 31,6% e di grado 3 nello 0,6%. Tutti i casi di reazione all'infusione nei pazienti Isa-Kd sono regrediti e si sono risolti nello stesso giorno nel 73,8% dei casi e in oltre 2 giorni nel 2,5% dei casi. I segni e i sintomi delle reazioni da infusione di grado 3 includevano dispnea e ipertensione. La percentuale di pazienti con interruzioni di infusione di isatuximab dovute a reazioni da infusione è stata del 29,9%. Il tempo mediano all'interruzione dell'infusione è stato di 63 minuti. A causa di reazioni da infusione, isatuximab è stato interrotto nello 0,6% dei pazienti.
Nello studio IMROZ sono state segnalate reazioni da infusione in 63 pazienti (24,0%) trattati con Isa-VRd. Sono state segnalate reazioni da infusione di grado 1 nell'1,9%, di grado 2 nel 21,3%, di grado 3 nello 0,4% e di grado 4 nello 0,4% dei pazienti trattati con Isa-VRd. Le reazioni correlate all'infusione sono iniziate il giorno dell'infusione in tutti i pazienti, per lo più durante la prima infusione di SARCLISA, e si sono risolte lo stesso giorno nel 97,3% dei pazienti. Tutte le reazioni correlate all'infusione si sono risolte. I segni e i sintomi delle reazioni correlate all'infusione di grado 3 o 4 comprendevano ipertensione, broncospasmo e ipossia. La percentuale di pazienti con interruzioni di infusione di isatuximab dovute a reazioni da infusione è stata del 20,9%. Il tempo mediano all'interruzione dell'infusione è stato di 66,0 minuti. A causa di reazioni da infusione, isatuximab è stato interrotto definitivamente nello 0,8% dei pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Infezioni
Nello studio ICARIA-MM, l'incidenza delle infezioni di grado 3 o superiore è stata del 42,8%. L'infezione polmonare è stata l'infezione severa più comunemente segnalata; il grado 3 è stato segnalato nel 21,7% dei pazienti del gruppo di trattamento con Isa-Pd rispetto al 16,1% del gruppo di trattamento con Pd, mentre il grado 4 è stato segnalato nel 3,3% dei pazienti nel gruppo di trattamento con Isa-Pd rispetto al 2,7% del gruppo di trattamento con Pd. Sono state segnalate interruzioni del trattamento dovute a infezione nel 2,6% dei pazienti nel gruppo di trattamento con Isa-Pd rispetto al 5,4% del gruppo di trattamento con Pd. Sono state segnalate infezioni fatali nel 3,3% dei pazienti nel gruppo di trattamento con Isa-Pd e nel 4,0% di quelli nel gruppo di trattamento con Pd. In IKEMA, l'incidenza delle infezioni di grado 3 o superiore è stata del 38,4%. L'infezione polmonare è stata l'infezione grave più comunemente segnalata, di Grado 3 nel 15,8% dei pazienti del gruppo Isa-Kd rispetto al 10,7% di pazienti del gruppo Kd e di Grado 4 nel 3,4% dei pazienti del gruppo Isa-Kd rispetto al 2,5% di pazienti del gruppo Kd. Il trattamento è stato interrotto a causa di infezione, nel 2,8% dei pazienti del gruppo Isa-Kd rispetto al 4,9% di pazienti del gruppo Kd. Sono state segnalate infezioni fatali nel 2,3% dei pazienti del gruppo Isa-Kd e nello 0,8% di pazienti del gruppo Kd. Nello studio IMROZ l'incidenza delle infezioni di grado 3 o superiore è stata del 44,9% nel gruppo di trattamento con Isa-VRd e 38,1% nel gruppo di trattamento con VRd. L'infezione polmonare è stata l'infezione severa più comunemente segnalata; il grado 3 è stato segnalato nel 25,1% dei pazienti del gruppo di trattamento con Isa-VRd rispetto al 15,5% del gruppo di trattamento con VRd, il grado 4 nel 2,3% dei pazienti del gruppo di trattamento con Isa-VRd rispetto al 3,9% dei pazienti del gruppo di trattamento con VRd. L'infezione

polmonare di grado 5, sulla base del termine preferito, si è verificata nell'1,5% dei pazienti del gruppo di trattamento con Isa-VRd rispetto all'1,1% dei pazienti del gruppo di trattamento con VRd. L'interruzione definitiva del trattamento a causa di infezioni è stata segnalata nell'8,4% dei pazienti del gruppo di trattamento con Isa-VRd rispetto al 9,4% del gruppo di trattamento con VRd. Sono state segnalate infezioni fatali nel 6,5% dei pazienti del gruppo di trattamento con Isa-VRd e nel 4,4% del gruppo di trattamento con VRd (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici sul mieloma multiplo recidivato e refrattario, herpes zoster è stato riportato nel 2,0% dei pazienti. In ICARIA-MM, l'incidenza di herpes zoster era del 4,6% nel gruppo Isa-Pd rispetto allo 0,7% nel gruppo Pd e in IKEMA l'incidenza era del 2,3% nel gruppo Isa-Kd rispetto all'1,6% nel gruppo Kd. Negli studi clinici sul mieloma multiplo di nuova diagnosi, l'herpes zoster è stato segnalato nel 3,3% dei pazienti. Nello studio IMROZ, l'incidenza di herpes zoster è stata del 5,7% nel gruppo di trattamento con Isa-VRd rispetto al 5,5% nel gruppo di trattamento con VRd.

Insufficienza cardiaca
In IKEMA, l'insufficienza cardiaca (tra cui insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiaca acuta, insufficienza cardiaca cronica, insufficienza ventricolare sinistra ed edema polmonare) è stata segnalata nel 7,3% dei pazienti del gruppo Isa-Kd (4,0% di grado ≥ 3) e nel 6,6% di pazienti del gruppo Kd (4,1% di grado ≥ 3). È stata osservata un'insufficienza cardiaca grave nel 4,0% dei pazienti del gruppo Isa-Kd e nel 3,3% di pazienti del gruppo Kd. L'insufficienza cardiaca con esito letale durante il trattamento è stata segnalata nell'1,1% dei pazienti del gruppo Isa-Kd e non è stata segnalata nel gruppo Kd (vedere le attuali informazioni prescrittive di carfilzomib).

Valori ematologici di laboratorio

Tabella 7: Anomalie ematologiche di laboratorio in pazienti che assumono isatuximab in associazione a pomalidomide e desametasone rispetto a pomalidomide e desametasone (ICARIA-MM)

Parametro di laboratorio	SARCLISA + pomalidomide + desametasone n (%) (N=152)			Pomalidomide + desametasone n (%) (N=147)		
	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4
Anemia	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenia	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Linfopenia	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombocitopenia	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Il denominatore utilizzato per il calcolo percentuale è il numero di pazienti con almeno 1 valutazione delle analisi di laboratorio durante il periodo di osservazione considerato.

Tabella 8: Anomalie ematologiche di laboratorio in pazienti che ricevono isatuximab in associazione con carfilzomib e desametasone rispetto a carfilzomib e desametasone (studio IKEMA)

Parametro di laboratorio	SARCLISA + Carfilzomib + Desametasone % (N = 177)			Carfilzomib + Desametasone % (N = 122)		
	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4
Anemia	99,4	22,0	0	99,2	19,7	0
Neutropenia	54,8	17,5	1,7	43,4	6,6	0,8
Linfopenia	94,4	52,0	16,9	95,1	43,4	13,9

Parametro di laboratorio	SARCLISA + Carfilzomib + Desametasone % (N = 177)			Carfilzomib + Desametasone % (N = 122)		
	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4
Trombocitopenia	94,4	18,6	11,3	87,7	15,6	8,2

Il denominatore utilizzato per il calcolo percentuale è il numero di pazienti con almeno 1 valutazione delle analisi di laboratorio durante il periodo di osservazione considerato.

Tabella 9: Anomalie ematologiche di laboratorio in pazienti che ricevono isatuximab in associazione con bortezomib, lenalidomide e desametasone rispetto a bortezomib, lenalidomide e desametasone (studi IMROZ e TCD13983)

Parametro di laboratorio	SARCLISA + Bortezomib + Lenalidomide + Desametasone (N=336)			Bortezomib + Lenalidomide + Desametasone (N=181)		
	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4	Tutti i gradi	Grado 3	Grado 4
Anemia	99,1%	15,8%	0%	97,8%	16,0%	0%
Linfopenia	96,1%	45,5%	18,5%	92,3%	37,6%	15,5%
Trombocitopenia	94,6%	16,7%	14,6%	84,5%	19,3%	8,3%
Neutropenia	86,9%	35,4%	17,3%	80,1%	28,2%	8,8%

Il denominatore utilizzato per il calcolo percentuale è il numero di pazienti con almeno 1 valutazione delle analisi di laboratorio durante il periodo di osservazione considerato.
CTCAE versione: 4,03.

Pazienti anziani
Sul numero totale di pazienti che hanno partecipato agli studi clinici di SARCLISA, il 42,7% (763 pazienti) aveva meno di 65 anni, il 43,2% (772 pazienti) aveva tra 65 e 74 anni e il 14,1% (252 pazienti) aveva età pari o superiore a 75 anni. Sono state osservate differenze nella sicurezza tra i gruppi di pazienti di età più anziani e quelli più giovani. I TEAE di grado >3 sono stati segnalati nel 64,6% dei pazienti di età inferiore a 65 anni, nel 79,7% dei pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni e nel 76,2% dei pazienti di età pari o superiore a 75 anni; i TEAE di grado 5 sono stati segnalati nel 5,5% dei pazienti di età inferiore a 65 anni, nel 7,5% dei pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni e nel 12,3% dei pazienti di età pari o superiore a 75 anni. I TEAE gravi sono stati segnalati nel 46,7% dei pazienti con meno di 65 anni, nel 58,8% dei pazienti con età compresa tra 65 e 74 anni e nel 60,7% dei pazienti con età pari o superiore a 75 anni. I TEAE che hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento sono stati riportati nel 6% dei pazienti con meno di 65 anni, nel 14% dei pazienti con età compresa tra 65 e 74 anni e nel 15,5% dei pazienti con età pari o superiore a 75 anni.
Nello studio IMROZ, non sono stati segnalati TEAE di grado 5 nei pazienti con meno di 65 anni, mentre sono stati segnalati nel 10,7% dei pazienti con età compresa tra 65 e 74 anni e nel 13,2% dei pazienti con età pari o superiore a 75 anni.

Immunogenicità
In 9 studi clinici sul mieloma multiplo recidivato o refrattario (RRMM) con isatuximab in monoterapia e terapie di associazione, compreso ICARIA-MM e IKEMA (N=1023), l'incidenza degli anticorpi anti-farmaco (ADA) emersi durante il trattamento è stata <2%. Non è stato osservato alcun effetto degli ADA sulla farmacocinetica, sulla sicurezza o sull'efficacia di isatuximab. In 3 studi clinici sul mieloma multiplo di nuova diagnosi (NDMM) con isatuximab in terapia combinata con bortezomib, lenalidomide e desametasone, tra cui lo studio IMROZ, l'incidenza di ADA variava dall'8,7% al 21,6%. Nello studio IMROZ, dei 263 pazienti con NDMM trattati con isatuximab in associazione con bortezomib, lenalidomide e desametasone, 253 erano valutabili per la presenza di ADA, 22 pazienti (8,7%) sono risultati positivi agli ADA emersi durante il trattamento, con 21 pazienti considerati con una risposta ADA transitoria e 1 con una risposta ADA indeterminata. Tra questi 22 pazienti positivi agli ADA, 13

presentavano anticorpi neutralizzanti (incidenza di anticorpi neutralizzanti: 5,1%). Nello studio IMROZ è stata osservata una tendenza a una minore esposizione nei pazienti ADA-positivi. Nei pazienti con stato ADA-positivo a isatuximab non è stato osservato un impatto significativo degli ADA sull'efficacia di isatuximab. Non è possibile trarre conclusioni sulla sicurezza a causa del piccolo sottogruppo di pazienti ADA-positivi.

Popolazione pediatrica
In uno studio di fase 2 a braccio singolo condotto su 67 pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta recidivata o refrattaria o leucemia mieloide acuta, tutti valutabili per la sicurezza, sono stati riportati TEAE di grado ≥3 nel 79,1% dei pazienti. I TEAE di grado ≥3 più comuni, che si sono verificati in più del 10% dei pazienti, hanno incluso neutropenia febbrile (41,8%), shock settico (11,9%) e stomatite (10,4%). L'aggiunta di SARCLISA alle chemioterapie standard non ha modificato il profilo di sicurezza atteso osservato con le chemioterapie standard in questa popolazione pediatrica ed è coerente con il profilo di sicurezza di isatuximab per gli adulti con mieloma multiplo negli studi ICARIA e IKEMA (vedere paragrafo 4.2)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi
Non vi è stata esperienza di sovradosaggio di isatuximab negli studi clinici. Negli studi clinici sono state somministrate dosi di isatuximab per via endovenosa fino a 20 mg/kg.

Gestione
Non esiste un antidoto specifico noto per il sovradosaggio di SARCLISA. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio per rilevare l'insorgenza di segni o sintomi di reazioni avverse e devono essere prese immediatamente tutte le misure adeguate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01FC02.

Meccanismo d'azione
Isatuximab è un anticorpo monoclonale derivato da IgG1 che si lega a uno specifico epitopo extracellulare del recettore CD38. CD38 è una glicoproteina transmembrana altamente espressa sulle cellule del mieloma multiplo.

In vitro, isatuximab agisce attraverso meccanismi IgG Fc-dipendenti, tra cui citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC), fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (ADCP) e citotossicità complemento-dipendente (CDC). Inoltre, isatuximab può anche innescare la morte della cellula tumorale mediante induzione dell'apoptosi attraverso un meccanismo Fc-indipendente.

In vitro, isatuximab blocca l'attività enzimatica di CD38 che catalizza la sintesi e l'idrolisi dell'ADP-ribosio ciclico (cADPR), un agente mobilizzante del calcio. Isatuximab inibisce la produzione di cADPR a partire dal nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) extracellulare nelle cellule di mieloma multiplo.

In vitro isatuximab può attivare le cellule NK in assenza di cellule tumorali bersaglio CD38-positive.

In vivo è stata osservata una diminuzione delle conte assolute totali delle cellule NK $CD16^+$ e $CD56^+$, dei linfociti B $CD19^+$, dei linfociti T $CD4^+$ e T_{REG} ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD25^+$, $CD127^-$) nel sangue periferico dei pazienti trattati con isatuximab in monoterapia.

Nei pazienti con mieloma multiplo, SARCLISA in monoterapia ha indotto l'espansione clonale del repertorio dei recettori dei linfociti T, il che indica una risposta immunitaria adattativa.

L'associazione di isatuximab e pomalidomide *in vitro* intensifica la lisi cellulare delle cellule di mieloma multiplo che esprimono CD38 mediante cellule effettrici (ADCC) e mediante uccisione diretta delle cellule tumorali, rispetto all'azione indotta da isatuximab da solo. Gli esperimenti *in vivo* su animali mediante un modello di xenotrapianto di mieloma multiplo umano hanno dimostrato che l'associazione di isatuximab e pomalidomide determina un miglioramento dell'attività antitumorale rispetto all'attività dimostrata da isatuximab o pomalidomide come agenti singoli.

Efficacia e sicurezza clinica

Mieloma multiplo recidivato e/o refrattario

ICARIA-MM (EFC14335)

L'efficacia e la sicurezza di SARCLISA in associazione a pomalidomide e desametasone sono state valutate nello studio ICARIA-MM (EFC14335), uno studio di fase III multicentrico, multinazionale, randomizzato, in aperto, a 2 bracci, condotto su pazienti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario. I pazienti avevano ricevuto almeno due precedenti terapie, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma con progressione di malattia durante o entro 60 giorni dalla fine della terapia precedente. Sono stati esclusi i pazienti con malattia refrattaria primaria.

Sono stati randomizzati 307 pazienti in un rapporto 1:1 a ricevere SARCLISA in associazione a pomalidomide e desametasone (Isa-Pd, 154 pazienti) o pomalidomide e desametasone (Pd, 153 pazienti). Il trattamento è stato somministrato in entrambi i gruppi in cicli di 28 giorni fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. SARCLISA 10 mg/kg è stato somministrato come infusione endovenosa settimanalmente durante il primo ciclo e ogni due settimane successivamente. Pomalidomide 4 mg è stata assunta per via orale una volta al giorno dal giorno 1 al giorno 21 di ogni ciclo di 28 giorni. Desametasone (via orale/endovenosa) 40 mg (20 mg per i pazienti di età ≥75 anni) è stato somministrato nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo di 28 giorni.

In generale, le caratteristiche demografiche e di patologia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento, con alcuni sbilanciamenti minori. L'età mediana dei pazienti era di 67 anni (intervallo 36-86), il 19,9% dei pazienti aveva un'età ≥75 anni. Il PS ECOG era 0 nel 35,7% dei pazienti nel braccio isatuximab e nel 45,1% di quelli nel braccio di confronto, 1 nel 53,9% dei pazienti nel braccio isatuximab e nel 44,4% di quelli nel braccio di confronto e 2 nel 10,4% dei pazienti nel braccio isatuximab e nel 10,5% di quelli nel braccio di confronto; il 10,4% dei pazienti nel braccio isatuximab rispetto al 10,5% nel braccio di confronto è stato ammesso allo studio con un'anamnesi di BPCO o asma e il 38,6% dei pazienti con danno renale (clearance della creatinina <60 mL/min/1,73 m²) contro il 33,3% è stato incluso rispettivamente nel braccio isatuximab rispetto al braccio di confronto. Lo stadio ISS (*International Staging System*) all'ingresso nello studio era I nel 37,5% (41,6% nel braccio isatuximab e 33,3% nel braccio di confronto) dei pazienti, II nel 35,5% dei pazienti (34,4% nel braccio isatuximab e 36,6% nel braccio di confronto) e III nel 25,1% dei pazienti (22,1% nel braccio isatuximab e 28,1% nel braccio di confronto). Complessivamente, il 19,5% dei pazienti (15,6% nel braccio isatuximab e 23,5% nel braccio di confronto) aveva anomalie cromosomiche ad alto rischio all'ingresso nello studio; del(17p), t(4;14) e t(14;16) erano presenti rispettivamente nel 12,1% dei pazienti (9,1% nel braccio isatuximab e 15,0% nel braccio di confronto), nell'8,5% dei pazienti (7,8% nel braccio isatuximab e 9,2% nel braccio di confronto) e nell'1,6% dei pazienti (0,6% nel braccio isatuximab e 2,6% nel braccio di confronto).

Il numero mediano di linee di terapia precedenti è stato pari a 3 (intervallo 2-11). Tutti i pazienti avevano ricevuto in precedenza un inibitore del proteasoma, tutti i pazienti avevano ricevuto in

precedenza lenalidomide mentre il 56,4% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza un trapianto di cellule staminali. La maggior parte dei pazienti (92,5%) era refrattaria a lenalidomide, il 75,9% a un inibitore del proteasoma e il 72,6% sia a un immunomodulatore che a un inibitore del proteasoma, mentre il 59% dei pazienti era refrattario a lenalidomide all'ultima linea di terapia.

La durata mediana del trattamento è stata di 41,0 settimane per il gruppo di trattamento con Isa-Pd rispetto a 24,0 settimane per il gruppo di trattamento con Pd.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) era l'endpoint primario di efficacia dello studio ICARIA-MM. Il miglioramento della PFS era consistito in una riduzione del 40,4% del rischio di progressione di malattia o morte nei pazienti trattati con il regime contenente Isa-Pd.

I risultati di efficacia sono presentati nella tabella 10 e le curve di Kaplan-Meier per la PFS e la OS sono riportate nelle Figure 1 e 2.

Tabella 10: Efficacia di SARCLISA in associazione a pomalidomide e desametasone rispetto a pomalidomide e desametasone nel trattamento del mieloma multiplo (analisi intent-to-treat)

Endpoint	**SARCLISA + pomalidomide + desametasone N= 154**	**Pomalidomide + desametasone N= 153**
Sopravvivenza libera da progressione[a b]		
Mediana (mesi) [IC al 95%]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Rapporto di rischio[c] [IC al 95%]	0,596 [0,436-0,814]	
Valore p (log rank test stratificato)[c]	0,0010	
Tasso di risposta complessiva[d] Responder (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [IC al 95%][e]	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Odds ratio vs. confronto [IC esatto al 95%]	2,795 [1,715-4,562]	
Valore p (Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)[c]	<0,0001	
Risposta completa stringente (sCR) + risposta completa (CR) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Risposta parziale molto buona (VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Risposta parziale (PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR o migliore n (%) [IC al 95%][e]	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Odds ratio vs. confronto [IC esatto al 95%]	5,026 [2,514-10,586]	

Endpoint	SARCLISA + pomalidomide + desametasone N= 154	Pomalidomide + desametasone N= 153
Valore p (Cochran-Mantel Haenszel stratificato)[c]	<0,0001	
Durata della risposta[f] * Mediana in mesi [IC al 95%][g]	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]

[a] I risultati della PFS sono stati valutati da un comitato di risposta indipendente (IRC) in base ai dati del laboratorio centralizzato relativamente alla proteina M e alla revisione radiologica centralizzata, utilizzando i criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG).
[b] I pazienti in assenza di progressione di malattia o di decesso prima del cut-off dell'analisi dei dati o della data di inizio di un ulteriore trattamento anti-mieloma sono stati censorizzati alla data dell'ultima valutazione valida della malattia che non evidenziasse progressione di malattia e fosse stata eseguita prima dell'inizio di un ulteriore trattamento anti-mieloma (se presente) o della data di cut-off dell'analisi dei dati, a seconda di quale evento si fosse verificato prima.
[c] Stratificato per età (<75 anni verso ≥75 anni) e numero di linee di terapia precedenti (2 o 3 verso >3) in base all'IRT (*Item Response Theory*).
[d] sCR, CR, VGPR e PR sono stati valutati dall'IRC usando i criteri di risposta dell'IMWG.
[e] Stimato usando il metodo di Clopper-Pearson.
[f] La durata della risposta è stata determinata nei pazienti che hanno raggiunto una risposta di ≥PR (93 pazienti nel braccio isatuximab e 54 pazienti nel braccio di confronto). Stime di Kaplan-Meier della durata della risposta.
[g] L'IC per le stime di Kaplan-Meier viene calcolato con la trasformazione log-log della funzione di sopravvivenza e dei metodi di Brookmeyer e Crowley.
*Data limite di raccolta dei dati: 11 ottobre 2018. Tempo di follow-up mediano= 11,60 mesi. HR<1 è a favore del braccio di trattamento con Isa-Pd.
NR: non raggiunto

Nei pazienti con citogenetica ad alto rischio (valutazione del laboratorio centralizzato) la PFS mediana era di 7,49 (IC al 95%: da 2,628 a NC) nel gruppo con Isa-Pd e 3,745 (IC al 95%: da 2,793 a 7,885) nel gruppo con Pd (HR= 0,655; IC al 95%: da 0,334 a 1,283). I miglioramenti della PFS nel gruppo con Isa-Pd sono stati osservati anche nei pazienti di età ≥75 anni (HR= 0,479; IC al 95%: da 0,242 a 0,946), con ISS di stadio III al momento dell'ingresso nello studio (HR= 0,635; IC al 95%: da 0,363 a 1,110), con clearance della creatinina al basale <60 mL/min/1,73 m² (HR= 0,502; IC al 95%: da 0,297 a 0,847), con >3 linee precedenti di terapia (HR= 0,590; IC al 95%: da 0,356 a 0,977), in pazienti refrattari a precedente terapia con lenalidomide (HR= 0,593; IC al 95%: da 0,431 a 0,816) o inibitore del proteasoma (HR= 0,578; IC al 95%: da 0,405 a 0,824) e in pazienti refrattari alla lenalidomide nell'ultima linea di trattamento prima dell'ingresso nello studio (HR= 0,601; IC al 95%: da 0,436 a 0,828).
I dati disponibili sono insufficienti per trarre conclusioni sull'efficacia del trattamento con Isa-Pd nei pazienti precedentemente trattati con daratumumab (1 paziente nel braccio isatuximab e nessun paziente nel braccio di confronto).

Il tempo mediano alla prima risposta nei pazienti responsivi è stato di 35 giorni nel gruppo Isa-Pd contro i 58 giorni nel gruppo di trattamento con Pd. Ad un follow-up mediano di 52,44 mesi, la sopravvivenza globale mediana era di 24,57 mesi nel gruppo Isa-Pd e di 17,71 mesi nel gruppo di trattamento con Pd (HR=0,776; IC al 95%: 0,594-1,015).

Figura 1. Curve di Kaplan-Meier della PFS – popolazione ITT – ICARIA-MM (valutazione dell'IRC)

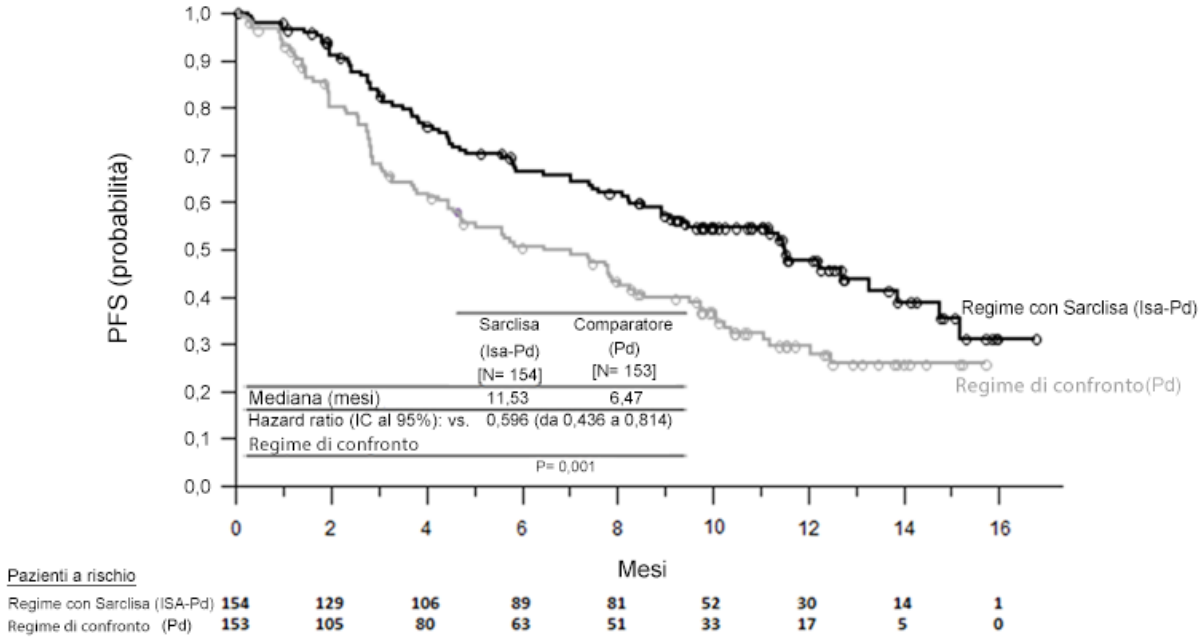
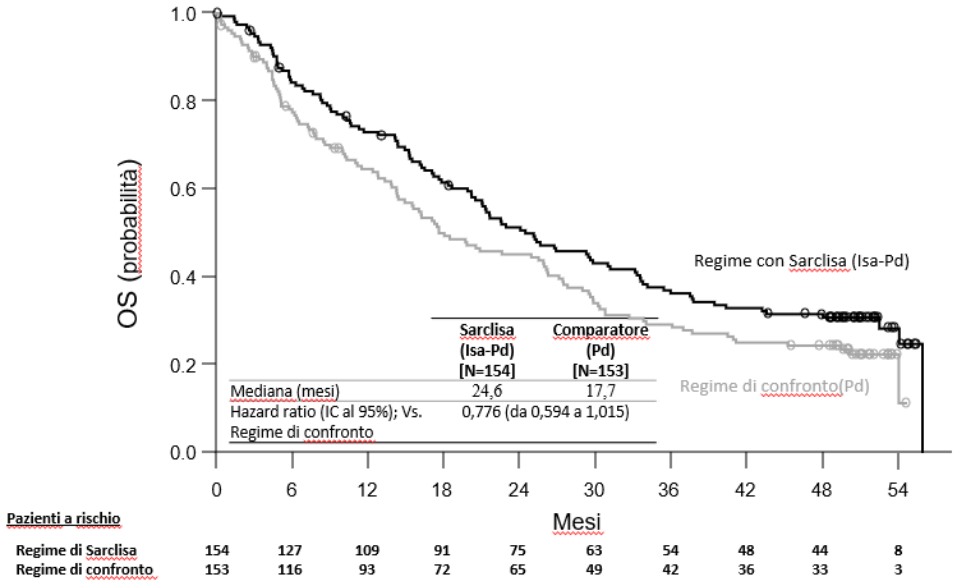


Figura 2. Curve di Kaplan-Meier della OS – popolazione ITT – ICARIA-MM



Data limite di raccolta dei dati = 07 febbraio 2023

Nello studio ICARIA-MM (EFC14335), per l'infusione di isatuximab è stato utilizzato un volume basato sul peso. Il metodo di infusione con volume fisso descritto nel paragrafo 4.2 è stato valutato

nello studio TCD14079 parte B e le simulazioni di farmacocinetica hanno confermato differenze minime nella farmacocinetica tra somministrazioni di volumi basati sul peso del paziente e di un volume fisso di 250 mL (vedere paragrafo 5.2). Nello studio TCD14079 parte B non ci sono stati nuovi segnali di sicurezza né differenze di efficacia e sicurezza rispetto a ICARIA-MM.

Studio IKEMA (EFC15246)

L'efficacia e la sicurezza di SARCLISA in associazione con carfilzomib e desametasone sono state valutate in IKEMA (EFC15246), uno studio di fase III multicentrico, multinazionale, randomizzato, in aperto, a 2 bracci su pazienti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario. I pazienti avevano ricevuto da una a tre terapie precedenti. Sono stati esclusi i pazienti con malattia refrattaria primaria, quelli precedentemente trattati con carfilzomib o i refrattari ad un precedente trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD38.
Un totale di 302 pazienti è stato randomizzato in un rapporto 3:2 a ricevere SARCLISA in associazione con carfilzomib e desametasone (Isa-Kd, 179 pazienti) o carfilzomib e desametasone (Kd, 123 pazienti). Il trattamento è stato somministrato in entrambi i gruppi in cicli di 28 giorni fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. SARCLISA 10 mg/kg è stato somministrato come infusione endovenosa settimanalmente nel primo ciclo e successivamente ogni due settimane. Carfilzomib è stato somministrato come infusione e.v. alla dose di 20 mg/m² nei giorni 1 e 2, e di 56 mg/m² nei giorni 8, 9, 15 e 16 del ciclo 1; e alla dose di 56 mg/m² nei giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16 dei cicli successivi di ciascun ciclo di 28 giorni. Desametasone, alla dose di 20 mg (e.v. nei giorni delle infusioni di isatuximab e/o carfilzomib e PO negli altri giorni), è stato somministrato nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 di ciascun ciclo di 28 giorni.

In generale, le caratteristiche demografiche e patologiche al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'età mediana dei pazienti era di 64 anni (intervallo 33-90), l'8,9% dei pazienti era di età ≥ 75 anni. Il PS ECOG-PS è risultato pari a 0 nel 53,1% dei pazienti del gruppo Isa-Kd e nel 59,3% di quelli del gruppo Kd, a 1 nel 40,8% di quelli del gruppo Isa-Kd e nel 36,6% di quelli del gruppo Kd, a 2 nel 5,6% di quelli del gruppo Isa-Kd e nel 4,1% di quelli del gruppo Kd e a 3 nello 0,6% di quelli del gruppo Isa-Kd e nello 0% di quelli del gruppo Kd. La percentuale di pazienti con compromissione renale (eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2) era del 24,0% nel gruppo Isa-Kd rispetto al 14,6% nel gruppo Kd. Al momento dell'ingresso nello studio, secondo il sistema di stadiazione internazionale (International Staging System, ISS) il 53,0% dei pazienti era di stadio I, il 31,1% di stadio II e il 15,2% di stadio III. Lo stadio secondo ISS rettificato (R-ISS) al momento dell'ingresso nello studio era di I nel 25,8% dei pazienti, di II nel 59,6% e di III nel 7,9%. Complessivamente, il 24,2% dei pazienti all'ingresso nello studio presentava anomalie cromosomiche ad alto rischio; la delezione del(17p) e le traslocazioni t(4;14) e t(14;16) erano presenti rispettivamente nell'11,3%, nel 13,9% e nel 2,0% dei pazienti. Inoltre, nel 42,1% dei pazienti era presente l'amplificazione 1q21.

Il numero mediano di linee di terapia precedenti era di 2 (intervallo 1-4), con il 44,4% dei pazienti che aveva ricevuto 1 linea di terapia precedente. Complessivamente, l'89,7% dei pazienti aveva precedentemente ricevuto inibitori del proteasoma, il 78,1% immunomodulatori (compreso un 43,4% che aveva ricevuto lenalidomide) e il 61,3% un trapianto di cellule staminali. Nel complesso, il 33,1% dei pazienti era risultato refrattario a precedenti inibitori del proteasoma, il 45,0% agli immunomodulatori (compreso un 32,8% refrattario alla lenalidomide) e il 20,5% era refrattario sia ad un inibitore del proteasoma che ad un immunomodulatore.

La durata mediana del trattamento è stata di 80,0 settimane per il gruppo Isa-Kd rispetto a 61,4 settimane per il gruppo Kd.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) era l'endpoint primario di efficacia dello studio IKEMA. Con un tempo di follow-up mediano di 20,73 mesi, l'analisi primaria della PFS ha mostrato un miglioramento della PFS statisticamente significativo con una riduzione del 46,9% del rischio di progressione della malattia o di morte nei pazienti trattati con Isa-Kd rispetto a quelli trattati con Kd.

I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 11 e le curve di Kaplan-Meier per la PFS e OS sono fornite nelle Figure 3 e 4:

Tabella 11: Efficacia di SARCLISA in associazione con carfilzomib e desametasone rispetto a carfilzomib e desametasone nel trattamento del mieloma multiplo (analisi intent-to-treat)

Endpoint	SARCLISA + carfilzomib + desametasone N = 179	Carfilzomib + desametasone N = 123
Sopravvivenza libera da progressione[a]		
Mediana (mesi)	NR	19,15
[IC al 95%]	[NR-NR]	[15,77-NR]
Rapporto di rischio[b] [IC al 99%]	0,531 [0,318-0,889]	
Valore p (log rank test stratificato)[b]	0,0013	
Tasso di risposta complessiva[c]		
Responder (sCR, CR, VGPR o PR) [IC al 95%][d]	86,6% [0,8071-0,9122]	82,9% [0,7509-0,8911]
Valore p (Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)[b]	0,3859	
Risposta completa (CR)	39,7%	27,6%
Risposta parziale molto buona (VGPR)	33,0%	28,5%
Risposta parziale (partial response, PR)	14,0%	26,8%
VGPR o migliore (sCR+CR+VGPR) [IC al 95%][d]	72,6% [0,6547-0,7901]	56,1% [0,4687-0,6503]
Valore p (Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)[b, e]	0,0021	
CR[f] [IC al 95%][d]	39,7% [0,3244-0,4723]	27,6% [0,1996-0,3643]
Tasso di negativizzazione della malattia minima residua[g] [IC al 95%][d]	29,6% [0,2303-0,3688]	13,0% [0,0762-0,2026]
Valore p (Cochran-Mantel Haenszel stratificato)[b, e]	0,0008	
Durata della risposta[h] ***** (PR o migliore)		
Mediana in mesi [IC al 95%][i]	NR [NR-NR]	NR [14,752-NR]
Rapporto di rischio[b] [IC al 95%]	0,425 [0,269-0,672]	

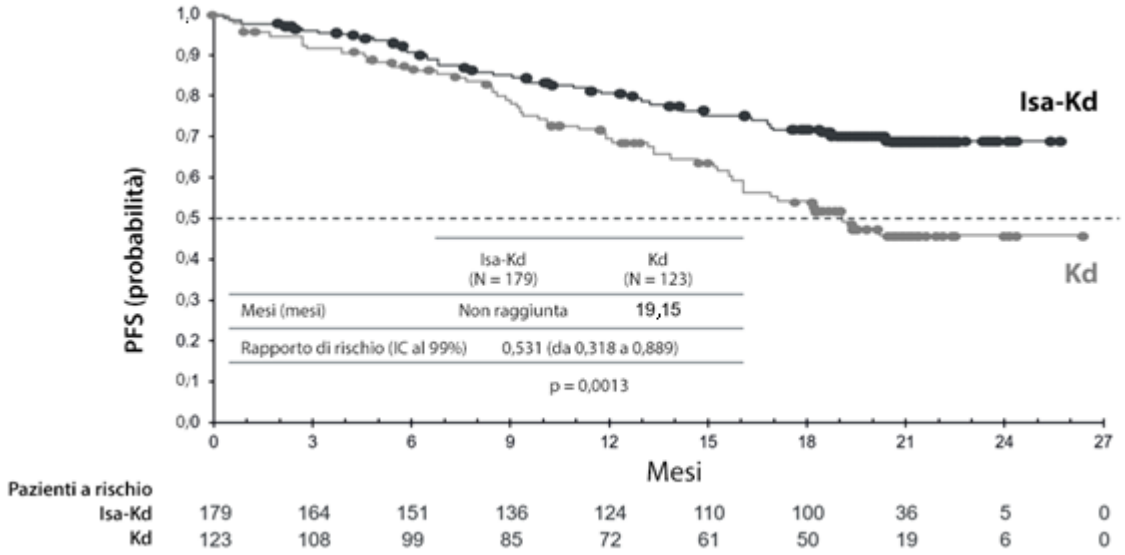
[a] I risultati della PFS sono stati valutati da un Comitato di Risposta Indipendente in base ai dati del laboratorio centrale relativi alla proteina M e alla revisione radiologica centrale utilizzando i criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG).
[b] Stratificato in base al numero di linee di terapia precedenti (1 rispetto a > 1) e R-ISS (I o II rispetto a III rispetto a non classificato) secondo l'IRT.
[c] sCR, CR, VGPR e PR sono state valutate dall'IRC usando i criteri di risposta dell'IMWG.
[d] Stima con il metodo di Clopper-Pearson.
[e] Valore p nominale.

[f] CR da esaminare con l'analisi finale.
[g] Sulla base di un livello di sensibilità di 10^{-5} mediante NGS nella popolazione ITT.
[h] Basata sui rispondenti nella popolazione ITT. Stime di Kaplan-Meier della durata della risposta.
[i] L'IC per le stime di Kaplan-Meier viene calcolato con la trasformazione log-log della funzione di sopravvivenza e con i metodi di Brookmeyer e Crowley.
* Data limite di raccolta dei dati: 7 febbraio 2020. Tempo di follow-up mediano = 20,73 mesi. Un HR < 1 favorisce il braccio Isa-Kd.
NR: non raggiunto.

Nel gruppo Isa-Kd sono stati osservati miglioramenti della PFS nei pazienti con citogenetica ad alto rischio (valutazione del laboratorio centrale, HR = 0,724; IC al 95%: da 0,361 a 1,451), con anomalia cromosomica di amplificazione 1q21 (HR = 0,569; IC al 95%: da 0,330 a 0,981), di età ≥ 65 anni (HR = 0.429; IC al 95%: da 0,248 a 0,742), con e-GFR (MDRD) al basale < 60 mL/min/1,73 m² (HR = 0,273; IC al 95%: da 0,113 a 0,660), con > 1 linea di terapia precedente (HR = 0,479; IC al 95%: da 0,294 a 0,778), con ISS stadio III all'ingresso nello studio (HR = 0,650; IC al 95%: da 0,295 a 1,434) e nei pazienti refrattari alla terapia precedente con lenalidomide (HR = 0,598; IC al 95%: da 0,339 a 1,055).
Nell'analisi di sensibilità senza censura per ulteriori terapie anti-mieloma, la PFS mediana non è stata raggiunta (NR) nel gruppo Isa-Kd rispetto a 19,0 mesi (IC al 95%: da 15,38 a NR) nel gruppo Kd (RR = 0,572; IC al 99%: da 0,354 a 0,925, p = 0,0025).
Non sono disponibili dati sufficienti per trarre conclusioni sull'efficacia di Isa-Kd nei pazienti precedentemente trattati con daratumumab (1 paziente nel braccio di isatuximab e nessun paziente nel braccio di confronto).

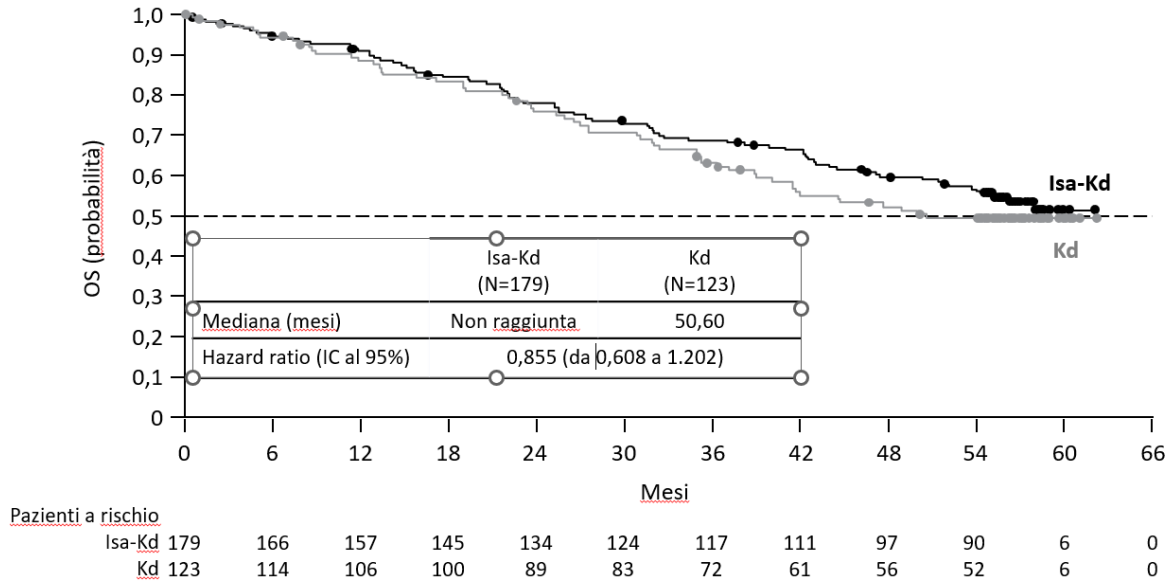
Il tempo mediano alla prima risposta è stato di 1,08 mesi nel gruppo Isa-Kd e di 1,12 mesi nel gruppo Kd. Il tempo mediano al successivo trattamento anti-mieloma è stato di 43,99 mesi nel gruppo Isa-Kd e di 25,00 mesi nel gruppo Kd ((HR=0,583; IC al 95%: da 0,429 a 0,792).

Figura 3 – Curve di Kaplan-Meier della PFS – Popolazione ITT – IKEMA (valutazione dell'IRC)



Data limite di raccolta dei dati: 7 febbraio 2020.

Figura 4 – Curve di Kaplan-Meier della OS – Popolazione ITT – IKEMA



Data limite di raccolta dei dati: 7 febbraio 2023

Tra i pazienti con e-GFR (MDRD) < 50 mL/min/1,73 m^2 al basale, è stata osservata una risposta renale completa (≥ 60 mL/min/1,73 m^2 a ≥ 1 valutazione post-basale) nel 52,0% (13/25) dei pazienti del gruppo Isa-Kd e nel 30,8% (4/13) di quelli del gruppo Kd. Una risposta renale completa sostenuta (≥ 60 giorni) si è manifestata nel 32,0% (8/25) dei pazienti del gruppo Isa-Kd e nel 7,7% (1/13) di quelli del gruppo Kd. È stata osservata una risposta renale minima (da ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73 m^2 a ≥ 1 valutazione post-basale) nel 100% dei 4 pazienti del gruppo Isa-Kd e nel 33,3% dei 3 pazienti del gruppo Kd che presentavano compromissione renale grave al basale (e-GFR [MDRD] da > 15 a < 30 ml/min/1,73 m^2).

A un tempo mediano di follow-up di 43,96 mesi, l'analisi finale della PFS ha mostrato una PFS mediana di 35,65 mesi per il gruppo Isa-Kd rispetto a 19,15 mesi per il gruppo Kd, con un rapporto di rischio di 0,576 (IC 95,4%: da 0,418 a 0,792). La risposta completa finale, determinata utilizzando un test IFE convalidato specifico per isatuximab (Sebia Hydrashift) (vedere paragrafo 4.5), è stata del 44,1% nel gruppo Isa-Kd rispetto al 28,5% nel gruppo Kd, con odds ratio 2,094 (IC 95%: da 1,259 a 3,482, descrittivo p=0,0021). Nel 26,3% dei pazienti nel gruppo Isa-Kd, sia la negatività MRD che la CR sono state soddisfatte rispetto al 12,2% nel gruppo Kd, con odds ratio 2,571 (IC 95%: da 1,354 a 4,882, p descrittivo=0,0015).
Ad un tempo di follow-up mediano di 56,61 mesi, la sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta nel gruppo Isa-Kd (IC al 95%: da 52,172 a NR) ed è stata di 50,60 mesi nel gruppo Kd (IC al 95%: da 38,932 a NR) (HR =0,855; IC al 95%: da 0,608 a 1,202).

Mieloma multiplo di nuova diagnosi

IMROZ (EFC12522)

L'efficacia e la sicurezza di SARCLISA in associazione con bortezomib, lenalidomide e desametasone sono state valutate in IMROZ (EFC12522), uno studio multicentrico, internazionale, randomizzato, in aperto, a due bracci, di fase III in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi (NDMM) non eleggibili al trapianto di cellule staminali. Sono stati esclusi i pazienti di età superiore a 80 anni e i pazienti con comorbidità che non consentono procedure di trapianto in pazienti con NDMM, in base

alla valutazione medica dello sperimentatore (ad esempio, malattia polmonare o cardiopatia coronarica).

Un totale di 446 pazienti è stato randomizzato in un rapporto 3:2 per ricevere SARCLISA in associazione con bortezomib, lenalidomide e desametasone (Isa-VRd, 265 pazienti) o bortezomib, lenalidomide e desametasone (VRd, 181 pazienti) somministrati in entrambi i gruppi durante 4 cicli di 42 giorni per il periodo di induzione. Dopo il completamento del ciclo 4, i pazienti sono entrati nel periodo di trattamento continuo a partire dal ciclo 5, con cicli di 28 giorni somministrati fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Durante il periodo di trattamento continuo, i pazienti del gruppo di trattamento con Isa-VRd hanno ricevuto SARCLISA in associazione con lenalidomide e desametasone (Isa-Rd), mentre i pazienti del gruppo VRd hanno ricevuto lenalidomide e desametasone (Rd).

Durante il periodo di induzione (cicli da 1 a 4, cicli di 42 giorni), SARCLISA 10 mg/kg è stato somministrato come infusione endovenosa nei giorni 1, 8, 15, 22 e 29 del primo ciclo e nei giorni 1, 15 e 29 dei cicli da 2 a 4. Bortezomib è stato somministrato per via sottocutanea alla dose di 1,3 mg/m² nei giorni 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32 di ciascun ciclo. Lenalidomide è stata somministrata per via orale alla dose di 25 mg/giorno dal giorno 1 al 14 e dal giorno 22 al 35 di ciascun ciclo. Desametasone (per via endovenosa nei giorni delle infusioni di isatuximab e per via orale negli altri giorni) 20 mg/giorno è stato somministrato nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 e 33 di ciascun ciclo e nei giorni 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 e 32 di ciascun ciclo per i pazienti di età ≥75 anni.

Durante il periodo di trattamento continuo (a partire dal ciclo 5, cicli di 28 giorni), SARCLISA 10 mg/kg è stato somministrato come infusione endovenosa il giorno 1 e 15 dal ciclo 5 al 17, e il giorno 1 dal ciclo 18. Lenalidomide è stata somministrata per via orale alla dose di 25 mg/giorno dal giorno 1 al 21 di ogni ciclo. Desametasone (per via endovenosa nei giorni di infusione di isatuximab e per via orale negli altri giorni) è stato somministrato alla dose di 20 mg/giorno nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ciascun ciclo.

Nel complesso, le caratteristiche demografiche e di malattia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'età mediana dei pazienti era di 72 anni (range 60-80), il 26% dei pazienti aveva ≥75 anni. L'ECOG Performance Status (PS) era 0 nel 46,4% dei pazienti del gruppo in trattamento con Isa-VRd e nel 43,6% del gruppo in trattamento con VRd, 1 nel 42,3% del gruppo in trattamento con Isa-VRd e nel 45,9% del gruppo in trattamento con VRd, 2 nel 10,9% del gruppo in trattamento con Isa-VRd e nel 10,5% del gruppo in trattamento con VRd, e 3 nello 0,4% del gruppo in trattamento con Isa-VRd e nello 0% del gruppo in trattamento con VRd. La percentuale di pazienti con compromissione renale (eGFR<60 mL/min/1,73m^2) è stata del 24,9% nel gruppo in trattamento con Isa-VRd rispetto al 34,3% nel gruppo in trattamento con VRd. Lo stadio del Revised International Staging System (R-ISS) all'inizio dello studio era I nel 24,9%, II nel 61,5% e III nel 10,2% dei pazienti. Complessivamente, il 15,1% dei pazienti presentava anomalie cromosomiche ad alto rischio all'inizio dello studio; del(17p), t(4;14) e t(14;16) erano presenti rispettivamente nel 5,7%, 7,9% e 1,9% dei pazienti. Inoltre, 1q21+ era presente nel 35,8% dei pazienti.

La durata mediana del trattamento è stata di 53,2 mesi per il gruppo in trattamento con Isa-VRd rispetto ai 31,3 mesi del gruppo in trattamento con VRd.

La sopravvivenza senza progressione della malattia (PFS) era l'endpoint primario di efficacia dello studio IMROZ. Con un tempo di follow-up mediano di 59,73 mesi, la seconda analisi ad interim pre-pianificata della PFS ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS che rappresenta una riduzione del 40,4% del rischio di progressione della malattia o di morte nei pazienti trattati con Isa-VRd rispetto ai pazienti trattati con VRd.

I risultati dell'efficacia sono presentati nella Tabella 12 e le curve di Kaplan-Meier per la PFS sono riportate nella Figura 5:

Tabella 12*: Efficacia di SARCLISA in associazione con bortezomib, lenalidomide e desametasone rispetto a bortezomib, lenalidomide, e desametasone nel trattamento del mieloma multiplo (analisi intent-to-treat)

Endpoint	SARCLISA + bortezomib + lenalidomide + desametasone N =265	Bortezomib + lenalidomide + desametasone N = 181
Sopravvivenza libera da progressione [a]		
Mediana (mesi)	NR	54.34
[IC al 95%]	[NR-NR]	[45,21-NR]
Rapporto di rischio [b] [IC al 98.5%]	0,596 [0,406-0,876]	
p-Value (log-rank test stratificato)[b]	0,0009	
CR o migliore (sCR and CR)	74,7%	64,1%
[IC al 95%][c]	[0,6904-0,7984]	[0,5664-0,7107]
p-Value (log-rank test stratificato)[b]	0,0160	
Negatività della Malattia Minima Residua[d] e CR	55,5%	40,9%
[IC al 95%][c]	[0,4927-0,6155]	[0,3365-0,4842]
p-Value (Cochran-Mantel Haenszel stratificato)[b]	0,0026	
Tasso di risposta complessiva[e]	91,3%	92,3%
Responder (sCR+CR+VGPR+PR)	[0,8726-0,9442]	[0,8736-0,9571]
[IC al 95%][c]		
Risposta completa stringente (sCR)	10,9%	5,5%
Risposta completa (CR)	63,8%	58,6%
Risposta parziale molto buona (VGPR)	14,3%	18,8%
Risposta parziale (PR)	2,3%	9,4%

[a] I risultati della PFS sono stati valutati da un Comitato di Risposta Indipendente in base ai dati del laboratorio centralizzato relativi alla proteina M e alla revisione radiologica centralizzata utilizzando i criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG).
[b] Stratificato in base all'età (<70 anni rispetto a ≥70 anni) e allo stadio (I o II rispetto a III o non classificato) del Revised International Staging System (R-ISS) secondo l'IRT.
[c] Stima con il metodo di Clopper-Pearson.
[d] Sulla base di un livello di sensibilità di 10^{-5} mediante NGS nella popolazione ITT.
[e] sCR, CR, VGPR e PR sono state valutate dall'IRC usando i criteri di risposta dell'IMWG. I risultati devono essere interpretati in modo descrittivo.
* Data di cut-off: 26 settembre 2023. Tempo di follow-up mediano = 59,73 mesi.
NR: non raggiunto.

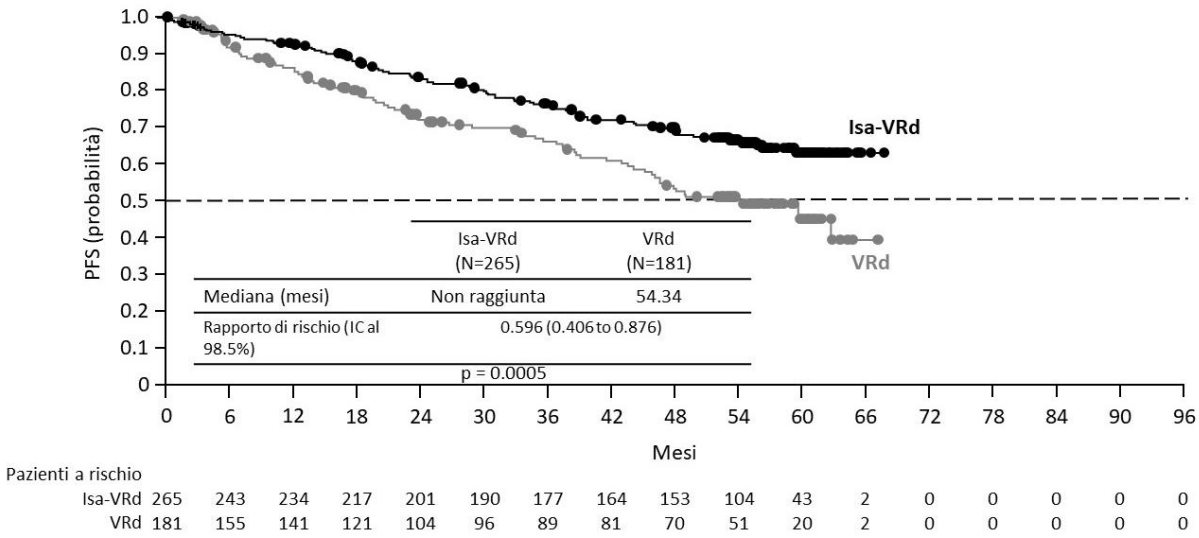
Il miglioramento della PFS nel gruppo in trattamento con Isa-VRd è stato confermato dalle analisi di sensibilità ed è stato osservato nella maggior parte dei sottogruppi di pazienti, compresi quelli con alterazione cromosomica 1q21+ (HR=0,407; IC al 95%: da 0,253 a 0,653), ≥70 anni (HR=0,671; IC al 95%: da 0,463 a 0,972), con al basale eGFR (MDRD) < 60 mL/min/1,73 m² (HR=0,63; IC al 95%: da 0,371 a 1,068), e con ECOG PS>1 (HR=0,606; IC al 95%: (da 0,246 a 1,493).

La negatività di MRD in NGS (soglia di sensibilità 10^{-5}) è stata raggiunta nel 58,1% dei pazienti nel gruppo di trattamento con Isa-VRd con un tempo mediano alla prima negativizzazione di MRD in NGS di 196,5 giorni (range: 87-1834). Nel gruppo in trattamento con VRd, la negatività di MRD in NGS (soglia di sensibilità 10^{-5}) è stata raggiunta nel 43,6% dei pazienti con un tempo mediano alla prima negativizzazione di MRD in NGS di 197,0 giorni (range: 107-1512).

Un tasso di MRD negatività in NGS sostenuto per almeno 12 mesi si è verificato nel 46,8% dei pazienti nel gruppo in trattamento con Isa-VRd e nel 24,3% nel gruppo in trattamento con VRd.

Il tempo mediano alla progressione non è stato raggiunto nel gruppo in trattamento con Isa-VRd ed è stato di 59,70 mesi (IC al 95%: da 48,164 a NR) nel gruppo in trattamento con VRd (HR=0,414; IC al 95%: da 0,286 a 0,598). La durata mediana della risposta non è stata raggiunta nel gruppo in trattamento con Isa-VRd ed è stata di 58,25 mesi (IC al 95%: da 44,583 a NR) nel gruppo in trattamento con VRd. Il tempo mediano alla prima risposta è stato di 1,51 mesi nel gruppo in trattamento con Isa-VRd e di 1,48 mesi nel gruppo in trattamento con VRd. Nel gruppo in trattamento con Isa-VRd, il 52,1% dei pazienti ha interrotto il trattamento dello studio, il 14,3% a causa della progressione della malattia. Nel gruppo in trattamento con VRd, il 75,7% dei pazienti ha interrotto il trattamento dello studio. Il 37% a causa della progressione della malattia. Il tempo mediano al successivo trattamento anti-mieloma non è stato raggiunto nel gruppo in trattamento con Isa-VRd ed è stato di 63,57 mesi nel gruppo in trattamento con VRd (HR=0,376; IC al 95%: 0,265-0,534). La sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta per nessuno dei due gruppi di trattamento. In base all'analisi descrittiva dei dati di sopravvivenza globale, il 26% dei pazienti nel gruppo in trattamento con Isa-VRd e il 32,6% dei pazienti nel gruppo in trattamento con VRd sono deceduti (HR=0,776; IC al 99,97%: 0,407-1,48).

Figura 5 – Curve di Kaplan-Meier della PFS – Popolazione ITT– IMROZ (valutazione dell'IRC)



Data cut-off: 26 settembre 2023

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con SARCLISA in uno o più dei sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dei tumori maligni del tessuto ematopoietico e linfoide. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

È stato condotto uno studio di fase 2, a braccio singolo, su 67 pazienti pediatrici in 3 coorti di malattia separate. Cinquantanove pazienti con leucemia linfoblastica acuta T recidivata o refrattaria (T-ALL, 11 pazienti), leucemia linfoblastica acuta B (B-ALL, 25 pazienti) e leucemia mieloide acuta (AML, 23 pazienti) erano valutabili per l'efficacia. Per i pazienti con T-ALL e B-ALL, il trattamento consisteva in un ciclo di induzione e uno di consolidamento. Per i pazienti con AML, il trattamento consisteva in un massimo di due cicli di induzione. L'età mediana era di 8 anni (range da 17 mesi a 17 anni). I pazienti sono stati trattati con SARCLISA in associazione con chemioterapie standard (ad esempio, antimetaboliti, antracicline e agenti alchilanti). All'analisi ad interim, il tasso di risposta completa (l'endpoint primario di efficacia, definito come risposta completa, CR, o risposta completa con recupero periferico incompleto, CRi), non ha raggiunto la soglia statistica pre-specificata nelle 3 coorti con il 52,0% dei pazienti B-ALL, il 45,5% dei pazienti T-ALL e il 60,9% dei pazienti AML che hanno raggiunto una risposta completa (CR+CRi). Lo studio è stato interrotto dopo l'analisi intermedia pre-specificata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di isatuximab è stata valutata in 476 pazienti con mieloma multiplo trattati con isatuximab per infusione endovenosa come agente singolo o in associazione a pomalidomide e desametasone, a dosi che andavano da 1 a 20 mg/kg, somministrate una volta alla settimana; oppure ogni 2 settimane; oppure ogni 2 settimane per 8 settimane seguite da somministrazioni ogni 4 settimane; oppure ogni settimana per 4 settimane seguite da somministrazioni ogni 2 settimane.

Isatuximab presenta una farmacocinetica non lineare con disposizione del farmaco mediata da target dovuta al suo legame con il recettore CD38.
L'esposizione a isatuximab (area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo nell'arco dell'intervallo di dosaggio - AUC) aumenta in modo più che proporzionale alla dose da 1 a 20 mg/kg quando somministrato ogni 2 settimane, mentre non si osserva alcuna deviazione dalla proporzionalità con la dose tra 5 e 20 mg/kg somministrato ogni settimana per 4 settimane e successivamente ogni 2 settimane. Ciò è dovuto all'elevato contributo della clearance non lineare target-mediata alla clearance totale per dosi inferiori a 5 mg/kg, che diventa trascurabile a dosi più elevate. Dopo la somministrazione di isatuximab 10 mg/kg ogni settimana per 4 settimane seguita dalla somministrazione ogni 2 settimane, il tempo mediano per raggiungere lo stato stazionario è stato di 18 settimane con un accumulo di 3,1 volte. In ICARIA-MM, studio clinico, condotto su pazienti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario trattati con isatuximab in associazione con pomalidomide e desametasone, i valori C_{max} e AUC medi previsti (CV%) di concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario erano rispettivamente di 351 µg/mL (36,0%) e 72 600 µg.h/mL (51,7%). Benché la variazione da un metodo di somministrazione del volume basato sul peso al metodo di infusione a volume fisso per l'infusione di isatuximab sia risultata in modifiche nel parametro t_{max}, la variazione ha avuto un impatto limitato sull'esposizione farmacocinetica, con valori simulati di C_{max} allo stato stazionario (283 µg/mL vs 284 µg/mL) e C_{trough} a 4 settimane (119 µg/mL vs 119 µg/mL) paragonabili per un paziente di peso mediano (76 kg). Anche per pazienti di altri gruppi di peso, C_{max} e C_{trough} erano paragonabili. Nello studio clinico IKEMA, condotta su pazienti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario trattati con isatuximab in associazione con carfilzomib e desametasone, la concentrazione plasmatica massima $_{Cmax}$ e l'AUC medie (CV%) previste allo stato stazionario sono risultate rispettivamente pari a 637 µg/mL (30,9%) e 152 000 µg.h/mL (37,8%). In IMROZ, studio clinico condotto su pazienti affetti da mieloma multiplo di nuova diagnosi trattati con isatuximab in associazione con bortezomib, lenalidomide e desametasone, la concentrazione plasmatica massima Cmax e l'$AUC_{2settimane}$ medie (CV%) previste allo stato stazionario sono state rispettivamente di 494 µg/mL (25,5%) e 119.000 µg.h/mL (31,8%). I parametri di esposizione erano consistenti negli studi IMROZ e TCD13983.
È stata osservata una tendenza verso una minore esposizione nei pazienti ADA-positivi nei pazienti NDMM dallo studio IMROZ, con un rapporto medio geometrico (ADA-positivi rispetto a ADA-negativi) di 0,82 e 0,70 per AUC cumulativa nelle prime 4 settimane di trattamento (AUC4W) e C_{max} a 4 settimane (CT4W), rispettivamente. Tuttavia, poiché la cinetica di ADA era transitoria con un tempo di insorgenza principalmente all'inizio del trattamento con isatuximab (vale a dire durante il primo

mese di trattamento con isatuximab), la CL lineare media allo stato stazionario tra pazienti ADA-positivi e ADA-negativi è rimasta comparabile.

La farmacocinetica di isatuximab e pomalidomide, o di isatuximab e carfilzomib, o di isatuximab e bortezomib e lenalidomide non è stata influenzata dalla loro cosomministrazione .

Distribuzione
Il volume totale stimato di distribuzione di isatuximab è di 8,75 L.

Metabolismo
In quanto proteina di grandi dimensioni, si prevede che isatuximab venga metabolizzato da processi di catabolismo proteolitico non saturabili.

Eliminazione
Isatuximab è eliminato da due processi paralleli, uno non lineare target-mediato predominante alle basse concentrazioni e uno lineare non specifico predominante alle concentrazioni più elevate. Nell'intervallo delle concentrazioni plasmatiche terapeutiche, il processo lineare è predominante e diminuisce nel tempo del 50% fino a un valore di stato stazionario di 9,55 mL/h (0,229 L/giorno). In questo caso l'emivita terminale è di 28 giorni.

Popolazioni specifiche

Età
Le analisi di farmacocinetica di popolazione su 476 pazienti di età compresa tra 36 e 85 anni hanno mostrato un'esposizione a isatuximab paragonabile nei pazienti di età <75 anni (n= 406) rispetto a quelli di ≥75 anni (n= 70).

Sesso
Le analisi di farmacocinetica di popolazione su 207 pazienti di sesso femminile (43,5%) e 269 di sesso maschile (56,5%) non hanno mostrato alcun effetto clinicamente significativo del sesso sulla farmacocinetica di isatuximab.

Etnia
Le analisi di farmacocinetica di popolazione su 377 pazienti caucasici (79%), 25 asiatici (5%), 18 neri (4%) e 33 di altra etnia (7%) non hanno mostrato alcun effetto clinicamente significativo dell'etnia sulla farmacocinetica di isatuximab.

Peso
Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione condotta utilizzando i dati provenienti da 476 pazienti, la clearance di isatuximab è aumentata parallelamente al peso corporeo, supportando il dosaggio in funzione del peso corporeo.

Compromissione epatica
Non sono stati condotti studi formali di isatuximab in pazienti con compromissione epatica. Dei 476 pazienti valutati nelle analisi di farmacocinetica di popolazione, 65 pazienti hanno presentato una compromissione epatica lieve [bilirubina totale da >1 a 1,5 volte il limite superiore della norma (ULN) o aspartato aminotransferasi (AST) >ULN] e 1 paziente ha presentato compromissione epatica moderata (bilirubina totale >1,5 a 3 volte ULN e qualsiasi AST). La compromissione epatica lieve non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di isatuximab. L'effetto della compromissione epatica moderata (bilirubina totale da >1,5 volte a 3 volte l'ULN e qualsiasi AST) e severa (bilirubina totale >3 volte ULN e qualsiasi AST) sulla farmacocinetica di isatuximab non è noto. Tuttavia, dato che isatuximab è un anticorpo monoclonale, non è previsto che venga eliminato tramite metabolismo mediato dagli enzimi epatici e, come tale, non si prevede che la variazione nella funzionalità epatica influisca sull'eliminazione di isatuximab (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale
Non sono stati condotti studi formali di isatuximab in pazienti con compromissione renale. Le analisi di farmacocinetica di popolazione su 476 pazienti hanno incluso 192 pazienti con compromissione renale lieve (60 mL/min/1,73 m^2 ≤ velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) <90 mL/min/1,73 m^2), 163 pazienti con compromissione renale moderata (30 mL/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <60 mL/min/1,73 m^2) e 12 pazienti con compromissione renale severa (eGFR <30 mL/min/1,73 m^2). Le analisi hanno suggerito l'assenza di un effetto clinicamente significativo della compromissione renale da lieve a severa sulla farmacocinetica di isatuximab rispetto alla normale funzione renale.
Un'analisi farmacocinetica su 22 pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD), inclusi pazienti in dialisi (eGFR <15 mL/min/1,73 m^2), non ha mostrato effetti clinicamente significativi dell'ESRD sulla farmacocinetica di isatuximab rispetto a quelli della funzionalità renale normale, lieve o moderata.

Popolazione pediatrica
Nella popolazione di pazienti pediatrici (da 17 mesi a 17 anni), dopo la prima somministrazione di isatuximab, tra le 3 coorti, la Cmax media variava da 322 a 433 µg/mL, l'AUC media di una settimana da 28 592 a 31 703 µg.h/mL, e dopo somministrazioni ripetute di isatuximab nell'arco di 3 settimane, l'AUC media cumulativa variava da 130 862 a 148 397 µg.h/mL. I dati di farmacocinetica riportati nella popolazione pediatrica con AML e ALL erano coerenti con quelli degli adulti con ALL e MM alla stessa dose di isatuximab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, sebbene la specie selezionata non sia farmacologicamente responsiva e quindi la rilevanza per l'uomo non sia nota. Non sono stati condotti studi di genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Istidina cloridrato monoidrato
Istidina
Polisorbato 80 (E433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, a eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto
3 anni

Dopo la diluizione
La stabilità chimica e fisica in uso di SARCLISA soluzione per infusione è stata dimostrata per 48 ore a 2°C - 8°C, seguite da 8 ore (incluso il tempo di infusione) a temperatura ambiente (15-25°C). Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso ciò non avvenga, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare di norma le 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.
Per la conservazione nella sacca per infusione non è necessaria alcuna protezione dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 mL di concentrato contenente 100 mg di isatuximab in un flaconcino di vetro trasparente di tipo I da 6 mL chiuso con tappo in bromobutile rivestito di ETFE (copolimero di etilene e tetrafluoroetilene). I flaconcini sono chiusi con una ghiera in alluminio con un sigillo a strappo grigio. Il volume di riempimento è stato stabilito per garantire la rimozione di 5 mL (ossia 5,4 mL). Dimensione della confezione: uno o tre flaconcini.

Concentrato di 25 mL contenente 500 mg di isatuximab in un flaconcino di vetro trasparente di tipo I da 30 mL chiuso con tappo in bromobutile rivestito di ETFE (copolimero di etilene e tetrafluoroetilene). I flaconcini sono chiusi con una ghiera in alluminio con un sigillo a strappo blu. Il volume di riempimento è stato stabilito per garantire la rimozione di 25 mL (ossia 26 mL). Dimensione della confezione: un flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione per la somministrazione endovenosa
La preparazione della soluzione per infusione deve essere eseguita in condizioni asettiche.

- La dose (mg) di SARCLISA concentrato deve essere calcolata in base al peso del paziente (rilevato prima di ogni ciclo affinché la dose somministrata sia regolata di conseguenza, vedere paragrafo 4.2). Può essere necessario più di un flaconcino per ottenere la dose richiesta per il paziente.
- I flaconcini di SARCLISA concentrato devono essere ispezionati visivamente prima della diluizione per assicurarsi che non contengano particelle e non presentino una colorazione anomala.
- Non agitare i flaconcini.
- Da una sacca da 250 mL di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per soluzione iniettabile o soluzione glucosata al 5% deve essere rimosso un volume di diluente pari al volume necessario di SARCLISA concentrato.
- Il volume appropriato di SARCLISA concentrato deve essere prelevato dal flaconcino di SARCLISA e diluito nella sacca per infusione da 250 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per soluzione iniettabile o di soluzione glucosata al 5%.
- La sacca per infusione deve essere in poliolefine (PO), polietilene (PE), polipropilene (PP), cloruro di polivinile (PVC) con di-(2-etilesil)-ftalato (DEHP) o etilene vinil acetato (EVA).
- Miscelare delicatamente la soluzione diluita capovolgendo la sacca. Non agitare.

Somministrazione

- La soluzione per infusione deve essere somministrata mediante infusione endovenosa utilizzando un set per infusione endovenosa (in PE, PVC con o senza DEHP, polibutadiene (PBD) o poliuretano (PU)) con filtro in linea da 0,22 micron (polietersulfone (PES), polisulfone o nylon).
- La soluzione per infusione deve essere somministrata per un periodo di tempo che dipenderà dalla velocità di infusione (vedere paragrafo 4.2).

- Non è necessaria alcuna protezione dalla luce per la sacca per infusione preparata in un ambiente con luce artificiale standard.
- Non infondere la soluzione SARCLISA insieme ad altri agenti nella stessa linea endovenosa.

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1435/001
EU/1/20/1435/002
EU/1/20/1435/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Maggio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Sanofi Chimie,
9, quai Jules Guesde, BP35,
94403 Vitry-sur-Seine cedex, Francia

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst Brueningstrasse 50
65926 Frankfurt am Main
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'uso di SARCLISA® in ogni Stato membro, il titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare i contenuti e il formato del programma formativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità nazionale competente.

Finalità del programma formativo:

- aumentare la consapevolezza sul rischio di interferenza nella determinazione del gruppo sanguigno (antigene minore; test di Coombs indiretto positivo) e le sue possibili conseguenze cliniche avverse per il paziente;
- fornire indicazioni su come gestirlo;
- rafforzare la comunicazione tra professionisti sanitari e pazienti, e condividere informazioni affidabili e tempestive.

Il titolare dell'AIC deve garantire che in ogni Stato membro in cui viene commercializzato SARCLISA®, tutti i professionisti sanitari tenuti a prescrivere/dispensare SARCLISA® e le banche del sangue/i centri trasfusionali ricevano il seguente pacchetto formativo da diffondere attraverso enti professionali:

- Materiale educazionale per gli operatori sanitari e banche del sangue
- Scheda paziente (per i professionisti sanitari che prescrivono/dispensano SARCLISA)

1. MATERIALE EDUCAZIONALE PER OPERATORI SANITARI E BANCHE DEL SANGUE

Il materiale **educazionale** per **gli operatori** sanitari e le banche del sangue include i seguenti elementi:
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)
- L'opuscolo per gli operatori sanitari e le banche del sangue
- Scheda paziente

1.1 Opuscolo per gli operatori sanitari e le banche del sangue

L'opuscolo per gli operatori sanitari e le banche del sangue conterrà le seguenti informazioni fondamentali:

Informazioni rilevanti in merito al problema di sicurezza dell'"Interferenza nella determinazione del gruppo sanguigno (antigene minore; test di Coombs indiretto positivo)":

- Il legame di isatuximab ai globuli rossi (GR) può mascherare il rilevamento di anticorpi anti-antigeni minori nel siero del paziente.
- La determinazione di AB0 e del fattore Rh del paziente non viene influenzata.

Informazioni specifiche su come minimizzare, tramite misure appropriate, i rischi per la sicurezza trattati nelle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio:

- Tutti i pazienti devono essere sottoposti a tipizzazione del gruppo sanguigno e screening prima di iniziare il trattamento con isatuximab. Si può prendere in considerazione la fenotipizzazione prima di iniziare il trattamento con isatuximab, come da pratica locale.
- Attualmente non vi sono informazioni disponibili sulla persistenza dell'interferenza con il test di Coombs indiretto dopo l'ultima infusione di isatuximab. Sulla base dell'emivita di isatuximab, la positività mediata da isatuximab nel test di Coombs indiretto potrebbe persistere per almeno 6 mesi dopo l'ultima infusione di isatuximab; per questo motivo il professionista sanitario deve raccomandare al paziente di portare con sé la scheda paziente per almeno 6 mesi dopo il termine del trattamento.
- I metodi per mitigare l'interferenza includono il trattamento dei GR reagenti con ditiotreitolo (DTT) per rompere il legame di isatuximab o altri metodi localmente convalidati. Poiché anche il sistema Kell dei gruppi sanguigni è sensibile al trattamento con DTT, dovranno essere fornite unità Kell-negative dopo aver escluso o identificato gli alloanticorpi qualora si utilizzino GR trattati con DTT.
- Se è necessaria una trasfusione di emergenza, è possibile somministrare GR AB0/Rh-compatibili non cross-matched, secondo la prassi della banca del sangue locale.
- Nel caso di una trasfusione programmata, il professionista sanitario deve informare i centri di trasfusione del rischio di interferenza con i test dell'antiglobulina indiretti.
- Sottolineare la necessità di consultare il RCP.
- Istruire gli operatori sanitari sulla necessità di fornire ai pazienti la scheda paziente e di raccomandare loro di consultare il foglio illustrativo (FI).

Scheda paziente

La scheda paziente conterrà le seguenti informazioni brevi e concise, sia per i pazienti sia per i professionisti sanitari consultati dal paziente, relative al rischio di "Interferenza nella determinazione del gruppo sanguigno (antigene minore; test di Coombs indiretto positivo)":

- un messaggio di avvertenza per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, incluse condizioni di emergenza, per informare che il paziente sta utilizzando SARCLISA (isatuximab) e che questo trattamento è associato a un importante rischio identificato di interferenza nella determinazione del gruppo sanguigno (antigene minore; test di Coombs indiretto positivo), che può persistere per almeno 6 mesi dopo l'ultima infusione di isatuximab;
- un chiaro riferimento al fatto che il paziente deve continuare a portare con sé questa scheda per almeno 6 mesi dopo il termine del trattamento;
- informazioni di contatto del medico prescrittore e del paziente.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SARCLISA 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
isatuximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di isatuximab in 5 mL di concentrato.
Ogni flaconcino contiene 500 mg di isatuximab in 25 mL di concentrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 80, acqua per iniezioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino, 100 mg/5 mL
3 flaconcini, 100 mg/5 mL
1 flaconcino, 500 mg/25 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso
Esclusivamente monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1435/001
EU/1/20/1435/002
EU/1/20/1435/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

SARCLISA 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
isatuximab
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg/5 mL
500 mg/25 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Sarclisa 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
isatuximab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Sarclisa e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Sarclisa
3. Come somministrare Sarclisa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sarclisa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Sarclisa e a cosa serve

Cos'è Sarclisa
Sarclisa è un medicinale antitumorale che contiene la sostanza attiva isatuximab. Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "anticorpi monoclonali".
Gli anticorpi monoclonali, come Sarclisa, sono proteine progettate per riconoscere e legarsi a una sostanza bersaglio. Nel caso di Sarclisa, il bersaglio è una sostanza chiamata CD38 che si trova sulle cellule del mieloma multiplo, un tumore del midollo osseo. Attaccandosi alle cellule del mieloma multiplo, il medicinale aiuta le difese naturali del corpo (il sistema immunitario) a identificarle e distruggerle.

A cosa serve Sarclisa
Sarclisa è utilizzato per trattare il mieloma multiplo.
È utilizzato insieme ad altri due medicinali in pazienti che hanno ricevuto trattamenti per il mieloma multiplo in precedenza:

- pomalidomide e desametasone, oppure
- carfilzomib e desametasone.

È utilizzato insieme ad altri tre medicinali in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi:
- bortezomib, lenalidomide e desametasone.

Se ha una qualsiasi domanda su come funziona Sarclisa o sul trattamento con Sarclisa, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di usare Sarclisa

Non usi Sarclisa se:
- è allergico a isatuximab o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Sarclisa e segua attentamente tutte le istruzioni.

Reazioni correlate all'infusione
Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta segni di reazioni correlate all'infusione durante o dopo l'infusione di Sarclisa - vedere al paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati" per l'elenco dei segni di "Reazioni correlate all'infusione".

- Prima di iniziare un'infusione di Sarclisa, possono esserle somministrati dei medicinali per ridurre le reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 3 "Come somministrare Sarclisa").
- Le reazioni correlate all'infusione possono verificarsi durante o dopo l'infusione di Sarclisa e possono essere gravi. Queste reazioni sono reversibili. Il personale ospedaliero la monitorerà attentamente durante il trattamento.

In caso di reazione correlata all'infusione, il medico o l'infermiere possono somministrarle medicinali aggiuntivi per trattare i sintomi e prevenire le complicanze. Possono, inoltre, interrompere temporaneamente, rallentare o interrompere definitivamente l'infusione di Sarclisa.

Febbre e basso numero di globuli bianchi
Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta febbre, in quanto potrebbe essere un segno di infezione. Sarclisa può ridurre il numero di globuli bianchi, che sono importanti per combattere le infezioni.

Il medico o l'infermiere controllerà la conta delle cellule del sangue durante il trattamento con Sarclisa. Il medico potrebbe prescrivere un medicinale antibiotico o antivirale (ad esempio, per l'herpes zoster [fuoco di Sant'Antonio]) per aiutare a prevenire le infezioni, o un medicinale per aumentare la conta dei globuli bianchi durante il trattamento con Sarclisa.

Problemi cardiaci
Parli con il medico o l'infermiere prima di usare Sarclisa in associazione con carfilzomib e desametasone se ha problemi cardiaci o se ha già assunto un medicinale per il cuore. Contatti immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta respirazione difficoltosa, tosse o gonfiore alle gambe.

Rischio di nuovi tumori
Nuovi tumori si sono verificati in pazienti durante il trattamento con Sarclisa quando somministrato con pomalidomide e desametasone o con carfilzomib e desametasone, o con bortezomib, lenalidomide e desametasone. Il medico o l'infermiere La monitorerà per l'eventuale comparsa di nuovi tumori durante il trattamento.

Sindrome da lisi tumorale
Può verificarsi una rapida rottura delle cellule tumorali (sindrome da lisi tumorale). I sintomi possono includere battito cardiaco irregolare, convulsioni (crisi epilettiche), confusione, crampi muscolari o diminuzione della produzione di urina. Contatti immediatamente il medico se si verifica uno di questi sintomi.

Trasfusione di sangue
Se ha bisogno di una trasfusione di sangue, sarà prima sottoposto un esame del sangue per determinare il suo gruppo sanguigno.
Informi la persona che effettua l'esame del sangue che è in trattamento con Sarclisa. Ciò in quanto questo potrebbe influenzare i risultati dell'esame del sangue per almeno 6 mesi dopo la sua ultima dose di Sarclisa.

Bambini e adolescenti
Sarclisa non è raccomandato per l'uso in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. Questo perché l'efficacia di Sarclisa non è stata stabilita nei pazienti pediatrici.

Altri medicinali e Sarclisa

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò comprende medicinali che può assumere senza prescrizione medica e medicinali di origine vegetale.

Informi il medico o l'infermiere prima di assumere Sarclisa se ha già assunto un medicinale per il cuore.

Sarclisa è usato insieme ad altri due o tre medicinali nel trattamento del mieloma multiplo:
- pomalidomide e desametasone, oppure
- carfilzomib e desametasone, oppure
- bortezomib, lenalidomide e desametasone.

Per informazioni sugli altri medicinali usati con Sarclisa, fare riferimento ai rispettivi fogli illustrativi.

Gravidanza
Chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Sarclisa.
L'uso di Sarclisa non è raccomandato durante la gravidanza. Se è in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza, informi il medico riguardo all'uso di Sarclisa.

Per informazioni sull'uso in gravidanza di altri medicinali assunti con Sarclisa, consulti il foglio illustrativo di questi medicinali.

Allattamento con latte materno
Chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Sarclisa.
- Questo perché Sarclisa può passare nel latte materno. Non è noto come potrebbe agire sul bambino.
- Lei e il medico deciderete se il beneficio dell'allattamento con latte materno è maggiore del rischio per il suo bambino.

Contraccezione
Le donne che usano Sarclisa e sono in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci. Chieda consiglio al medico per il metodo contraccettivo che deve usare durante questo periodo. Utilizzi la contraccezione durante il trattamento e per 5 mesi dopo l'ultima dose di Sarclisa.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È improbabile che Sarclisa influisca sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, Sarclisa viene usato con altri medicinali che possono compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Consulti il foglio illustrativo degli altri medicinali che assume in concomitanza con Sarclisa.

Sarclisa contiene polisorbato 80
Questo medicinale contiene 0,2 mg di polisorbato 80 in ogni mL di concentrato per soluzione per infusione di isatuximab, che equivale a 0,1 mg/kg di peso corporeo.
I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come somministrare Sarclisa

Quanto Sarclisa è somministrato
La quantità di Sarclisa che le sarà somministrata è basata sul suo peso. La dose raccomandata è di 10 mg di Sarclisa per chilogrammo di peso corporeo.

Come viene somministrato Sarclisa
Il medico o l'infermiere le somministreranno Sarclisa mediante flebo in vena (infusione endovenosa).

Quanto spesso viene somministrato Sarclisa

Quando Sarclisa è usato insieme ad altri due medicinali, pomalidomide e desametasone o carfilzomib e desametasone, i cicli di trattamento durano 28 giorni (4 settimane).
- Nel ciclo 1: Sarclisa è somministrato una volta alla settimana nei giorni 1, 8, 15 e 22.
- Nel ciclo 2 e oltre: Sarclisa è somministrato ogni 2 settimane, nei giorni 1 e 15.

Quando Sarclisa è usato insieme ad altri tre medicinali, bortezomib, lenalidomide e desametasone, i cicli di trattamento durano 42 giorni (6 settimane) dal ciclo 1 al ciclo 4 e durano 28 giorni (4 settimane) dal ciclo 5 in poi.
- Nel ciclo 1: Sarclisa è somministrato nei giorni 1, 8, 15, 22 e 29.
- Dal ciclo 2 al 4: Sarclisa è somministrato ogni 2 settimane, nei giorni 1, 15 e 29.
- Dal ciclo 5 al 17: Sarclisa è somministrato ogni 2 settimane, nei giorni 1 e 15.
- Dal ciclo 18 e oltre: Sarclisa è somministrato ogni 4 settimane, nel giorno 1.

Il medico continuerà a trattarla con Sarclisa fino a quando ne trarrà beneficio e gli effetti indesiderati saranno tollerabili.

Medicinali somministrati prima di Sarclisa
Prima dell'infusione di Sarclisa, le verranno somministrati i seguenti medicinali, per aiutare a ridurre le probabilità di avere reazioni correlate all'infusione:
- medicinali per ridurre le reazioni allergiche (antistaminici)
- medicinali per ridurre l'infiammazione (corticosteroidi)
- medicinali per ridurre il dolore e la febbre.

Se salta una somministrazione di Sarclisa
È molto importante recarsi a tutti gli appuntamenti per essere sicuri di ricevere il trattamento al momento giusto affinché funzioni correttamente. Se salta un qualsiasi appuntamento, chiami il medico o l'infermiere il prima possibile per riprogrammare l'appuntamento.

Il medico o l'infermiere decideranno come deve proseguire il trattamento.

Se le viene somministrato più Sarclisa di quanto necessario
Sarclisa le sarà somministrato dal medico o dall'infermiere. Se gliene venisse accidentalmente somministrato troppo (sovradosaggio), il medico tratterà e monitorerà gli effetti indesiderati.

Se interrompe il trattamento con Sarclisa
Non interrompa il trattamento con Sarclisa senza averne prima discusso con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Il medico la informerà degli effetti indesiderati di Sarclisa e le spiegherà i possibili rischi e i benefici del trattamento con Sarclisa.

Il personale ospedaliero monitorerà attentamente le sue condizioni durante il trattamento. Lo informi immediatamente se nota uno qualsiasi degli effetti indicati qui sotto.

Reazioni correlate all'infusione - molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10).
Informi immediatamente il medico o l'infermiere in caso di malessere durante o dopo l'infusione di Sarclisa.

Gravi segni della reazione correlata all'infusione comprendono:

- pressione arteriosa alta (ipertensione)
- sensazione di mancanza di respiro
- reazione allergica grave (reazione anafilattica che colpisce fino a 1 persona su 100) con difficoltà respiratorie e gonfiore del viso, della bocca, della gola, delle labbra o della lingua.

I segni più comuni della reazione correlata all'infusione comprendono:
- sensazione di mancanza di respiro
- tosse
- brividi
- nausea

Durante l'infusione può manifestare anche altri effetti indesiderati. Il medico o l'infermiere possono decidere di interrompere temporaneamente, rallentare o interrompere definitivamente l'infusione di Sarclisa. Possono anche somministrarle medicinali aggiuntivi per trattare i sintomi e prevenire le complicanze.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se non si sente bene durante o dopo l'infusione di Sarclisa.

Altri effetti indesiderati
Se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati di seguito, si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all'infermiere:

molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- minor numero di alcuni globuli bianchi (neutrofili) che sono importanti per combattere le infezioni
- minor numero di piastrine (trombocitopenia) - informi il medico o l'infermiere in caso di comparsa di lividi o sanguinamento insoliti
- infezione dei polmoni (polmonite)
- infezione delle vie aeree (come naso, seni paranasali o gola)
- diarrea
- bronchite
- sensazione di mancanza di respiro
- nausea
- vomito
- pressione sanguigna alta (ipertensione)
- tosse
- stanchezza (affaticamento)
- appetito ridotto
- Covid-19
- annebbiamento della vista (cataratta)

comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- problemi cardiaci, che possono presentarsi come respirazione difficoltosa, tosse o gonfiore delle gambe quando Sarclisa viene somministrato con carfilzomib e desametasone
- febbre con una diminuzione importante di alcuni globuli bianchi (neutropenia febbrile) (vedere il paragrafo 2 "Cosa deve sapere prima di usare Sarclisa" per ulteriori dettagli)
- minor numero di globuli rossi (anemia)
- perdita di peso
- battito cardiaco irregolare (fibrillazione atriale)
- herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio)

Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
• minor numero di alcuni globuli bianchi (linfociti) importanti nella lotta contro le infezioni

Se una qualsiasi delle condizioni di cui sopra si applicano alla sua situazione o se ha dubbi, si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all'infermiere.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Sarclisa

Sarclisa sarà conservato presso l'ospedale o la clinica.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico. Il medico, il farmacista o l'infermiere si occuperanno di gettare via eventuali medicinali che non sono più utilizzati. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Sarclisa
- Il principio attivo di Sarclisa è isatuximab.
- Un mL di concentrato contiene 20 mg di isatuximab.
- Ogni flaconcino di concentrato contiene 100 mg di isatuximab in 5 mL di concentrato oppure 500 mg di isatuximab in 25 mL di concentrato.
- Gli altri ingredienti (eccipienti) sono saccarosio, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili (vedere i paragrafi 2 e 4.4).

Descrizione dell'aspetto di Sarclisa e contenuto della confezione
Sarclisa è un concentrato per soluzione per infusione. È un liquido da incolore a leggermente giallo, essenzialmente privo di particelle visibili.

Dimensioni della confezione:
100 mg di isatuximab in 5 mL di concentrato (100 mg/5 mL): ogni scatola contiene 1 o 3 flaconcini.
500 mg di isatuximab in 25 mL di concentrato (500 mg/25 mL): ogni scatola contiene 1 flaconcino
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Produttore
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst Brueningstrasse 50

65926 Frankfurt am Main
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Република България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Repubblica ceca
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito Web dell'Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

I flaconcini SARCLISA sono esclusivamente monouso. La soluzione per infusione deve essere preparata in condizioni asettiche e somministrata da un operatore sanitario in un ambiente in cui sono disponibili strutture per la rianimazione.

Preparazione e somministrazione di SARCLISA

- Calcolare la dose (mg) del concentrato di SARCLISA necessario e determinare il numero di flaconcini necessari per la dose di 10 mg/kg, basata sul peso del paziente. Può essere necessario più di un flaconcino.
- Controllare visivamente il concentrato di SARCLISA prima della diluizione per assicurarsi che non contenga particelle e non abbia cambiato colore.
- Estrarre un volume di diluente pari al volume necessario del concentrato di SARCLISA da una sacca di diluente contenente 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di soluzione glucosata al 5%.
- Prelevare il volume appropriato del concentrato di SARCLISA dal flaconcino di SARCLISA e diluirlo nella sacca per infusione da 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di soluzione glucosata al 5%.
- La sacca per infusione deve essere costituita da poliolefine (PO), polietilene (PE), polipropilene (PP), cloruro di polivinile (PVC) con di-(2-etilesil)-ftalato (DEHP) o etilene vinil acetato (EVA).
- Capovolgere delicatamente la sacca per miscelare la soluzione diluita. Non agitare.
- Somministrare la soluzione per infusione per via endovenosa utilizzando un set per infusione endovenosa (in PE, PVC con o senza DEHP, polibutadiene (PBD) o poliuretano (PU)) con filtro in linea da 0,22 micron (polietersulfone (PES), polisulfone o nylon).
- Somministrare la soluzione per infusione per un periodo di tempo che dipenderà dalla velocità di infusione (vedere il paragrafo 4.2 dell'RCP "Posologia e modo di somministrazione").
- Utilizzare immediatamente la soluzione per infusione di SARCLISA preparata. Se non usata immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero essere superiori a 24 ore a 2 °C

- 8 °C, a meno che la diluizione sia stata effettuata in condizioni asettiche validate e controllate.
- Non è necessaria alcuna protezione dalla luce per la sacca per infusione preparata in un ambiente di luce artificiale standard.
- Non infondere la soluzione di SARCLISA insieme ad altri agenti nella stessa linea endovenosa.

Gettare tutte le porzioni inutilizzate della soluzione. Tutti i materiali utilizzati per la diluizione e la somministrazione devono essere smaltiti secondo le procedure standard.