

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 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]).

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.

## 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 combinazione con carfilzomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno una terapia precedente (vedere paragrafo 5.1).

### 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

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  $\geq 75$  anni): quando somministrato in combinazione 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 combinazione con isatuximab e carfilzomib;

- paracetamolo da 650 mg a 1000 mg per via orale (o equivalente);
- difenidramina da 25 mg a 50 mg per via endovenosa o orale (o equivalente [per esempio, cetirizina, prometazina, desclorfeniramina]). La via endovenosa 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 e prima di isatuximab e carfilzomib.

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 4, la somministrazione di SARCLISA deve essere rimandata finché la conta dei neutrofili non migliora fino ad almeno  $1,0 \times 10^9/L$  (vedere paragrafo 4.4).

#### Prevenzione di infezione

Durante il trattamento può essere presa in considerazione la profilassi antibatterica e antivirale (come la profilassi dell'herpes zoster) (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 combinazione con carfilzomib e desametasone (Isa-Kd), secondo lo schema descritto nella Tabella 1.

**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	Giorni 1, 8, 15 e 22 (settimanale)
Ciclo 2 e oltre	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.

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

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).

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 della sicurezza clinica, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a severa (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. I dati sui pazienti con compromissione epatica moderata e severa sono limitati (vedere paragrafo 5.2), ma non esistono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento della dose in questi pazienti.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di SARCLISA nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati clinici disponibili.

#### 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 2 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 2. 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  $\leq 1$  (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  $\leq 1$  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.

### 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 e nel 45,8% dei pazienti trattati con Isa-Kd in IKEMA (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 gravi 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 all'infusione, questa si è verificata durante il primo ciclo di trattamento. Tutte le reazioni all'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 gravi più comuni includevano ipertensione e dispnea (vedere paragrafo 4.8).

Tuttavia, dopo la somministrazione di SARCLISA sono state osservate anche gravi reazioni all'infusione, comprese severe reazioni anafilattiche.

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; il 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  $\leq 1$  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 si è manifestata come anomalia di laboratorio nel 96,1% dei pazienti e come reazione avversa<sup>(1)</sup> nel 46,7% dei pazienti, con una neutropenia di grado 3-4 segnalata come anomalia 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 si è verificata come anomalia di laboratorio nel 54,8% dei pazienti e come reazione avversa<sup>(1)</sup> nel 4,5% dei pazienti, con una neutropenia di grado 3-4 segnalata come anomalia 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% (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  $\geq 3$ , 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 è possibile prendere in considerazione una profilassi antibatterica e antivirale (come la profilassi dell'herpes zoster) (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 tumori includevano tumori cutanei in 6 pazienti trattati con Isa-Pd e in 3 pazienti trattati con Pd, tumori solidi diversi da tumori cutanei in 3 pazienti trattati con Isa-Pd (un paziente aveva anche un tumore cutaneo) 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. Il beneficio complessivo di Isa-Pd rimane favorevole (vedere paragrafo 5.1). Nello studio IKEMA in corso, a un tempo mediano di follow-up di 20,73 mesi, sono state segnalate SPM in 13 pazienti (7,3%) trattati con Isa-Kd e in 6 pazienti (4,9%) trattati con Kd. Le SPM erano tumori cutanei in 9 pazienti (5,1%) trattati con Isa-Kd e in 3 pazienti (2,5%) trattati con Kd e tumori solidi diversi da quelli cutanei in 5 pazienti (2,8%) trattati con Isa-Kd e in 4 pazienti (3,3%) trattati con Kd. Un paziente (0,6%) nel gruppo Isa-Kd e un paziente (0,8%) nel gruppo Kd presentavano sia un tumore cutaneo sia un tumore solido diverso da quelli cutanei (vedere paragrafo 4.8). I pazienti hanno proseguito il trattamento dopo la resezione del tumore cutaneo. 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. L'incidenza generale delle SPM in tutti i pazienti esposti a SARCLISA è del 4,1%. 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). 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). Non sono attualmente disponibili informazioni rispetto alla persistenza dell'interferenza con il test di Coombs indiretto dopo l'ultima infusione di SARCLISA. Sulla base dell'emivita di isatuximab si prevede che la positività

mediata da isatuximab al test di Coombs indiretto possa persistere per circa 6 mesi dopo l'ultima infusione.

#### 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  $\geq 85$  anni sono limitati (vedere paragrafo 4.2).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

In ICARIA-MM, le reazioni avverse più frequenti ( $\geq 20\%$ ) 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 ( $\geq 20\%$ ) 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).

### 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 ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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 nei 152 pazienti che hanno ricevuto Isa-Pd nello studio ICARIA-MM, con una durata mediana dell'esposizione di 41 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Agenzia Italiana del Farmaco

**Tabella 3<sup>a</sup>. Reazioni avverse segnalate in pazienti con mieloma multiplo trattati con isatuximab in associazione a pomalidomide e desametasone (ICARIA-MM)**

Classificazione per sistemi e organi Termine preferito	Reazione avversa	Frequenza	Incidenza (%) (N= 152)	
			Qualsiasi grado	Grado ≥3
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezione polmonare <sup>c d</sup>	Molto comune	47 (30,9)	40 (26,3)
	Infezione delle vie respiratorie superiori*	Molto comune	43 (28,3)	5 (3,3)
	Bronchite*	Molto comune	36 (23,7)	5 (3,3)
	Herpes zoster	Comune	7 (4,6)	1 (0,7)
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)<sup>e</sup></b>	Carcinoma cutaneo	Comune	6 (3,9)	4 (2,6)
	Tumore solido (tumore non cutaneo)	Comune	3 (2,0)	2 (1,3)
	Neoplasia ematologica	Non comune	1 (0,7)	1 (0,7)
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Neutropenia <sup>f</sup>	Molto comune	71 (46,7)	70 (46,1)
	Neutropenia febbrile	Molto comune	18 (11,8)	18 (11,8)
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Reazione anafilattica <sup>g</sup>	Non comune	5 (0,3%)	5 (0,3%)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Appetito ridotto*	Comune	15 (9,9)	2 (1,3)
<b>Patologie cardiache</b>	Fibrillazione atriale	Comune	7 (4,6)	3 (2,0)
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea*	Molto comune	23 (15,1)	6 (3,9)
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea*	Molto comune	39 (25,7)	3 (2,0)
	Nausea*	Molto comune	23 (15,1)	0
	Vomito*	Molto comune	18 (11,8)	2 (1,3)
<b>Esami diagnostici</b>	Peso diminuito*	Comune	10 (6,6)	0
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>	Reazioni correlate all'infusione <sup>d</sup>	Molto comune	58 (38,2)	4 (2,6)

<sup>a</sup> Nella Tabella 3 sono riportati solo i TEAE (*Treatment Emergent Adverse Event*). I valori ematologici di laboratorio sono riportati nella Tabella 4.

<sup>b</sup> Data limite di raccolta dei dati 11 ottobre 2018. Tempo medio di follow-up=11,60 mesi.

<sup>c</sup> 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*.

<sup>d</sup> Vedere “Descrizione di reazioni avverse selezionate”

<sup>e</sup> Data limite di raccolta dei dati 14 marzo 2022. Tempo medio di follow-up=52,44 mesi. Basato sulle seconde neoplasie primitive segnalate durante il periodo di trattamento dello studio e durante il periodo post-trattamento.

<sup>f</sup> I valori ematologici di laboratorio sono stati registrati come TEAE solo se hanno portato all'interruzione del trattamento e/o alla modifica della dose o hanno soddisfatto un criterio di gravità.

<sup>g</sup> Basato su studi clinici sul mieloma multiplo.

\*Nessun Grado 4

Le reazioni avverse sono state segnalate nei 177 pazienti che hanno ricevuto Isa-Kd nello studio IKEMA, con una durata mediana dell'esposizione di 80,0 settimane (vedere paragrafo 5.1).

**Tabella 4<sup>a</sup>: Reazioni avverse segnalate in pazienti con mieloma multiplo trattati con isatuximab in combinazione con carfilzomib e desametasone (studio IKEMA)**

Classificazione per sistemi e organi Termine preferito	Reazione avversa	Frequenza	Incidenza (%) (N = 177)	
			Qualsiasi grado	Grado ≥3
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezione polmonare <sup>b c</sup>	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%
<b>Patologie vascolari</b>	Ipertensione*	Molto comune	36,7%	20,3%
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>	Tumori cutanei*	Comune	5,1%	0,6%
	Tumori solidi diversi dai quelli cutanei	Comune	3,4 %	1,7%
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Neutropenia <sup>d</sup>	Comune	4,5%	4,0%
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Reazione anafilattica <sup>e</sup>	Non comune	5 (0,3%)	5 (0,3%)
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea*	Molto comune	27,7%	5,1%
	Tosse*	Molto comune	19,8%	0%
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea*	Molto comune	36,2%	2,8%
	Vomito*	Molto comune	15,3%	1,1%
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Stanchezza*	Molto comune	28,2%	3,4%
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>	Reazioni correlate all'infusione <sup>e*</sup>	Molto comune	45,8%	0,6%

<sup>a</sup> Nella Tabella 4 sono riportati solo i TEAE. I valori ematologici di laboratorio sono riportati nella Tabella 6.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Vedere “Descrizione di reazioni avverse selezionate”

<sup>d</sup>I valori ematologici di laboratorio sono stati registrati come TEAE solo se hanno portato all'interruzione del trattamento e/o alla modifica della dose o hanno soddisfatto un criterio di gravità.

<sup>e</sup> Basato su studi clinici sul mieloma multiplo.

\*Nessun Grado 4 o 5

## 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 reazione 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 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 (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 (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.

### 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  $\geq 3$ ) e nel 6,6% di

pazienti del gruppo Kd (4,1% di grado  $\geq 3$ ). 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 5: 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 6: Anomalie ematologiche di laboratorio in pazienti che ricevono isatuximab in combinazione 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%
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.

#### Immunogenicità

In 9 studi clinici sul mieloma multiplo (MM) con isatuximab in monoterapia e terapie di associazione, compreso ICARIA-MM e IKEMA (N=1018), l'incidenza di ADA emergenti dal trattamento è stata del 1,9%. Non è stato osservato alcun effetto degli ADA sulla farmacocinetica, sulla sicurezza o sull'efficacia di isatuximab.

#### 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<sup>+</sup> e CD56<sup>+</sup>, dei linfociti B CD19<sup>+</sup>, dei linfociti T CD4<sup>+</sup> e T<sub>REG</sub> (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD127<sup>-</sup>) 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

##### 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  $\geq 75$  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  $\geq 75$  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 m<sup>2</sup>) 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 7 e le curve di Kaplan-Meier per la PFS e la OS sono riportate nelle Figure 1 e 2.

**Tabella 7: 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
<b>Sopravvivenza libera da progressione<sup>a b</sup></b>		
Mediana (mesi) [IC al 95%]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Rapporto di rischio <sup>c</sup> [IC al 95%]	0,596 [0,436-0,814]	
Valore p (log rank test stratificato) <sup>c</sup>	0,0010	
<b>Tasso di risposta complessiva<sup>d</sup></b> Responder (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [IC al 95%] <sup>e</sup>	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) <sup>e</sup>	<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)
<b>VGPR o migliore n (%)</b> [IC al 95%] <sup>e</sup>	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]	
Valore p (Cochran-Mantel Haenszel stratificato) <sup>e</sup>	<0,0001	
<b>Durata della risposta<sup>f *</sup></b> Mediana in mesi [IC al 95%] <sup>g</sup>	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]

<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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*).



<sup>d</sup> sCR, CR, VGPR e PR sono stati valutati dall'IRC usando i criteri di risposta dell'IMWG.

<sup>e</sup> Stimato usando il metodo di Clopper-Pearson.

<sup>f</sup> La durata della risposta è stata determinata nei pazienti che hanno raggiunto una risposta di  $\geq$ PR (93 pazienti nel braccio isatuximab e 54 pazienti nel braccio di confronto). Stime di Kaplan-Meier della durata della risposta.

<sup>g</sup> 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.

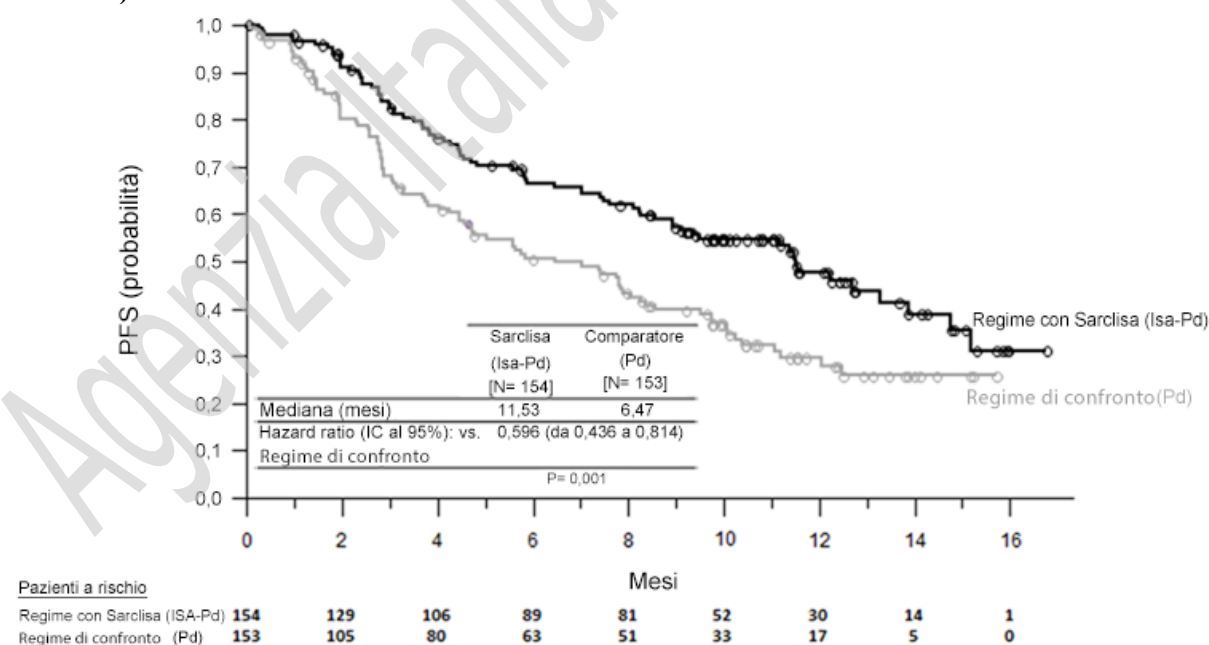
NR: non raggiunto

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  $\geq$ 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 m<sup>2</sup> (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).

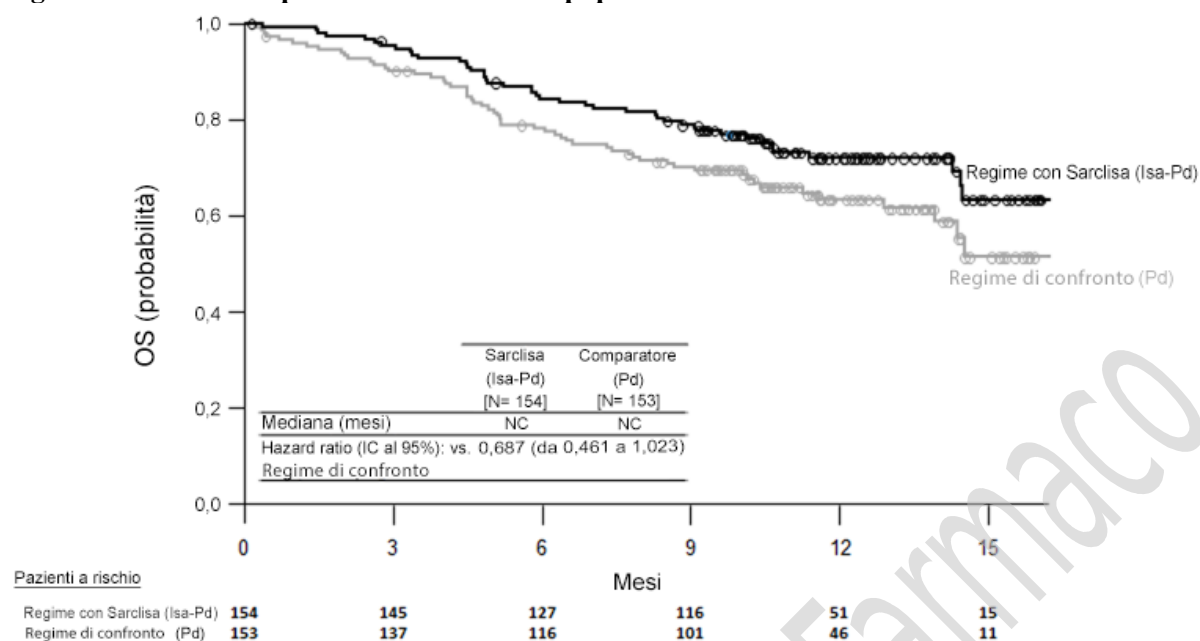
I dati disponibili sono insufficienti per trarre conclusioni sull'efficacia del trattamento con Isa-Pd nei pazienti precedentemente trattati con daratumumab (1 paziente nel braccio isatuximab e nessun paziente nel braccio di confronto).

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 = 11 ottobre 2018

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 combinazione 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 combinazione 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/m<sup>2</sup> nei giorni 1 e 2, e di 56 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 8, 9, 15 e 16 del ciclo 1; e alla dose di 56 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>) 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 8 e le curve di Kaplan-Meier per la PFS sono fornite nella Figura 3:

**Tabella 8: Efficacia di SARCLISA in combinazione 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
<b>Sopravvivenza libera da progressione<sup>a</sup></b>		
Mediana (mesi)	NR [NR-NR]	19,15 [15,77-NR]
1 [IC al 95%]		0,531 [0,318-0,889]
Rapporto di rischio <sup>b</sup> [IC al 99%]		
Valore p (log rank test stratificato) <sup>b</sup>		0,0013
<b>Tasso di risposta complessiva<sup>c</sup></b>		
Responder (sCR, CR, VGPR o PR) [IC al 95%] <sup>d</sup>	86,6% [0,8071-0,9122]	82,9% [0,7509-0,8911]
Valore p (Cochran-Mantel-Haenszel stratificato) <sup>b</sup>		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%
<b>VGPR o migliore (sCR+CR+VGPR)</b> [IC al 95%] <sup>d</sup>	72,6% [0,6547-0,7901]	56,1% [0,4687-0,6503]

<b>Endpoint</b>	<b>SARCLISA + carfilzomib + desametasone N = 179</b>	<b>Carfilzomib + desametasone N = 123</b>
Valore p (Cochran-Mantel-Haenszel stratificato) <sup>b, e</sup>	0,0021	
<b>CR<sup>f</sup></b> [IC al 95%] <sup>d</sup>	39,7% [0,3244-0,4723]	27,6% [0,1996-0,3643]
<b>Tasso di negativizzazione della malattia minima residua<sup>g</sup></b> [IC al 95%] <sup>d</sup>	29,6% [0,2303-0,3688]	13,0% [0,0762-0,2026]
Valore p (Cochran-Mantel Haenszel stratificato) <sup>b, e</sup>	0,0008	
<b>Durata della risposta<sup>h</sup> *(PR o migliore)</b>		
Mediana in mesi [IC al 95%] <sup>i</sup>	NR [NR-NR]	NR [14,752-NR]
Rapporto di rischio <sup>b</sup> [IC al 95%]	0,425 [0,269-0,672]	

<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> sCR, CR, VGPR e PR sono state valutate dall'IRC usando i criteri di risposta dell'IMWG.

<sup>d</sup> Stima con il metodo di Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> Valore p nominale.

<sup>f</sup> CR da esaminare con l'analisi finale.

<sup>g</sup> Sulla base di un livello di sensibilità di 10<sup>-5</sup> mediante NGS nella popolazione ITT.

<sup>h</sup> Basata sui rispondenti nella popolazione ITT. Stime di Kaplan-Meier della durata della risposta.

<sup>i</sup> 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.

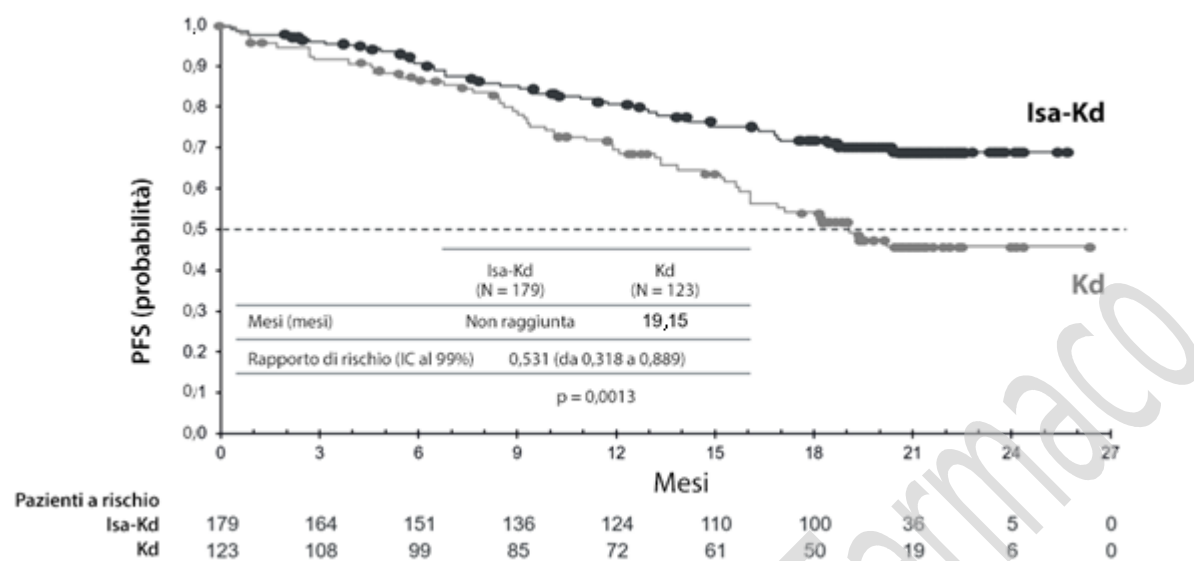
Nel gruppo Isa-Kd sono stati osservati miglioramenti della PFS nei pazienti con citogenetica ad alto rischio (valutazione del laboratorio centrale, HR = 0,724; IC al 95%: da 0,361 a 1,451), con anomalia cromosomica di amplificazione 1q21 (HR = 0,569; IC al 95%: da 0,330 a 0,981), di età ≥ 65 anni (HR = 0,429; IC al 95%: da 0,248 a 0,742), con e-GFR (MDRD) al basale < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (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. Ad un tempo di follow-up mediano di 20,73 mesi, il 17,3% dei pazienti del braccio Isa-Kd e il 20,3% dei pazienti del braccio Kd erano deceduti.

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



Data limite di raccolta dei dati: 7 febbraio 2020.

Tra i pazienti con e-GFR (MDRD) < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> al basale, è stata osservata una risposta renale completa (≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>).

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).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei 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.

## **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 combinazione con pomalidomide e desametasone, i valori  $C_{max}$  e AUC medi previsti (CV%) di concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario erano rispettivamente di 351  $\mu\text{g/mL}$  (36,0%) e 72.600  $\mu\text{g.h/mL}$  (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  $\mu\text{g/mL}$  vs 284  $\mu\text{g/mL}$ ) e  $C_{trough}$  a 4 settimane (119  $\mu\text{g/mL}$  vs 119  $\mu\text{g/mL}$ ) paragonabili per un paziente di peso mediano (76 kg). Anche per pazienti di altri gruppi di peso,  $C_{max}$  e  $C_{trough}$  erano paragonabili. Nella sperimentazione clinica IKEMA, condotta su pazienti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario trattati con isatuximab in combinazione con carfilzomib e desametasone, la concentrazione plasmatica massima  $C_{max}$  e l'AUC medie (CV%) previste allo stato stazionario sono risultate rispettivamente pari a 637  $\mu\text{g/mL}$  (30,9%) e 152.000  $\mu\text{g.h/mL}$  (37,8%).

La farmacocinetica di isatuximab e pomalidomide, o di isatuximab e carfilzomib, non è stata influenzata dalla cosomministrazione dei due medicinali.

#### 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  $\geq 75$  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.

##### Razza

Le analisi di farmacocinetica di popolazione su 377 pazienti caucasici (79%), 25 asiatici (5%), 18 neri (4%) e 33 di altra razza (7%) non hanno mostrato alcun effetto clinicamente significativo della razza 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 ( $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq$  velocità di filtrazione glomerulare stimata (e-GFR)  $<90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), 163 pazienti con insufficienza renale moderata ( $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq$  e-GFR  $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) e 12 pazienti con insufficienza renale severa (e-GFR  $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). 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.

### Popolazione pediatrica

Isatuximab non è stato valutato in pazienti di età inferiore a 18 anni.

## **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  
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 dei 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 dei 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 dei 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 educativo 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 **educativo** 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 circa 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 fino a 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 circa 6 mesi dopo l'ultima infusione di isatuximab;
- un chiaro riferimento al fatto che il paziente deve continuare a portare con sé questa scheda fino a 6 mesi dopo il termine del trattamento;
- informazioni di contatto del medico prescrittore e del paziente.