

SARCLISA

Sanofi AB

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml
(färglös till gulaktig lösning, huvudsakligen fri från synliga partiklar)

Antineoplastiskt medel, monoklonal antikropp

Aktiv substans:

Isatuximab

ATC-kod:

L01FC02

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.



FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2024-02-22

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Sarclisa är indicerat:

- i kombination med pomalidomid och dexametason, för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, som tidigare har genomgått minst två behandlingar, där tidigare behandling inkluderat lenalidomid och en proteasomhämmare och med uppvisad sjukdomsprogression vid senaste behandlingen.
- i kombination med karfilzomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som genomgått minst en tidigare behandling (se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Sarclisa ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal i en miljö där utrustning för återupplivning är tillgänglig.

Premedicinering

För att minska risken och allvarlighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner ska premedicinering med följande läkemedel ges före infusion med Sarclisa.

- Dexametason 40 mg oralt eller intravenöst (eller 20 mg oralt eller intravenöst till patienter ≥ 75 år): vid administrering i kombination med isatuximab och pomalidomid.
Dexametason 20 mg (intravenöst på samma dagar som infusioner ges med isatuximab och/eller karfilzomib, oralt på övriga dagar): vid administrering i kombination med isatuximab och karfilzomib.
- Paracetamol 650 mg till 1000 mg oralt (eller motsvarande).
- Difenhydramin 25 mg till 50 mg intravenöst eller oralt (eller motsvarande [t.ex. cetirizin, prometiazin, dexklorfeniramin]). Intravenös administrering rekommenderas vid minst de 4 första infusionerna.

Den ovannämnda rekommenderade dosen för dexametason (oralt eller intravenöst) motsvarar den totala dosen som ges endast en gång innan infusion, före administrering av isatuximab och pomalidomid och före administrering av isatuximab och karfilzomib, som en del av premedicineringen och basbehandlingen.

De rekommenderade substanserna för premedicinering bör administreras 15-60 minuter före infusion med Sarclisa. För patienter som inte har fått en infusionsrelaterad reaktion vid de 4 första infusionerna med Sarclisa, bör behovet av samtidig premedicinering övervägas.

Behandling av neutropeni

För att minska risken av neutropeni, bör användande av kolonistimulerandefaktorer (t.ex. G-CSF) övervägas. I händelse av grad 4 neutropeni, ska administrering av Sarclisa skjutas upp till dess att neutrofilantalet ökas till minst $1,0 \times 10^9/l$ (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Förebyggande av infektion

Profylaktisk behandling med antibakteriella och virushämmande läkemedel (till exempel profylax mot herpes zoster) kan övervägas under behandlingen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Rekommenderad dosering av Sarclisa är 10 mg/kg kroppsvikt administrerat som en intravenös infusion i kombination med pomalidomid och dexametason (Isa-Pd (isatuximab + pomalidomid + dexametason)), eller i kombination med karfilzomib och dexametason (Isa-Kd (isatuximab + karfilzomib + dexametason)) enligt schemat i tabell 1:

Tabell 1: Doseringsschema för Sarclisa i kombination med pomalidomid och dexametason eller i kombination med karfilzomib och dexametason

Cykel	Doseringsschema
Cykel 1	Dag 1, 8, 15 och 22 (varje vecka)
Cykel 2 och efterföljande cykler	Dag 1, 15 (varannan vecka)

Durationen av varje behandlingscykel är 28 dagar. Behandlingen upprepas tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår.

För övriga läkemedel som administreras tillsammans med Sarclisa, se avsnitt Farmakodynamik och information i respektive gällande produktresumé.

Behandlingsschemat måste följas noggrant. Vid utebliven planerad Sarclisa-dos, administrera den uteblivna dosen så snart som möjligt och justera behandlingsschemat för att behålla behandlingsintervallet.

Dosjustering

Ingen dosreducering av Sarclisa rekommenderas.

Administrering av dos bör justeras om patienten får infusionsrelaterade reaktioner (se "Administreringssätt" nedan).

För andra läkemedel som administreras tillsammans med Sarclisa, se information i respektive gällande produktresumé.

Särskilda populationer

Äldre

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser, krävs ingen dosjustering hos äldre patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser och kliniska data, rekommenderas ingen dosjustering för patienter med lätt till kraftigt nedsatt njurfunktion inkluderande End-Stage Renal Disease (ESRD) (se avsnitt Farmakokinetik).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska analyser, rekommenderas ingen dosjustering hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Data hos patienter med måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion är begränsade (se avsnitt Farmakokinetik), men det finns inget som tyder på att dosjustering krävs för dessa patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Sarclisa hos barn under 18 år har inte fastställts.
Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Sarclisa är avsett för intravenös användning. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Infusionshastigheter

Efter spädning ska Sarclisa-infusionen administreras intravenöst med inledande infusionshastighet enligt tabell 2 nedan (se avsnitt Farmakodynamik). En stegvis upptrappning av infusionshastigheten ska endast övervägas vid frånvaro av infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt Biverkningar).

Tabell 2: Infusionshastigheter för administrering av Sarclisa

	Spädnings- volym	Inledande hastighet	Frånvaro av infusionsrelatera d reaktion	Hastighetshöjnin g	Maximal hastighet
Första infusionen	250 ml	25 ml/timme	i 60 minuter	25 ml/timme var 30:e minut	150 ml/timme

Andra infusionen	250 ml	50 ml/timme	i 30 minuter	50 ml/timme i 30 minuter som sedan ökas med 100 ml/timme	200 ml/timme
Efterföljande infusioner	250 ml	200 ml/timme	-	-	200 ml/timme

Administreringen bör justeras om patienten får infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

- Hos patienter i behov av ingripande behandling (grad 2, måttliga infusionsrelaterade reaktioner), bör ett tillfälligt avbrott av infusionen övervägas och symtomatisk medicinering ges. Efter symtomförbättring till grad ≤ 1 (lindrig), kan infusionen med Sarclisa återupptas, under noga övervakning och stödjande behandling vid behov, med högst hälften av den hastighet som användes vid infusionsstart. Om symtomen inte återkommer inom 30 minuter, kan infusionshastigheten ökas till initial doseringshastighet och därefter höjas stegvis, enligt tabell 2.
- Om symtomen efter avbrytande av Sarclisa-behandlingen, inte avtar snabbt eller inte förbättras till grad ≤ 1 , kvarstår eller förvärras trots lämplig medicinering, kräver sjukhusinläggning eller är livshotande, ska behandlingen med Sarclisa avbrytas permanent och erforderlig stödjande behandling vid behov.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckning dokumenteras.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner, oftast lätta till måttliga, har observerats hos 38,2 % av Sarclisa-behandlade patienter i ICARIA-MM och hos 45,8 % av patienterna som behandlats med Isa-Kd i IKEMA (se avsnitt Biverkningar). I ICARIA-MM, sågs alla infusionsrelaterade reaktioner vid den första Sarclisa-infusionen och gick tillbaka samma dag vid 98 % av infusionerna. De vanligaste symtomen på infusionsrelaterade reaktioner var dyspné, hosta, frossa och illamående. De vanligaste allvarliga biverkningarna var hypertoni, dyspné och bronkospasm. I IKEMA uppkom infusionsrelaterade reaktioner i 99,2 % av fallen på infusionsdagen. Hos patienter som behandlades med Isa-Kd upplevde 94,4 % av de som fick en infusionsrelaterad reaktion den under sin första behandlingscykel. Alla infusionsrelaterade reaktioner var övergående. De vanligaste symtomen på infusionsrelaterad reaktion var hosta, dyspné, nästäppa, kräkningar och illamående. De vanligaste allvarliga tecken och symtom var hypertoni och dyspné (se avsnitt Biverkningar).

Även allvarliga infusionsrelaterade reaktioner inklusive svåra anafylaktiska reaktioner har dock observerats efter administrering av Sarclisa.

För att minska risken för och allvarlighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner ska patienten, före Sarclisa-infusion, premedicineras med paracetamol, difenhydramin eller motsvarande; dexametason ska användas både som premedicinering och anti-myelom behandling (se avsnitt Dosering). Tät uppföljning av vitala tecken ska göras under hela Sarclisa-infusionen. Vid behov ska Sarclisa-infusionen avbrytas och erforderlig symtomatisk behandling ges (se avsnitt Dosering).

Om symtomen inte avtar till grad ≤ 1 efter avbruten Sarclisa-infusion, kvarstår eller förvärras trots symtomatisk medicinering, kräver sjukhusinläggning eller är livshotande, ska behandlingen med Sarclisa avbrytas permanent och erforderlig behandling ges.

Neutropeni

Hos patienter som behandlades med Isa-Pd, uppkom neutropeni som en laboratorieavvikelse hos 96,1 % av patienterna och som en biverkning ⁽¹⁾ hos 46,7 % av patienterna. Neutropeni grad 3-4 rapporterades som en laboratorieavvikelse hos 84,9 % av patienterna och som en biverkning ⁽¹⁾ hos 45,4 % av patienterna. Neutropena komplikationer har observerats hos 30,3 % av patienterna, inklusive 11,8 % med febril neutropeni och 25,0 % med neutropena infektioner. Hos patienter som behandlades med Isa-Kd, uppkom neutropeni som en laboratorieavvikelse hos 54,8 % av patienterna och som en biverkning ⁽¹⁾ hos 4,5 % av patienterna. Neutropeni grad 3-4 rapporterades som en laboratorieavvikelse hos 19,2 % av patienterna (17,5 % med grad 3 och 1,7 % med grad 4) och som en biverkning hos 4,0 % av patienterna. Neutropena komplikationer har observerats hos 2,8 % av patienterna, inklusive 1,1 % med febril neutropeni och 1,7 % med neutropena infektioner (se avsnitt Biverkningar).

Övervakning av det totala antalet blodkroppar bör ske regelbundet under hela behandlingen. Patienter med neutropeni ska övervakas för symtom på infektion. Ingen dosreduktion rekommenderas för Sarclisa.

Senareläggning av Sarclisa-dosering och stödbehandling med kolonistimulerande faktorer (t.ex. G-CSF), bör övervägas för att minska risken för neutropeni (se avsnitt Dosering).

(1) Hematologiska laboratorievärden registrerades bara som biverkningar om de ledde till att behandlingen avbröts och/eller dosjustering och/eller innebar en allvarlig situation.

Infektion

En högre incidens av infektioner, inklusive infektioner av Grad ≥ 3 , vanligtvis lunginflammation, övre luftvägsinfektioner och bronkit, uppträdde vid behandling med Sarclisa (se avsnitt Biverkningar). Patienter som ges Sarclisa ska övervakas noga på tecken på infektion och lämplig standardbehandling sättas in. Profylaktisk behandling med antibakteriella och virushämmande läkemedel (till exempel profylax mot herpes zoster) kan övervägas under behandlingen (se avsnitt Dosering och Biverkningar).

Sekundära primära maligniteter

I ICARIA-MM rapporterades sekundära primära maligniteter (SPM) vid en medianuppföljningstid på 52,44 månader hos 10 patienter (6,6 %) behandlade med Isa-Pd och hos 3 patienter (2 %) behandlade med Pd. Sekundära primära maligniteter var hudcancer hos 6 Isa-Pd-behandlade patienter och hos 3 patienter behandlade med Pd, andra solida tumörer än hudcancer hos 3 patienter behandlade med Isa-Pd (en patient hade även hudcancer) och hematologisk malignitet (myelodysplastiskt syndrom) hos 1 patient behandlad med Isa-Pd (se avsnitt Biverkningar). Patienterna fortsatte behandlingen efter resektion av den nya maligniteten, förutom två patienter som behandlades med Isa-Pd. En patient utvecklade metastatiskt melanom och den andra utvecklade myelodysplastiskt syndrom. Den generella nyttan av Isa-Pd är fortsättningsvis gynnsam (se avsnitt Farmakodynamik). I den pågående studien IKEMA rapporterades sekundära primära maligniteter vid en medianuppföljningstid på 20,73 månader hos 13 patienter (7,3 %) av de som behandlades med Isa-Kd och hos 6 patienter (4,9 %) som behandlades med Kd. Sekundära primära maligniteter var hudcancer hos 9 patienter (5,1 %) som behandlades med Isa-Kd och hos 3 patienter (2,5 %) som behandlades med Kd, och var andra solida tumörer än hudcancer hos 5 patienter (2,8 %) som behandlades med Isa-Kd och hos 4 patienter (3,3 %) behandlade med Kd. En patient (0,6 %) i Isa-Kd-gruppen och en patient (0,8 %) i Kd-gruppen hade både hudcancer och andra solida tumörer än hudcancer (se avsnitt Biverkningar). Patienter med hudcancer fortsatte behandlingen efter resektion av hudcancer. Andra solida tumörer än hudcancer diagnostiserades inom 3 månader efter behandlingsstart hos 3 patienter (1,7 %) behandlade med Isa-Kd och hos 2 patienter (1,6 %) behandlade med Kd. Den generella incidensen för sekundära primära maligniteter hos patienter behandlade med Sarclisa är 4,1 %. Läkare bör noggrant utvärdera patienter före och efter behandling för förekomst av SPM och påbörja behandlingen som anges, enligt IMWG (International Myeloma Working Group).

Tumörlyssyndrom

Fall av tumörlyssyndrom (TLS) har rapporterats hos patienter som fått isatuximab. Patienter ska övervakas noggrant och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Interferens med serologiskt test (indirekt antiglobulintest)

Isatuximab binder till CD38 på erythrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test). Denna interferens med det indirekta Coombs testet kan kvarstå i minst 6 månader efter den sista infusionen av Sarclisa. För att undvika eventuella problem med infusion av erythrocyter ska patientens blodtyp bestämmas och screenas innan den första behandlingen påbörjas. Fenotypbestämning enligt lokala rutiner kan övervägas innan behandling med Sarclisa påbörjas. Om behandling med Sarclisa redan påbörjats ska blodcentralen informeras. Patienten ska övervakas för en teoretisk risk för hemolys. Om en akut transfusion blir nödvändig kan icke-korstestade AB0/Rh-kompatibla erythrocyter ges i enlighet med lokal blodbankspraxis (se avsnitt Interaktioner).

Interferens med bestämning av komplett respons (CR)

Isatuximab är en monoklonal IgG kappa-antikropp som kan detekteras vid både serumproteinelektrofores (SPE) och genom immunofixering elektrofores (IFE), som används vid klinisk övervakning av endogent M-protein (se avsnitt Interaktioner). Denna interferens kan påverka bestämningen av CR och sjukdomsprogressionen hos vissa patienter med IgG kappa-myelomprotein. I Isa-Pd-gruppen var det tjugotvå patienter som fick kriteriet Very Good Partial Response (VGPR), där endast resterande för positiv immunofixering testades för interferens. Blodprover från dessa patienter testades genom masspektrometri för att separera isatuximab-signal från myelom-M-protein-signal. I Isa-Kd-gruppen identifierades, av de 27 patienterna med potentiell interferens och som testades med masspektrometri vid känslighetsnivån för immunofixeringstestet (25 mg/dl), 15 patienter som enligt oberoende behandlingssvarskommittén (IRC) hade icke komplett svar (icke-CR) visade inget detekterbart restmyelom M-protein. Bland dessa 15 patienter hade 11 patienter < 5 % plasmaceller i benmärg. Detta indikerar att ytterligare 11 patienter av de 179 Isa-Kd-patienterna (6,1 %) kunde ha CR som bästa svar, vilket leder till en potentiell CR-frekvens på 45,8 % (se avsnitt Interaktioner).

Äldre

Det finns endast begränsade data för patienter ≥ 85 år (se avsnitt Dosering).

Interaktioner

Isatuximab har ingen påverkan på pomalidomids eller karfilzomibs farmakokinetik, eller vice versa.

Interferens med serologiska tester

Eftersom isatuximab, som är en anti-CD38 antikropp, binder till CD38 på ytan av erythrocyter, kan interferens med serologiska blodbankstester leda till ett falskt positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test), antikroppsscreening, testceller för antikroppsidentifiering och antihumant globulin (AHG) korstestning hos patienter som behandlas med isatuximab (se avsnitt Varningar och försiktighet). Metoder för att minska interferens av isatuximab omfattar behandling av testerythrocyter med ditiotreitol (DTT) för att bryta isatuximab bindning, eller andra lokalt validerade metoder. Eftersom blodgruppssystemet Kell också är känsligt för DTT-behandling ska Kell-negativa enheter användas efter uteslutande eller identifiering av alloantikroppar med hjälp av DTT-behandlade erythrocyter.

Interferens med serumproteinelektrofores och immunofixeringstester

Isatuximab kan detekteras via serumproteinelektrofores (SPE) samt analys genom immunofixering (IFE), som används för att övervaka sjukdomsrelaterade monoklonala immunoglobuliner (M-protein). Isatuximab kan påverka korrekt klassificering av responsen enligt kriterierna från *International Myeloma Working Group* (IMWG) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hos patienter med bestående mycket bra partiellt behandlingssvar, där isatuximab-interferens misstänks, ska användning av en validerad isatuximab-specifik IFE-analys övervägas för att särskilja isatuximab från kvarvarande endogent M-protein i patientens serum, för att underlätta bestämning av en komplett respons.

Graviditet

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen med isatuximab och 5 månader efter utsättande av behandlingen.

Graviditet

Det finns ingen erfarenhet av isatuximab under graviditet hos kvinnor. Inga djurstudier avseende reproduktionstoxicitet har gjorts på isatuximab. Det är känt att monoklonala IgG1-antikroppar passerar placenta efter graviditetens första trimester. Isatuximab rekommenderas inte för användning hos gravida kvinnor.

Amning

Det är okänt om isatuximab utsöndras i bröstmjölks hos människa. Humant IgG är känt för att utsöndras i bröstmjölks under de första dagarna efter födseln, vilket minskar till låga koncentrationer relativt snart. Men risken för det ammande barnet kan inte uteslutas under den korta tiden precis efter födseln. För denna specifika period behöver man besluta om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med isatuximab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. Därefter kan isatuximab användas under amningen om det kliniskt behövs.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data för att fastställa eventuella effekter av isatuximab på fertiliteten hos män eller kvinnor (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

För andra läkemedel som administreras tillsammans med isatuximab, se information i respektive gällande produktresumé.

Trafik

Sarclisa har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

I ICARIA-MM, var de vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) neutropeni (46,7 %), infusionsrelaterade reaktioner (38,2 %), pneumoni (30,9 %), övre luftvägsinfektion (28,3 %), diarré (25,7 %) och bronkit (23,7 %).

Allvarliga biverkningar inträffade hos 61,8 % av patienterna som fick Isa-Pd. De vanligaste allvarliga biverkningarna var pneumoni (25,7 %) och febril neutropeni (6,6 %). Permanent avbrytande av behandlingen på grund av biverkningar rapporterades hos 7,2 % av patienterna som behandlades med Isa-Pd. Biverkningar med dödlig utgång under behandlingen rapporterades hos 7,9 % av patienterna som behandlades med Isa-Pd (de som förekom hos mer än 1 % av patienterna var pneumoni hos 1,3 % av patienterna och andra infektioner hos 2,0 % av patienterna).

I IKEMA, var de vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) infusionsrelaterade reaktioner (45,8 %), hypertoni (36,7 %), diarré (36,2 %), övre luftvägsinfektion (36,2 %), pneumoni (28,8 %), trötthet (28,2 %), dyspné (27,7 %), insomni (23,7 %), bronkit (22,6 %) och ryggsmärta (22,0 %). Allvarliga biverkningar inträffade hos 59,3 % av patienterna som fick Isa-Kd. Den vanligaste allvarliga biverkningen var pneumoni (21,5 %).

Permanent avbrytande av behandlingen på grund av biverkningar rapporterades hos 8,5 % av patienterna som behandlades med Isa-Kd. Biverkningar med dödlig utgång under behandlingen rapporterades hos 3,4 % av patienterna som behandlades med Isa-Kd (de som förekom hos mer än 1 % av patienterna var pneumoni och hjärtsvikt som båda förekom hos 1,1 % av patienterna).

Tabell över biverkningar

Dessa biverkningar presenteras enligt NCI Common Toxicity Criteria, COSTART och enligt MedDRA organsystemklass. Frekvenser definieras enligt följande: mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1 000, <1/100); sällsynta (>1/10 000, <1/1 000) och mycket sällsynta (<1/10 000), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvens, listas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningarna rapporterades från de 152 patienter som fick Isa-Pd med en median exponeringstid på 41 veckor i ICARIA-MM-studien (se avsnitt Farmakodynamik).

Tabell 3^a: Biverkningar rapporterade hos patienter med multipelt myelom behandlade med isatuximab i kombination med pomalidomid och dexametason (ICARIA-MM) ^b

Organsystemklass	Biverkning	Frekvens	Incidens (%) (N=152)	
			Alla grader	Grad ≥3
Infektioner och infestationer	Pneumoni ^{c d}	Mycket vanliga	47 (30,9)	40 (26,3)
	Övre luftvägsinfektion*	Mycket vanliga	43 (28,3)	5 (3,3)
	Bronkit*	Mycket vanliga	36 (23,7)	5 (3,3)
	Herpes zoster	Vanliga	7 (4,6)	1 (0,7)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecifiserade (samt cystor och polyper) ^e	Hudcancer	Vanliga	6 (3,9)	4 (2,6)
	Solid tumör (annan än hudcancer)	Vanliga	3 (2,0)	2 (1,3)
	Hematologisk malignitet	Mindre vanliga	1 (0,7)	1 (0,7)
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni ^f	Mycket vanliga	71 (46,7)	70 (46,1)
	Febril neutropeni	Mycket vanliga	18 (11,8)	18 (11,8)
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion ^g	Mindre vanliga	5 (0,3)	5 (0,3)
Metabolism och nutrition	Minskad aptit*	Vanliga	15 (9,9)	2 (1,3)
Hjärtat	Förmaksflimmer	Vanliga	7 (4,6)	3 (2,0)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné*	Mycket vanliga	23 (15,1)	6 (3,9)
Magtarmkanalen	Diarré*	Mycket vanliga	39 (25,7)	3 (2,0)
	Illamående*	Mycket vanliga	23 (15,1)	0
	Kräkningar*	Mycket vanliga	18 (11,8)	2 (1,3)
Undersökningar	Viktminskning*	Vanliga	10 (6,6)	0
		Mycket vanliga	58 (38,2)	4 (2,6)

Organsystemklass	Biverkning	Frekvens	Incidens (%) (N=152)	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterad reaktion ^d			

^a Endast TEAEs rapporteras i tabell 3. De hematologiska laboratorievärdena rapporteras i tabell 5.

^b Brytdatum var 11 oktober 2018. Medianuppföljningstid = 11,60 månader.

^c Termen pneumoni är en gruppering av följande termer: atypisk pneumoni, bronkopneumoni med aspergill os, pneumoni, Haemophilus pneumoni, influensapneumoni, pneumokockpneumoni, streptokockpneumoni, viruspneumoni, bakteriell pneumoni, Haemophilus infektion, lunginflammation, svamppneumoni och Pneumocystis jirovecii pneumoni.

^d Se "Beskrivning av utvalda biverkningar"

^e Brytdatum var 14 mars 2022. Medianuppföljningstid = 52,44 månader. Baserat på sekundära primära maligniteter rapporterade under studiebehandlingsperioden och under perioden efter behandlingen.

^f De hematologiska laboratorievärdena registrerades som TEAEs endast om de ledde till avbruten behandling och/eller dosjustering eller uppfyllde ett allvarligt kriterium.

^g Baserat på kliniska studier på multipelt myelom.

*Ingen grad 4

Biverkningarna rapporterades från de 177 patienter som fick Isa-Kd med en median exponeringstid på 80,0 veckor i IKEMA-studien (se avsnitt Farmakodynamik).

Tabell 4^a: Biverkningar rapporterade hos patienter med multipelt myelom behandlade med isatuximab i kombination med karfilzomib och dexametason (IKEMA)

Organsystemklass	Biverkning	Frekvens	Incidens (%) (N=177)	
			Alla grader	Grad ≥3
Infektioner och infestationer	Pneumoni ^{b, c}	Mycket vanliga	28,8 %	20,9 %
	Övre luftvägsinfektion*	Mycket vanliga	36,2 %	3,4 %
	Bronkit*	Mycket vanliga	22,6 %	2,3 %
	Herpes zoster	Vanliga	2,3 %	0,6 %
Blodkärll	Hypertoni*	Mycket vanliga	36,7 %	20,3 %
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Hudcancer*	Vanliga	5,1 %	0,6 %
	Solid tumör (annan än hudcancer)	Vanliga	3,4 %	1,7 %
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni ^d	Vanliga	4,5 %	4,0 %
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion ^e	Mindre vanliga	5 (0,3)	5 (0,3)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné*	Mycket vanliga	27,7 %	5,1 %
	Hosta*	Mycket vanliga	19,8 %	0 %

Magtarmkanalen	Diarré*	Mycket vanliga	36,2 %	2,8 %
	Kräkningar*	Mycket vanliga	15,3 %	1,1 %
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet*	Mycket vanliga	28,2 %	3,4 %
Skador och förgiftningar	Infusionsrelaterad reaktion ^c	Mycket vanliga	45,8 %	0,6 %

^a Endast TEAEs rapporteras i tabell 4. De hematologiska laboratorievärdena rapporteras i tabell 6.

^b Termen pneumoni är en gruppering av följande termer: atypisk pneumoni, pneumocystis jirivecii pneumoni, pneumoni, influensa pneumoni, legionella pneumoni, streptokockpneumoni, viruspneumoni och pulmonell sepsis.

^c Se "Beskrivning av utvalda biverkningar"

^d De hematologiska laboratorievärdena registrerades som TEAEs endast om de ledde till avbruten behandling och/eller dosjustering eller uppfyllde ett allvarligt kriterium.

^e Baserat på kliniska studier på multipelt myelom.

* Ingen grad 4 eller 5.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

I studien ICARIA-MM rapporterades infusionsrelaterade reaktioner hos 58 patienter (38,2 %) behandlade med Sarclisa. Alla patienter som fick infusionsrelaterade reaktioner upplevde dessa vid första Sarclisa-infusionen, och 3 patienter (2,0 %) upplevde också infusionsrelaterade reaktioner vid andra infusionen och 2 patienter (1,3 %) vid den fjärde infusionen. Infusionsrelaterade reaktioner av grad 1 rapporterades hos 3,9 %, grad 2 hos 31,6 %, grad 3 hos 1,3 % och grad 4 hos 1,3 % av patienterna. Alla infusionsrelaterade reaktioner var reversibla och gick tillbaka samma dag som infusionen i 98 % av fallen. Tecken och symtom på grad 3 eller 4 infusionsrelaterade reaktioner innefattar dyspné, hypertoni och bronkospasm. Incidensen för infusionsavbrott på grund av infusionsrelaterade reaktioner var 28,9 %. Mediandurationen till infusionsavbrott var 55 minuter. Avbrytande av behandling på grund av infusionsrelaterade biverkningar rapporterades hos 2,6 % av patienterna i Isa-Pd-gruppen.

I IKEMA rapporterades infusionsreaktioner hos 81 patienter (45,8 %) som behandlades med Isa-Kd. Grad 1 infusionsrelaterade reaktioner rapporterades hos 13,6 %, grad 2 hos 31,6 % och grad 3 hos 0,6 % av patienterna som behandlades med Isa-Kd. Alla infusionsrelaterade reaktioner var reversibla och försvann samma dag i 73,8 % av fallen hos Isa-Kd-patienter och på mer än 2 dagar i 2,5 % av fallen hos Isa-Kd-patienter. Tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 inkluderade dyspné och hypertoni. Incidensen av patienter med avbruten isatuximab-infusion på grund av infusionsrelaterade reaktioner var 29,9 %. Mediantiden till avbruten isatuximab-infusion var 63 minuter. Isatuximab avbröts hos 0,6 % av patienterna på grund av infusionsrelaterade reaktioner. (Se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Infektioner

I studien ICARIA-MM var incidensen för infektion av grad 3 eller högre 42,8 %. Pneumoni var den vanligaste rapporterade svåra infektionen av grad 3 och rapporterades hos 21,7 % av patienterna i Isa-Pd-gruppen jämfört med 16,1 % av patienterna i Pd-gruppen och grad 4 hos 3,3 % av patienterna i Isa-Pd-gruppen jämfört med 2,7 % i Pd-gruppen. Avbrytande av behandling på grund av infektion rapporterades i 2,6 % av

patienterna i Isa-Pd-gruppen jämfört med 5,4 % i Pd-gruppen. Dödliga infektioner rapporterades hos 3,3 % av patienterna i Isa-Pd-gruppen och 4,0 % hos Pd-gruppen. I IKEMA var förekomsten av infektioner av grad 3 eller högre 38,4 %. Pneumoni var den vanligaste rapporterade svåra infektionen av grad 3 och rapporterades hos 15,8 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen jämfört med 10,7 % i Kd-gruppen, och grad 4 hos 3,4 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen jämfört med 2,5 % i Kd-gruppen. Behandlingen avbröts på grund av infektion hos 2,8 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen jämfört med 4,9 % i Kd-gruppen. Dödliga infektioner rapporterades hos 2,3 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen och 0,8 % i Kd-gruppen. (Se avsnitt Varningar och försiktighet).

I kliniska studier med recidiverande och refraktärt multipelt myelom rapporterades herpes zoster hos 2,0 % av patienterna. I studien ICARIA-MM var incidensen av herpes zoster 4,6 % i Isa-Pd-gruppen jämfört med 0,7 % i Pd-gruppen, och i IKEMA var incidensen 2,3 % i Isa-Kd-gruppen jämfört med 1,6 % i Kd-gruppen.

Hjärtsvikt

I IKEMA rapporterades hjärtsvikt (inklusive hjärtsvikt, dekompenenserad hjärtsvikt, akut hjärtsvikt, kronisk hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt och lungödem) hos 7,3 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen (4,0 % av grad ≥ 3) och hos 6,6 % av patienterna i Kd-gruppen (4,1 % av grad ≥ 3). Allvarlig hjärtsvikt observerades hos 4,0 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen och hos 3,3 % av patienterna i Kd-gruppen. Hjärtsvikt med dödligt utfall under behandlingen rapporterades hos 1,1 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen och ingen rapporterades i Kd-gruppen (se aktuell förskrivningsinformation för karfilzomib).

Hematologiska laboratorievärden

Tabell 5 – Hematologiska laborietestabnormiteter hos patienter behandlade med isatuximab i kombination med pomalidomid och dexametason – jämfört med pomalidomid och dexametason (ICARIA-MM)

Laborietest parameter	Sarclisa + pomalidomid + dexametason n(%) (N=152)			Pomalidomid + dexametason n(%) (N=147)		
	Alla grader	Grad 3	Grad 4	Alla grader	Grad 3	Grad 4
Anemi	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropeni	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Lymfopeni	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombocytopeni	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Beräkning av procenttalet är kalkylerat på antalet patienter med minst en utvärdering av laborietest under perioden för observation.

Tabell 6 – Hematologiska laborietestabnormiteter hos patienter behandlade med isatuximab i kombination med karfilzomib och dexametason – jämfört med karfilzomib och dexametason (IKEMA)

Laborietest parameter	Sarclisa + karfilzomib + dexametason (N=177)			Karfilzomib + dexametason (N=122)		
	Alla grader	Grad 3	Grad 4	Alla grader	Grad 3	Grad 4
Anemi	99,4 %	22,0 %	0 %	99,2 %	19,7 %	0 %
Neutropeni	54,8 %	17,5 %	1,7 %	43,4 %	6,6 %	0,8 %
Lymfopeni	94,4 %	52,0 %	16,9 %	95,1 %	43,4 %	13,9 %

Laboratorietest parameter	Sarclisa + karfilzomib + dexametason (N=177)			Karfilzomib + dexametason (N=122)		
	Alla grader	Grad 3	Grad 4	Alla grader	Grad 3	Grad 4
Trombocytopeni	94,4 %	18,6 %	11,3 %	87,7 %	15,6 %	8,2 %

Beräkning av procenttalet är kalkylerat på antalet patienter med minst en utvärdering av laboratorietest under perioden för observation.

Immunogenitet

Genom 9 kliniska studier inom multipelt myelom med isatuximab, som singelbehandling eller i kombination inkluderat ICARIA-MM och IKEMA (N=1018) var incidensen av behandlingsframmbrytande anti-läkemedelsantikroppar (ADAs) 1,9 %. Ingen effekt av ADAs observerades för isatuximab gällande farmakokinetik, effekt och säkerhet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Tecken och symptom

Det finns ingen erfarenhet av överdosering av isatuximab från kliniska studier. I kliniska studier har intravenösa doser av isatuximab upp till 20 mg/kg administrerats.

Behandling

Det finns ingen känd specifik antidot mot överdosering av Sarclisa. I händelse av överdosering av isatuximab ska patienten övervakas med avseende på tecken eller symptom på biverkningar, och lämplig symptomatisk behandling ska omedelbart sättas in.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Isatuximab är en IgG1-deriverad monoklonal antikropp som binder till en specifik extracellulär CD38-receptor-epitop. CD38 är ett transmembran-glykoprotein med mycket högt uttryck på myelomceller. *In vitro* verkar isatuximab genom en IgG-Fc-beroende mekanism som innefattar: antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC), antikroppsberoende cellulär fagocytos (ADCP) och komplementberoende cytotoxicitet (CDC). Isatuximab kan även utlösa tumörcelldöd genom att inducera apoptos via en Fc-oberoende mekanism.

In vitro blockerar isatuximab CD38:s enzymaktivitet, vilken katalyserar syntes och hydrolys av cykliskt ADP-ribos som har kalciummobiliserande effekt. Isatuximab hämmar cADPR-produktion från extracellulärt NAD i myelomceller.

Isatuximab kan aktivera NK-celler *in vitro* i frånvaro av CD38-positiva tumörceller.

En minskning av totala antalet CD16⁺- och CD56⁺NK-celler, CD19⁺B-celler, CD4⁺ T-celler och T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) *in vivo* observerades i perifert blod hos patienter som behandlades med isatuximab-monoterapi.

Vid monoterapi med Sarclisa hos myelompatienter inducerades klonal expansion av T-cellreceptorrepertoaren, vilket tyder på ett adaptivt immunsvär.

Kombinationen isatuximab och pomalidomid *in vitro* förstärker lysering av CD38 myelomceller – beroende av effektorceller (ADCC) och med direkt tumörcelldödande aktivitet – jämfört med om isatuximab ges ensamt. *In vivo*-undersökningar i djur där en human myelomxenograftmodell i möss visade att kombinationen isatuximab och pomalidomid ger större antitumöraktivitet än vad isatuximab eller pomalidomid ger var för sig.

Klinisk effekt och säkerhet

ICARIA-MM (EFC14335)

Effekt och säkerhet av Sarclisa i kombination med pomalidomid och dexametason utvärderades i ICARIA-MM (EFC14335), som var en multi-center, multi-nationell, randomiserad, öppen, tvåarms fas III-studie hos patienter med recidiverande och/eller refraktärt multipelt myelom. Patienterna hade fått minst två tidigare behandlingar med lenalidomid och en proteasomhämmare med sjukdomsprogression vid eller inom 60 dagar efter tidigare avslutad behandling. Patienter med primär refraktär sjukdom deltog inte.

Totalt 307 patienter randomiserades 1:1 för att få antingen Sarclisa i kombination med pomalidomid och dexametason (Isa-Pd-gruppen, 154 patienter) eller pomalidomid och dexametason (Pd-gruppen, 153 patienter). Behandlingen gavs i 28-dagarscykler i båda grupperna tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppnåddes. Sarclisa 10 mg/kg gavs som intravenös infusion en gång i veckan under första cykeln och därefter varannan vecka.

Pomalidomid 4 mg peroralt togs en gång dagligen från dag 1 till 21 i alla 28-dagarscykler. Dexametason (peroralt/intravenöst) 40 mg (20 mg för patienter ≥75 år) gavs dag 1, 8, 15 och 22 i alla 28-dagarscykler.

Överlag var demografiska data och sjukdomsbild liknande mellan de två behandlingsgrupperna vid studiestart, med några mindre avvikelser. Medianpatientåldern var 67 år (36-86), 19,9 % av patienterna var ≥75 år. ECOG PS var 0 hos 35,7 % av patienterna i isatuximab-gruppen och 45,1 % i jämförelsegruppen, 1 hos 53,9 % av patienterna i isatuximabgruppen och 44,4 % i jämförelsegruppen, 2 hos 10,4 % av patienterna i isatuximabgruppen och 10,5 % i jämförelsegruppen, 10,4 % av patienterna i isatuximabgruppen och 10,5 % i jämförelsegruppen hade haft KOL eller astma, 38,6 % av patienterna i isatuximab-gruppen och 33,3 % i jämförelse-gruppen hade haft nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min/1,73 m²). Stadie för multipelt myelom enligt det internationella stadieindelningssystemet (ISS) var vid studiestart I hos 37,5 % (41,6 % i isatuximabgruppen och 33,3 % i jämförelsegruppen), II hos 35,5 % (34,4 % i isatuximabgruppen och 36,6 % i jämförelsegruppen) och III hos 25,1 % (22,1 % i isatuximabgruppen och 28,1 % i jämförelsegruppen). Överlag hade 19,5 % av patienterna (15,6 % i isatuximabgruppen och 23,5 % i jämförelsegruppen) högrisk kromosomavvikelser vid studiestart: del(17p), t(4;14) och t(14;16) förelåg hos 12,1 % (9,1 % i isatuximabgruppen och 15,0 % i jämförelsegruppen), 8,5 % (7,8 % i isatuximabgruppen och 9,2 % i jämförelsegruppen) respektive 1,6 % (0,6 % i isatuximabgruppen och 2,6 % i jämförelsegruppen) av patienterna.

Medianantalet tidigare genomgångna behandlingar var 3 (2–11). Alla patienter fick en proteasomhämmare och lenalidomid innan behandling, och 56,4 % av patienterna hade tidigare fått stamcellstransplantation. En majoritet av patienterna (92,5 %) svarade inte på lenalidomidbehandling, 75,9 % svarade inte på proteasomhämmare och 72,6 % svarade inte på kombinationen immunmodulerare och proteasomhämmare, och 59 % av patienterna svarade inte på lenalidomid vid den sista behandlingen.

Medianbehandlingstiden var 41,0 veckor för Isa-Pd-gruppen och 24,0 veckor för Pd-gruppen.

Progressionsfri överlevnad ("Progression Free Survival", PFS) var primärt effektmått i ICARIA-MM. Förbättring i PFS representerade en 40,4 procentig minskning av risken för försämring eller död för patienter i Isa-Pd-gruppen.

Effektresultat presenteras i tabell 7 och Kaplan-Meier-grafer för PFS och generell överlevnad ses i figur 1 och 2:

Tabell 7: Effekt av Sarclisa i kombination med pomalidomid och dexametason jämfört med pomalidomid och dexametason, vid behandling av multipelt myelom (intent-to-treat-analys)

Effektmått	Sarclisa + pomalidomid + dexametason N =154	Pomalidomid + dexametason N = 153
Progressionsfri överlevnad (PFS)^{a,b}		
Median (månader) [95% KI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Risikkvot ^c [95% KI]	0,596 [0,436-0,814]	
p-värde (stratifierat log-rank-test) ^c	0,0010	
Total svarsfrekvens^d Antal med behandlingssvar (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [95% KI] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Oddsquot vs jämförelsebehandling [95% exakt KI]	2,795 [1,715-4,562]	
p-värde (stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	<0,0001	
Stringent komplett behandlingssvar (sCR) + Komplet behandlingssvar (CR) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Mycket bra partiellt behandlingssvar (VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Partiellt behandlingssvar (PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR eller bättre n (%) [95% KI] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Oddsquot vs jämförelsebehandling [95% exakt KI]	5,026 [2,514-10,586]	
p-värde (stratifierat Cochran-Mantel Haenszel) ^c	<0,0001	

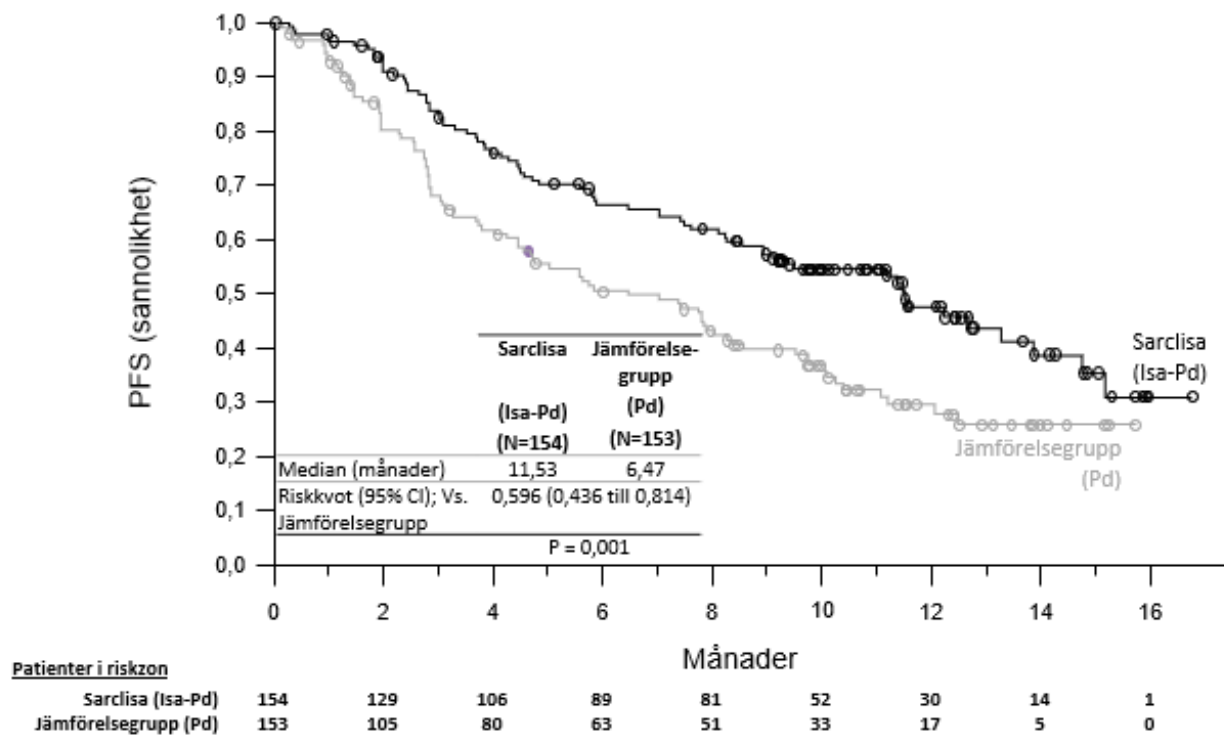
Effektmått	Sarclisa + pomalidomid + dexametason N =154	Pomalidomid + dexametason N = 153
Svarsduration^f * Median i månader [95% KI] ^g	13,27 [10,612-EU]	11,07 [8,542-EU]
^a PFS-resultat utvärderades av en oberoende behandlingssvarkommitté, baserat på centrala laboratoriedata på M-protein och central radiologisk bildgranskning, med kriterier fastställda av International Myeloma Working Group (IMWG). ^b Patienter som inte hade progressiv sjukdom eller hade dött vid brytdatum för analys eller vid tidpunkten då ytterligare anti-myelombehandling inleddes, uteslöts vid det som kom först av senaste giltiga sjukdomsutvärdering som inte visade på progressiv sjukdom innan eventuell ytterligare anti-myelombehandling (i förekommande fall) eller vid brytdatum för analys, beroende på vilket som kom först. ^c Stratifierat på ålder (<75 år vs. >75 år) och antal tidigare genomgångna behandlingar (2 eller 3 vs. >3) enligt IRT. ^d sCR, CR, VGPR och PR utvärderades av den oberoende behandlingssvarkommittén med IMWG-kriterierna. ^e Uppskattat med Clopper-Pearson-metoden. ^f Svarsdurationen bestämdes för alla patienter som uppnådde ett svar på $\geq$PR (93 patienter i isatuximabgruppen och 54 patienter i jämförelsegruppen). Kaplan-Meier-estimat för svarsduration. ^g KI för Kaplan-Meier-estimat beräknas med log-log-transformation av överlevnadsfunktion och metoder från Brookmeyer och Crowley. * Brytdatum var 11 oktober 2018. Median-uppföljningstid=11,60 månader. HR <1 innebär fördel för Isa-Pd-gruppen. EU: ej uppnått		

I patienter med högrisk-cytogenetik (utvärdering på centralt laboratorium) var median-PFS 7,49 (95 % KI: 2,628 till NC (non-calculable)) i Isa-Pd-gruppen och 3,745 (95 % KI: 2,793 till 7,885) i Pd-gruppen (HR=0,655, 95 % KI: 0,334 till 1,283). PFS-förbättring i Isa-Pd-gruppen sågs även hos patienter $\geq$ 75 år (HR=0,479, 95 % KI: 0,242 till 0,946), med ISS (International Staging System) stadium III vid studiestart (HR= 0,635, 95 % KI: 0,363 till 1,110), med start-kreatininclearance <60 ml/min/1,73 m² (HR=0,502, 95 % KI: 0,297 till 0,847), med >3 tidigare behandlingar (HR=0,590, 95 % KI: 0,356 till 0,977) hos patienter som var refraktära mot tidigare behandling med lenalidomid (HR=0,593; 95 % KI: 0,431 to 0,816) eller proteasomhämmare (HR=0,578, 95 % KI: 0,405 till 0,824) och hos de som var refraktära för lenalidomid vid sista omgången innan studiestart (HR=0,601, 95 % KI: 0,436 till 0,828).

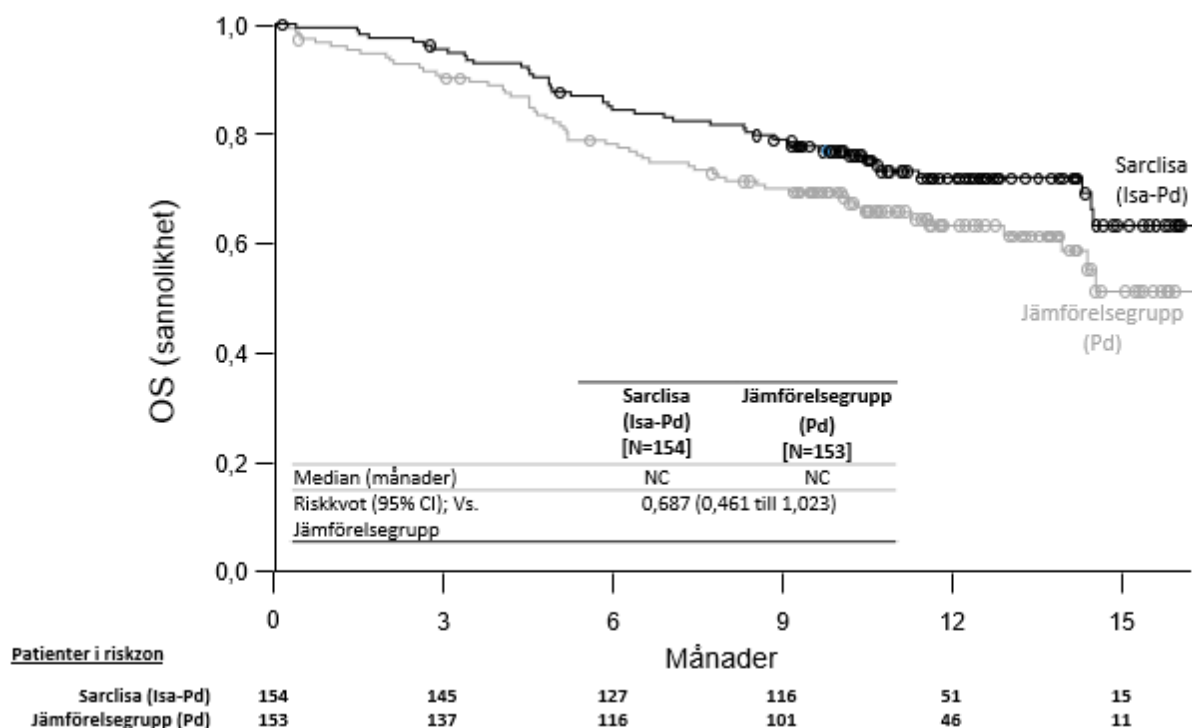
Data är otillräckliga för att dra slutsatser kring effekten av Isa.Pd-regimen i patienter som nyligen behandlats med daratumumab (1 patient i isatuximabgruppen och ingen patient i jämförelsegruppen).

Mediantiden till första svaret hos de som svarade på behandlingen var 35 dagar i Isa-Pd-gruppen och 58 dagar i Pd-gruppen. Vid en medianuppföljningstid på 52,44 månader, var den slutliga totala överlevnaden i median 24,57 månader i Isa-Pd-gruppen och 17,71 månader i Pd-gruppen (HR = 0,776, 95 % KI: 0,594 till 1,015).

Figur 1: Kaplan-Meier-grafer för PFS – ITT-population – ICARIA-MM (utvärderat av en oberoende behandlingssvarkommitté)



Figur 2 - Kaplan-Meier-grafer för total överlevnad - ITT-population - ICARIA-MM



Brytdatum = 11 oktober 2018

I ICARIA-MM (EFC12335)-studien användes en viktbaserad volym vid isatuximabinfusionen. Den fasta infusionsvolymen som beskrivs i avsnitt Dosering utvärderades under studie TCD14079 del B, och farmakokinetisk simulering bekräftade att minimal skillnad ses i farmakokinetik efter injektion av en patientviktbaserad volym jämfört med en fast volym på 250 ml (se avsnitt Farmakokinetik). I studie TCD14079 del B sågs inga andra säkerhetsrelaterade signaler eller annan effekt och säkerhet än i

IKEMA (EFC15246)

Effekten och säkerheten av Sarclisa i kombination med karfilzomib och dexametason utvärderades i IKEMA (EFC15246), en multicenter, multinationell, randomiserad, öppen, 2-armad fas III-studie på patienter med recidiverande och/eller refraktärt multipelt myelom. Patienter hade fått en till tre tidigare behandlingar. Patienter med primär refraktär sjukdom, som tidigare hade behandlats med karfilzomib, eller som var refraktär mot tidigare monoklonal anti-CD38-antikroppsbehandling uteslöts.

Totalt 302 patienter randomiserades i ett förhållande 3:2 för att få antingen Sarclisa i kombination med karfilzomib och dexametason (Isa-Kd, 179 patienter) eller karfilzomib och dexametason (Kd, 123 patienter). Behandlingen administrerades i båda grupperna i 28-dagars cykler tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Sarclisa 10 mg/kg administrerades som en i.v. infusion varje vecka i den första cykeln och därefter varannan vecka. Karfilzomib administrerades som en i.v. infusion i en dos av 20 mg/m² på dag 1 och 2; 56 mg/m² dag 8, 9, 15 och 16 i cykel 1; och i en dos av 56 mg/m² dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16 vid efterföljande cykler i varje 28-dagars cykel. Dexametason (i.v. under dagarna med isatuximab- och/eller karfilzomib-infusioner och p.o. de andra dagarna) 20 mg gavs på dagarna 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 och 23 vid varje 28-dagarscykel.

Sammantaget var demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper lika vid baslinjen mellan de två behandlingsgrupperna. Medianpatientens ålder var 64 år (intervall 33-90), 8,9 % av patienterna var ≥ 75 år. ECOG PS var 0 hos 53,1 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen och 59,3 % i Kd-gruppen, 1 hos 40,8 % i Isa-Kd-gruppen och 36,6 % i Kd-gruppen och 2 hos 5,6 % i Isa-Kd-gruppen och 4,1 % i Kd-gruppen och 3 hos 0,6 % i Isa-Kd-gruppen och 0 % i Kd-gruppen. Andelen patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) var 24,0 % i Isa-Kd-gruppen jämfört med 14,6 % i Kd-gruppen. International Staging System (ISS) -stadiet vid studiestart var I hos 53,0 %, II hos 31,1 % och III hos 15,2 % av patienterna. Revised-ISS (R-ISS) -stadiet vid studiestart var I hos 25,8 %, II hos 59,6 % och III hos 7,9 % av patienterna. Sammantaget hade 24,2 % av patienterna kromosomavvikelser med hög risk vid studiestart; del (17 p), t (4; 14), t (14; 16) var närvarande hos 11,3 %, 13,9 % respektive 2,0 % av patienterna. Dessutom var gen (1q21) närvarande hos 42,1 % av patienterna.

Medianantalet för tidigare behandlingslinjer var 2 (intervall 1-4) med 44,4 % av patienterna som fick en tidigare behandlingslinje. Sammantaget fick 89,7 % av patienterna tidigare proteasomhämmare, 78,1 % fick tidigare immunmodulatorer (inklusive 43,4 % som fick tidigare lenalidomid) och 61,3 % fick tidigare stamcellstransplantation. Sammantaget var 33,1 % av patienterna refraktära mot tidigare proteasomhämmare, 45,0 % var refraktära mot tidigare immunmodulatorer (inklusive 32,8 % refraktära mot lenalidomid) och 20,5 % var refraktära mot både en proteasomhämmare och en immunmodulator.

Mediantiden för behandlingen var 80,0 veckor för Isa-Kd-gruppen jämfört med 61,4 veckor för Kd-gruppen.

Progressionsfri överlevnad (PFS) var IKEMAs primära effektmått. Med en medianuppföljningstid på 20,73 månader, visade den primära analysen av PFS en statistiskt signifikant förbättring av PFS representerad av en 46,9 % minskning av risken för sjukdomsprogression eller död hos patienter som behandlades med Isa-Kd jämfört med patienter som behandlades med Kd.

Effektnresultaten presenteras i tabell 8 och Kaplan-Meier-grafer för PFS ges i figur 3:

Tabell 8: Effekt av Sarclisa i kombination med karfilzomib och dexametason i jämförelse med karfilzomib och dexametason vid behandling av multipelt myelom (intent-to-treat-analys)

Effektmått	Sarclisa + karfilzomib + dexametason N = 179	Karfilzomib + dexametason N = 123
Progressionsfri överlevnad ^a	EU [EU -EU]	19,15 [15,77-EU]
Median (månader)	0,531 [0,318-0,889]	
[95 % KI]	0,0013	
Riskkvot ^b [99 % KI]		
p-värde (stratifierat Log-Rank test) ^b		
Total svarsfrekvens ^c	86,6 %	82,9 %
Antal med behandlingssvar (sCR+CR+VGPR+PR)	[0,8071-0,9122]	[0,7509-0,8911]
[95 % KI] ^d		
p-värde (stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel) ^b	0,3859	
Komplett behandlingssvar (CR)	39,7 %	27,6 %
Mycket bra partiellt behandlingssvar (VGPR)	33,0 %	28,5 %
Partiellt behandlingssvar (PR)	14,0 %	26,8 %
VGPR eller bättre (sCR+CR+VGPR)	72,6 %	56,1 %
[95 % KI] ^d	[0,6547-0,7901]	[0,4687 -0,6503]
p-värde (stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel) ^{b e}	0,0021	
CR ^f	39,7 %	27,6 %
[95 % KI] ^d	[0,3244-0,4723]	[0,1996 to 0,3643]
Minimal resttumör negativt värde ^g	29,6 %	13,0 %
[95 % KI] ^d	[0,2303-0,3688]	[0,0762-0,2026]
p-värde (stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel) ^{b e}	0,0008	
Svarsduration ^h *(PR eller bättre)	EU [EU-EU]	EU [14,752-EU]
Median i månader [95 % KI] ⁱ		
Riskkvot ^b [95 % KI]	0,425 [0,269-0,672]	

^a PFS-resultat utvärderades av en oberoende behandlingssvarkommitté, baserat på centrala laboratoriedata på M-protein och central radiologisk bildgranskning, med kriterier fastställda av International Myeloma Working Group (IMWG).

^b Stratifierat på antalet tidigare behandlingslinjer (1 vs > 1) R-ISS (I eller II kontra III kontra ej klassificerad) enligt IRT.

^c sCR, CR, VGPR och PR utvärderades av den oberoende behandlingssvarkommittén med IMWG-kriterierna.

^d Uppskattat med Clopper-Pearson-metoden.

^e Nominellt p-värde

^f CR ska testas med slutanalys.

^g Baserat på en känslighetsnivå på 10⁻⁵ av NGS i ITT-populationen.

^h Baserat på patienter ITT-populationen. Kaplan-Meier-estimat för svarsduration.

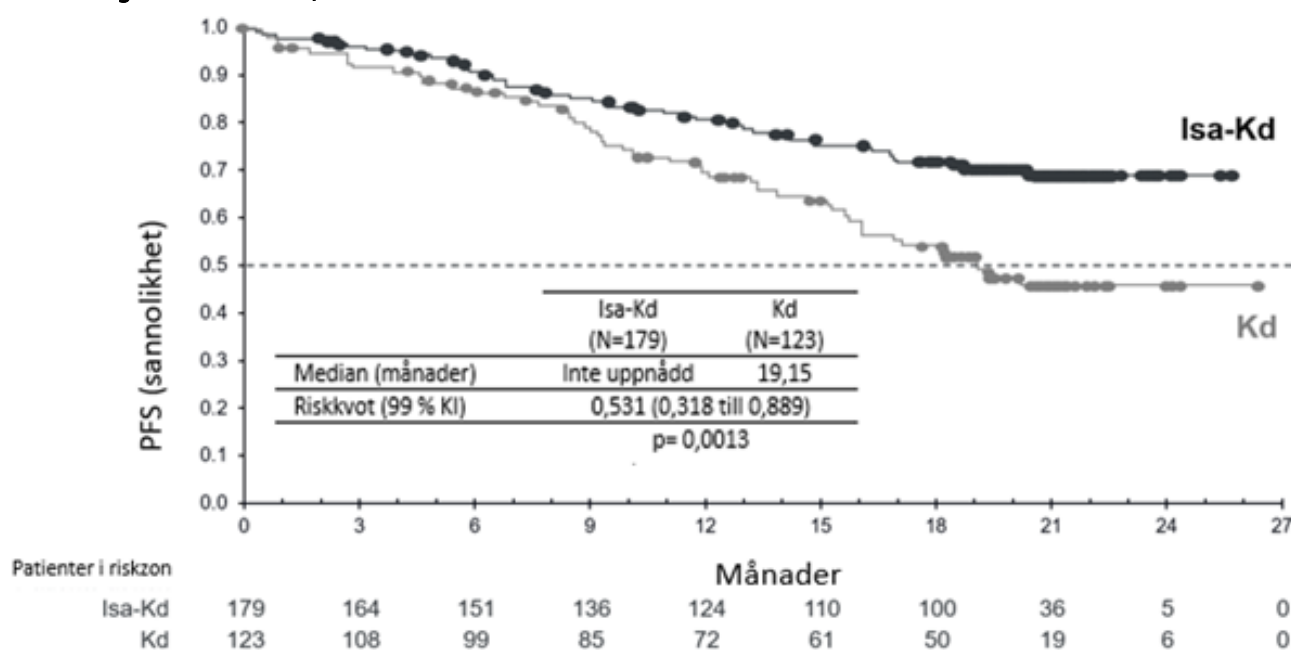
Effektmått	Sarclisa + karfilzomib + dexametason N = 179	Karfilzomib + dexametason N = 123
ⁱ KI för Kaplan-Meier-estimat beräknas med log-log-transformation av överlevnadsfunktion och metoder från Brookmeyer och Crowley. * Brytdatum var 7 februari 2020. Median-uppföljningstid=20,73 månader. HR < 1 innebär fördel för Isa-Kd-gruppen. EU: Ej uppnått.		

PFS-förbättringar i Isa-Kd-gruppen observerades hos patienter med högrisk cytogenetik (central laboratoriebedömning, HR = 0,724; 95 % KI: 0,361 till 1,451), med gen (1q21) kromosomavvikelse (HR = 0,569; 95 % KI: 0,330 till 0,981), ≥ 65 år (HR = 0,429; 95 % KI: 0,248 till 0,742), med baslinje-eGFR (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,273; 95 % KI: 0,113 till 0,660), med > 1 tidigare behandlingslinje (HR = 0,479; 95 % KI: 0,294 till 0,778), med ISS-steg III vid studiestart (HR = 0,650; 95 % KI: 0,295 till 1,434), och hos patienter refraktära av tidigare behandling med lenalidomid (HR = 0,598; 95 % KI: 0,339 till 1,055). I känslighetsanalysen utan censurering för ytterligare anti-myelombehandling nåddes inte (EU) median PFS i Isa-Kd-gruppen jämfört med 19,0 månader (95 % KI: 15,38 till EU) i Kd-gruppen (HR = 0,572; 99 % KI: 0,354 till 0,925, p = 0,0025).

Otillräckliga data finns tillgängliga för att dra slutsatser om effekten av Isa-Kd hos patienter som tidigare behandlats med daratumumab (1 patient i isatuximab-armen och ingen patient i jämförelsearmen).

Mediantiden till det första svaret var 1,08 månader i Isa-Kd-gruppen och 1,12 månader i Kd-gruppen. Med en medianuppföljningstid på 20,73 månader hade 17,3 % patienter i Isa-Kd-armen och 20,3 % patienter i Kd-armen avlidit.

Figur 3 - Kaplan-Meier-grafer för PFS - ITT-population - IKEMA (utvärderat av en oberoende behandlingssvarkommitté)



Brytdatum = 7 februari 2020.

Bland patienter med eGFR (MDRD) < 50 ml/min/1,73 m² vid baslinjen observerades fullständig njurrespons (≥ 60 ml/min/1,73 m² vid ≥ 1 utvärdering efter baslinjen) för 52,0 % (13/25) av patienterna i Isa-Kd-gruppen och 30,8 % (4/13) i Kd-gruppen. Ihållande fullständig njurrespons (≥ 60 dagar) inträffade

hos 32,0 % (8/25) av patienterna i Isa-Kd-gruppen och hos 7,7 % (1/13) i Kd-gruppen. Hos de 4 patienterna i Isa-Kd-gruppen och de tre patienterna i Kd-gruppen med gravt nedsatt njurfunktion vid baslinjen (eGFR (MDRD) > 15 till < 30 ml/min/1,73 m²), observerades minimalt njurrespons (≥ 30 till < 60 ml/min/1,73 m² vid ≥ 1 bedömning efter baslinjen) för 100 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen och 33,3 % av patienterna i Kd-gruppen.

Vid en medianuppföljningstid på 43,96 månader visade slutlig PFS-analys en median-PFS på 35,65 för Isa-Kd-gruppen jämfört med 19,15 månader för Kd-gruppen, med riskkvot på 0,576 (95,4 % KI: 0,418 till 0,792). Slutligt komplett behandlingssvar, fastställt med en validerad isatuximab-specifik IFE-analys (Sebia Hydrashift) (se avsnitt Interaktioner), var 44,1 % i Isa-Kd-gruppen jämfört med 28,5 % i Kd-gruppen, med oddskvot på 2,094 (95 % KI: 1,259 till 3,482, deskriptivt $p = 0,0021$). Hos 26,3 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen uppnåddes både MRD-negativitet och CR jämfört med 12,2 % i Kd-gruppen, med oddskvot på 2,571 (95 % KI: 1,354 till 4,882, deskriptivt $p = 0,0015$).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Sarclisa för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av maligna tumörer i hematopoetisk och lymfoid vävnad (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Isatuximabs farmakokinetik utvärderades i 476 patienter med multipelt myelom, som behandlats med isatuximab som intravenös infusion, antingen ensamt eller i kombination med pomalidomid och dexametason, med doser på 1 till 20 mg/kg antingen en gång i veckan, en gång varannan vecka, eller först en gång varannan vecka i 8 veckor och därefter var fjärde vecka, eller varje vecka i fyra veckor och därefter varannan vecka.

Isatuximab uppvisar icke-linjär kinetik med målmedierad disposition på grund av bindningen till CD38-receptorn.

Isatuximabs exponering (ytan under plasmakoncentration-tid-kurvan över doseringsintervallet, AUC) ökar mer än linjärt från 1 till 20 mg/kg vid dosering varannan vecka, medan ingen avvikelse från dosproportionalitet sågs mellan 5 och 20 mg/kg vid dosering varje vecka i fyra veckor följt av dosering varannan vecka. Detta beror på att icke-linjärt målmedierat clearance starkt bidrar till totalt clearance vid doser lägre än 5 mg/kg, medan det är en försumbar del vid högre doser. Efter dosering med isatuximab 10 mg/kg varje vecka i fyra veckor, följt av varannan vecka, var mediantiden för att uppnå steady-state 18 veckor med en 3,1-faldig ackumulering. I studien ICARIA-MM, som utfördes på patienter med recidiverande och/eller refraktärt multipelt myelom som behandlats med isatuximab i kombination med pomalidomid och dexametason, var predikterat medelvärde (CV%) för maximal plasmakoncentration C_{max} och AUC vid steady-state 351 µg/ml (36,0 %) respektive 72 600 µg.h/ml (51,7 %). Även om ändringen från administrering av viktbaserad till fast volym av isatuximab-infusionen resulterade i förändringar i t_{max} hade förändringen begränsad påverkan på farmakokinetik exponering, med jämförbara simulerade C_{max} vid steady-state (283 µg/ml vs 284 µg/ml) och C_{min} vid 4 veckor (119 µg/ml vs 119 µg/ml) för en patient med medianvikt (76 kg). Även för andra patientgrupper var C_{max} och C_{min} jämförbara. I studien IKEMA, som utfördes på patienter med recidiverande och/eller refraktärt multipelt myelom som behandlades med isatuximab i kombination med karfilzomib och dexametason, var predikterat medelvärde (CV%) för maximal plasmakoncentration C_{max} och AUC vid steady state 637 µg/ml (30,9 %) respektive 152 000 µg /h/ml (37,8 %).

Isatuximab och pomalidomid eller isatuximab och karfilzomib påverkade inte varandras farmakokinetik vid samadministrering.

Distribution

Isatuximabs uppskattade totala distributionsvolym är 8,75 l.

Metabolism

Isatuximab är ett stort protein och förväntas metaboliseras genom ej mättnadsbar proteolytisk katabolism.

Eliminering

Isatuximab elimineras genom två parallella vägar, en icke-linjär målmedierad väg som dominerar vid låga koncentrationer, och en ospecifik linjär väg som dominerar vid högre koncentrationer. Vid terapeutiska plasmakoncentrationer domineras den linjära eliminationsvägen och minskas över tid med 50 % till ett steady-state-värde på 9,55 ml/h (0,229 l/dag). Detta motsvaras av en terminal halveringstid på 28 dagar.

Särskilda patientgrupper

Ålder

Enligt en populationsfarmakokinetisk analys med 476 patienter i åldrarna 36 till 85 år är isatuximabs farmakokinetik jämförbar mellan åldrarna <75 år (n=406) och ≥75 år (n=70).

Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys i patienter med 207 kvinnor (43,5 %) och 269 män (56,5 %) sågs inga kliniskt relevanta skillnader mellan könen på isatuximabs farmakokinetik.

Ras

I en populationsfarmakokinetisk analys med 377 kaukasiska (79 %), 25 asiatiska (5 %), 18 svarta (4 %) och 33 övriga (7 %) patienter sågs ingen kliniskt relevant effekt på ras på isatuximabs farmakokinetik.

Vikt

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys med data från 476 patienter ökade clearance av isatuximab med ökande kroppsvikt, vilket stödjer den kroppsviktbaserade doseringen.

Nedsatt leverfunktion

Det har inte gjorts några formella studier i isatuximabpatienter med nedsatt leverfunktion. Av de 476 patienterna i den populationsfarmakokinetiska analysen hade 65 patienter mildt nedsatt leverfunktion [totalt bilirubin > 1 till 1,5 gånger övre normalgränsen (ULN) eller aspartataminotransferas (ASAT) > ULN] och 1 patient hade moderat nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1,5 till 3 gånger ULN och alla ASAT). Mildt nedsatt njurfunktion hade ingen kliniskt relevant effekt på isatuximabs farmakokinetik. Effekten av moderat (totalt bilirubin > 1,5 till 3 gånger ULN och alla ASAT) och svårt (totalt bilirubin > 3 gånger ULN och alla ASAT) nedsatt leverfunktion på isatuximabs farmakokinetik är okänd. Men eftersom isatuximab är en monoklonal antikropp förväntas den inte elimineras genom hepatisk-enzymatisk metabolism och därmed förväntas inte leverfunktionen påverka isatuximabs elimination (se avsnitt Dosering).

Nedsatt njurfunktion

Det har inte gjorts några formella studier i isatuximabpatienter med nedsatt njurfunktion. Den populationsfarmakokinetiska analysen i 476 patienter inkluderade 192 patienter med nedsatt njurfunktion ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ uppskattad glomerulär filtrationshastighet (e-GFR) $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 163 patienter

med moderat nedsatt njurfunktion ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{e-GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och 12 patienter med svårt nedsatt njurfunktion ($\text{e-GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Analyser påvisade ingen kliniskt relevant effekt av mildt till svårt nedsatt njurfunktion på isatuximabs farmakokinetik, jämfört med normal njurfunktion. En farmakokinetisk analys på 22 patienter med avancerad njurinsufficiens (End-Stage Renal Disease, ESRD) inklusive patienter i dialys ($\text{e-GFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) visade inga kliniskt betydelsefulla effekter av ESRD på isatuximabs farmakokinetik jämfört med normal, mild eller måttlig njurfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för isatuximab hos barn under 18 år har inte fastställts.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska data påvisar inga särskilda risker hos människa baserat på konventionella toxicitetsstudier med upprepad dosering, även om de valda djurslagen inte svarar farmakologiskt och därmed är relevansen för människa oklar. Studier avseende gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionstoxicitet samt utvecklingsstudier har inte genomförts.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg isatuximab.

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 100 mg isatuximab (5 ml = 100 mg)

Varje 25 ml injektionsflaska innehåller 500 mg isatuximab (25 ml = 500 mg)

Isatuximab är en immunglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikropp (mAb) framställd från en cellinje från däggdjur (kinesiska hamsterovarier, CHO).

Förteckning över hjälpämnen

Sackaros

Histidinhydrokloridmonohydrat

Histidin

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Miljöpåverkan

Isatuximab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules are exempted from environmental risk classification it should be remembered that these molecules may be biologically active.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Efter beredning

Kemisk och fysisk stabilitet har visats för Sarclisa infusionslösning i 48 timmar vid 2 °C - 8 °C, följt av 8 timmar (inklusive tiden för infusion) i rumstemperatur (15 °C - 25 °C).

Ur en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar och får inte överstiga 24 timmar vid 2 °C - 8 °C, såvida inte spädningen utförts under kontrollerade och aseptiska förutsättningar.

Inget skydd mot ljus krävs för förvaring i infusionspåsen.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Beredning av lösning för intravenös infusion

Beredning av infusionsvätska, lösning ska ske under aseptiska förhållanden.

- Dosen (mg) av Sarclisa-koncentrat ska beräknas baserad på patientens vikt (uppmätt före varje cykel för att justera till korrekt administrerad dos, se avsnitt Dosering). Mer än en injektionsflaska kan behövas för att upprätthålla korrekt dos för patienten.
- Före spädning, kontrollera Sarclisa injektionsflaskor visuellt för att säkerställa att de inte innehåller partiklar eller missfärgning.
- Skaka inte injektionsflaskorna.
- Den volym som motsvarar erforderlig volym Sarclisa-koncentrat ska dras bort från en infusionspåse på 250 ml innehållande 9 mg/ml (0,9%) natriumklorid eller glukos 5%.
- Dra upp erforderlig volym Sarclisa-koncentrat från injektionsflaskan med Sarclisa och överför till 250 ml infusionspåsen med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) eller glukos 5%.
- Infusionspåsen måste vara av polyolefin (PO), polyetylen (PE), polypropylen (PP), polyvinylklorid (PVC) med di (2-etylhexyl) ftalat (DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Blanda försiktigt till en homogen utspädd lösning, genom att vända påsen upp och ner. Skaka inte.

Administrering

- Administrera den utspädda lösningen genom intravenös infusion med ett infusionsset (av PE, PVC med eller utan DEHP, polybutadien (PBD) eller polyuretan (PU)) med ett in-line-filter på 0,22 mikrometer (av polyetersulfon (PES), polysulfon eller nylon).
- Administreringstiden för infusionen är beroende på infusionshastigheten (se avsnitt Dosering).

- Vid förvaring i rumsbelysning behöver inte beredd infusionspåse förvaras i skydd av ljus.
- Sarclisa får inte ges samtidigt med andra läkemedel i samma intravenösa infart.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Färglös till gulaktig lösning, huvudsakligen fri från synliga partiklar.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml (färglös till gulaktig lösning, huvudsakligen fri från synliga partiklar)

1 x 5 milliliter inj.-fl. (fri prissättning), EF

1 x 25 milliliter inj.-fl. (fri prissättning), EF