

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SARCLISA 100 mg/5 ml IV infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantrenin her bir mL'si 20 mg isatuximab içermektedir.

Her bir flakon 5 mL konsantre içinde 100 mg isatuximab içermektedir (100 mg/5 mL).

İsatuximab, memeli hücre dizisinden (Çin Hamster Yumurtalık, CHO) üretilen bir immünoglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikordur (mAb).

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Renksiz ila açık sarı renkli, esas olarak görünür partikül içermez.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SARCLISA, lenalidomid ve bir proteozom inhibitörü dahil daha önce en az iki tedavi alan ve son tedavilerinde progresyon görülen, nüks ve dirençli erişkin multipl miyelom hastalarının tedavisinde, pomalidomid ve deksametazon ile kombine kullanımda endikedir.

SARCLISA, daha önce İmmün Modülatör (IMiD) ve Proteozom inhibitörü içeren 1-3 sıra tedavi alan ve son tedavi ile progresyon görülen nüks-dirençli multipl miyelom hastalarının tedavisinde karfilzomib ve deksametazon ile kombine kullanımda endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

SARCLISA resüsitasyon imkanı mevcut olan bir ortamda bir sağlık uzmanı tarafından uygulanmalıdır.

Premedikasyon

İnfüzyon reaksiyonlarının riski ve şiddetini azaltmak için, SARCLISA infüzyonundan önce aşağıdaki tıbbi ürünlerle premedikasyon kullanılmalıdır:

- Deksametazon 40 mg, oral veya intravenöz (veya 75 yaş ve üzerindeki hastalar için 20 mg oral veya intravenöz) : İsatuximab ve pomalidomid ile kombine uygulandığında,

Deksametazon 20 mg (İsatuximab ve/veya karfilzomib infüzyon günlerinde intravenöz, diğer günlerde ise oral): İsatuximab ve karfilzomib ile kombine uygulandığında

- Asetaminofen 650 mg ila 1000 mg, oral (veya eşdeğeri).



- Difenhidramin 25 mg ila 50 mg, intravenöz veya oral (veya eşdeğeri [örn. setirizin, prometazin, deksklorfeniramin]). En az ilk 4 infüzyon için intravenöz yol tercih edilmektedir.

Yukarıda önerilen deksametazon dozu (oral veya intravenöz), infüzyondan önce sadece bir kere, premedikasyon ve omurga tedavi kapsamında, isatuximab ve pomalidomid uygulamasından önce uygulanacak toplam doza karşılık gelmektedir.

Önerilen premedikasyon ajanları, SARCLISA infüzyonuna başlamadan 15-60 dakika önce uygulanmalıdır. İlk dört SARCLISA uygulamasından sonra infüzyon reaksiyonu yaşamayan hastaların daha sonraki premedikasyon ihtiyaçları tekrar düşünülebilir.

Nötropeni yönetimi

Nötropeni riskini azaltmak için koloni uyarıcı faktörlerin (örn. G-CSF) kullanımı düşünülmelidir. Derece 4 nötropeni olayı durumunda SARCLISA uygulaması, nötrofil sayısı en az $1,0 \times 10^9/L$ 'ye yükselene kadar ertelenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Enfeksiyon önlenmesi

Tedavi sırasında antibakteriyel ve antiviral profilaksi (herpes zoster profilaksisi gibi) düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

SARCLISA'nın önerilen dozu, Tablo 1'deki dozlama planına göre, pomalidomid ve deksametazonla (İsa-Pd) kombinasyon halinde veya karfilzomib ve deksametazon (İsa-Kd) ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere, intravenöz infüzyon olarak 10 mg/kg vücut ağırlığıdır:

Tablo 1: Pomalidomid ve deksametazon ile veya karfilzomib ve deksametazon ile kombine kullanıldığında SARCLISA dozlama planı

Sikluslar	Dozlama Planı
1. Siklus	1., 8., 15. ve 22. günler (haftalık)
2. Siklus ve sonrası	1., 15. günler (2 haftada bir)

Her bir tedavi siklusu 28 günlük bir dönemden oluşmaktadır. Tedavi hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar tekrarlanmaktadır.

SARCLISA ile uygulanan diğer tıbbi ürünler için, bölüm 5.1 ve ilgili güncel kısa ürün bilgilerine bakınız.

Uygulama programı dikkatle izlenmelidir. Planlanan bir SARCLISA dozu kaçırılırsa, doz en kısa zamanda uygulanmalı ve doz programı tedavi aralığı korunarak uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Doz ayarlamaları

SARCLISA dozunun azaltılması önerilmemektedir.

Hastalar infüzyon reaksiyonu yaşarsa uygulama ayarlamaları yapılmalıdır (bkz. "Uygulama şekli").



SARCLISA ile birlikte uygulanan diğ er tıbbi ürünler için, ilgili güncel kısa ürün bilgisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Uygulama şekli:

SARCLISA intravenöz kullanım içindir. Tıbbi ürünün uygulanmadan önce seyreltilmesine ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

İnfüzyon hızları

Seyreltildikten sonra SARCLISA infüzyonu, intravenöz yoldan aşağıdaki Tablo 2'de sunulan infüzyon hızlarında uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 5.1). Yalnızca infüzyon reaksiyonu olmadığında infüzyon hızının kademeli olarak artırılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Tablo 2: SARCLISA uygulamasının infüzyon hızları

	Seyreltme hacmi	İlk hız	İnfüzyon reaksiyonunun olmaması	Kademeli hız	Maksimum hız
İlk infüzyon	250 mL	25 mL/saat	60 dakika	30 dakikada bir 25 mL/saat	150 mL/saat
İkinci infüzyon	250 mL	50 mL/saat	30 dakika	30 dakika boyunca 50 mL/saat ardından 100 mL/saat artış	200 mL/saat
Sonraki infüzyonlar	250 mL	200 mL/saat	—	—	200 mL/saat

Hasta infüzyon reaksiyonu yaşarsa uygulamada ayarlamalar yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4):

- Müdahale gerektiren derece 2 (orta) infüzyon reaksiyonu yaşayan hastalarda, infüzyona geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir ve ek semptomatik tıbbi ürünler uygulanabilir. Derece ≤ 1 'e (hafif) iyileşmeden sonra, SARCLISA infüzyonuna ilk infüzyon hızının yarısında ve yakın izlem ile birlikte gerektiğinde destekleyici bakımla devam edilebilir. 30 dakikadan sonra semptomlar tekrar etmezse, infüzyon hızı Tablo 2'de gösterildiği gibi ilk hıza geri çıkarılabilir ve daha sonra kademeli olarak yükseltilebilir.
- SARCLISA infüzyonuna ara verilmesinden sonra devam eden veya kötüleşen semptomlar çözülmezse ve Derece ≤ 1 'e iyileşmezse, uygun tıbbi ürünlerle ilk iyileşmeden sonra tekrar ederse veya hastaneye yatış gerektirirse ya da yaşamı tehdit ederse (Derece ≥ 3), SARCLISA tedavisi kalıcı olarak durdurulmalı ve gerektiğinde ek destekleyici tedaviler uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, yaşlı hastalarda önerilen bir doz ayarlaması bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetik analizi ve klinik güvenliliğe göre, hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen bir doz ayarlaması bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).



Karaciğer yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen bir doz ayarlaması bulunmamaktadır. Orta dereceli ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalardaki veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2), fakat bu hastalarda doz ayarlaması gerektiğine işaret eden bir kanıt bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Onaylanmış endikasyonlarının dışında, SARCLISA, relaps veya refrakter akut lenfoblastik ya da miyeloid lösemisi olan 28 günlükten 18 yaşına kadar olan küçük çocuklarda incelenmiştir ancak etkililiği kanıtlanmamıştır. Mevcut veriler bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de açıklanmaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**İnfüzyon reaksiyonları**

SARCLISA ile tedavi edilen hastaların; ICARIA-MM çalışmasında İsa-Pd ile tedavi edilen hastaların %38,2'sinde, IKEMA çalışmasında İsa-Kd ile tedavi edilen hastaların ise %45,8'inde çoğu hafif veya orta dereceli infüzyon reaksiyonları gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). ICARIA-MM çalışmasında, tüm infüzyon reaksiyonları ilk SARCLISA infüzyonu sırasında başlamış ve infüzyonların %98'inde aynı gün içinde çözülmüştür. İnfüzyon reaksiyonlarının en yaygın semptomları arasında, dispne, öksürük, üşüme ve bulantı bulunmaktadır. En yaygın şiddetli belirtiler ve semptomlar arasında hipertansiyon, bronkospazm ve dispne bulunmaktadır. IKEMA çalışmasında infüzyon reaksiyonları, epizotların %99,2'sinde infüzyon günü meydana gelmiştir. İsa-Kd ile tedavi edilen hastalarda, IR yaşayanların %94,4'ü bu durumu tedavinin ilk siklusunda yaşamıştır. Tüm infüzyon reaksiyonları çözülmüştür. En yaygın infüzyon reaksiyonu semptomları arasında öksürük, dispne, burun tıkanıklığı, kusma ve bulantı bulunmaktadır. En yaygın şiddetli belirtiler ve semptomlar arasında hipertansiyon ve dispne yer almaktadır (bkz. Bölüm 4.8). Bununla birlikte, SARCLISA uygulamasından sonra şiddetli anafilaktik reaksiyonlar da dahil olmak üzere ciddi infüzyon reaksiyonları gözlenmiştir. İnfüzyon reaksiyonlarının riskini ve şiddetini azaltmak için, SARCLISA infüzyonundan önce hastalara asetaminofen, difenhidramin veya eşdeğeriyle premedikasyon uygulanmalıdır; deksametazon hem premedikasyon hem de anti-miyelom tedavisi olarak kullanılır (bkz. Bölüm 4.2).

SARCLISA infüzyonunun tamamı boyunca yaşamsal belirtiler sık sık izlenmelidir. Gerektiği zaman SARCLISA infüzyonuna ara verilmeli ve uygun tıbbi ve destekleyici önlemler alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). SARCLISA infüzyonuna ara verilmesinden sonra semptomlar iyileşmezse, uygun tıbbi ürünlere rağmen devam edip kötüleşirse veya hastaneye yatış gerektirirse ya da yaşamı tehdit ederse, SARCLISA kalıcı olarak durdurulmalıdır ve uygun yönetim başlatılmalıdır.

Nötropeni

İsa-Pd ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %96,1'inde laboratuvar anomalisi⁽¹⁾, %46,7'sinde ise advers reaksiyon olarak nötropeni meydana gelmiştir, hastaların %84,9'unda bir laboratuvar anomalisi olarak, hastaların %45,4'ünde ise bir advers reaksiyon olarak Derece 3-4 nötropeni rapor edilmiştir. Nötropenik komplikasyonlar hastaların %30,3'ünde gözlenmiş olup, bunların %11,8'i febril nötropeni ve %25,0'ı nötropenik enfeksiyonlardır.



İsa-Kd ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %54,8'inde laboratuvar anomalisi⁽¹⁾, %4,5'inde ise advers reaksiyon olarak nötropeni meydana gelmiştir; hastaların %19,2'sinde bir laboratuvar anomalisi olarak (%17,5'i Derece 3 ve %1,7'si Derece 4) ve hastaların %4,0'ında advers reaksiyon olarak Derece 3-4 nötropeni rapor edilmiştir. Nötropenik komplikasyonlar, hastaların %2,8'inde gözlemlenmiş olup, bunların %1,1'i febril nötropeni ve %1,7'si nötropenik enfeksiyonlardır (bkz. Bölüm 4.8).

Tedavi sırasında periyodik olarak tam kan sayımı izlenmelidir. Nötropeni hastaları enfeksiyon belirtileri açısından izlenmelidir. SARCLISA dozunun azaltılması önerilmemektedir. Nötropeni riskinin azaltılması için, SARCLISA dozunun ertelenmesi ve koloni uyarıcı faktörlerin (örn. G-CSF) kullanılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

⁽¹⁾Hematolojik laboratuvar değerleri, yalnızca tedavinin kesilmesi ve/veya doz modifikasyonuna yol açması ve/veya ciddi bir kriteri karşılaması durumunda advers reaksiyon olarak kaydedilmiştir.

Enfeksiyon

SARCLISA tedavisinde, çoğunlukla pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu ve bronşit olmak üzere Derece ≥ 3 enfeksiyonlar dahil daha yüksek enfeksiyon insidansı gerçekleşmiştir (bkz. Bölüm 4.8). SARCLISA alan hastalar enfeksiyon belirtileri açısından yakından izlenmeli ve uygun standart tedavi uygulanmalıdır. Tedavi sırasında antibakteriyel ve antiviral profilaksi (herpes zoster profilaksisi gibi) düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.8).

İkinci primer maligniteler

ICARIA-MM çalışmasında, İsa-Pd ile tedavi edilen 10 hastada (%6,6) ve Pd tedavi edilen 3 hastada (%2) medyan takip süresinde (52,44 ay) ikinci primer maligniteler (SPM) bildirilmiştir ve bunlar arasında İsa-Pd ile tedavi edilen 6 hastada ve Pd tedavi edilen 3 hastada deri karsinomu bulunmaktadır. Ayrıca, İsa-Pd ile tedavi edilen 3 hastada deride karsinom dışındaki solid tümörler (bir hastada aynı zamanda deride karsinom bulunmaktadır.) ve İsa-Pd ile tedavi edilen 1 hastada hematolojik malignite (myelodisplastik sendrom) görülmüştür. (bkz. Bölüm 4.8). İsa-Pd ile tedavi edilen iki hasta dışında, hastalar yeni malignitenin rezeksiyonundan sonra tedaviye devam etmiştir. Bir hastada metastatik melanom, diğerinde ise miyelodisplastik sendrom gelişmiştir.

IKEMA çalışmasında, 56,61 aylık medyan takip süresinde, İsa-Kd ile tedavi edilen 18 hastada (%10,2) ve Kd ile tedavi edilen 10 hastada (%8,2) ikinci primer maligniteler (SPM) rapor edilmiştir. İsa-Kd ile tedavi edilen 13 hastada (%7,3) ve Kd ile tedavi edilen 4 hastada (%3,3) SPM'ler deri kanserleri olarak rapor edilmiş olup, İsa-Kd ile tedavi edilen 7 hastada (%4,0) ve Kd ile tedavi edilen 6 hastada (%4,9) deri kanseri dışındaki solid tümörler, Kd ile tedavi edilen 1 hastada ise (%0,8) hematolojik malignite (akut myeloid lösemi) olarak gözlemlenmiştir. İsa-Kd ile tedavi edilen 1 hastada (%0,6) SPM'nin etiyolojisi bilinmemektedir. İsa-Kd ile tedavi edilen 2 hastada (%1,1) ve Kd ile tedavi edilen 1 hastada (%0,8) hem deri kanseri hem de deri kanseri dışındaki solid tümörler görülmüştür (bkz. bölüm 4.8). Deri kanseri olan hastaların tedavisi, deri kanserinin rezeksiyonu sonrasında devam etmiştir. Deri kanseri dışındaki solid tümörler, İsa-Kd ile tedavi edilen 3 hastada (%1,7) ve Kd ile tedavi edilen 2 hastada (%1,6) tedavi başlangıcından sonraki 3 ay içinde teşhis edilmiştir.

SARCLISA'ya maruz kalan tüm hastalarda toplam SPM insidansı %4,3'tür. Doktorlar tedaviden önce ve tedavi sırasında hastaları SPM oküransı için Uluslararası Myelom Çalışma



Grubu (IMWG) kılavuzlarına göre dikkatli şekilde değerlendirmeli ve endike tedaviyi başlatmalıdır.

Tümör lizis sendromu

İsatuximab alan hastalarda tümör lizis sendromu (TLS) vakaları rapor edilmiştir. Hastalar yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Serolojik testlerle etkileşim (indirekt antiglobülin testi)

İsatuximab, kırmızı kan hücresindeki (RBC) CD38'e bağlanmaktadır ve indirekt antiglobülin testi (indirekt Coombs testi) hatalı pozitif ile sonuçlanabilmektedir. Bu interferans, SARCLISA'nın son infüzyonundan sonra en az 6 ay boyunca devam edebilir. RBC transfüzyonu ile ilgili olası sorunları önlemek için SARCLISA ile tedavi edilen hastalara ilk infüzyondan önce kan grubu ve tarama testleri yapılmalıdır. Yerel uygulamalara göre, SARCLISA tedavisine başlamadan önce fenotipleme düşünülebilir. SARCLISA tedavisi başlatılmışsa, kan bankası bilgilendirilmelidir. Hastalar teorikte var olan hemoliz riski açısından izlenmelidir. Acil bir transfüzyon gerekirse, yerel kan bankası uygulamalarına göre çapraz karşılaştırma testi yapılmamış ABO/Rh-uygun RBC verilebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Tam yanıtın belirlenmesinde etkileşim

İsatuximab, endojen M proteininin klinik izleminde kullanılan serum protein elektroforez (SPE) ve immünofiksasyon (IFE) tayinlerinde tespit edilebilen bir IgG kappa monoklonal antikordur (bkz. Bölüm 4.5). Bu etkileşim, IgG kappa miyelom proteini olan bazı hastalarda tam yanıtın belirlenmesindeki doğruluğu etkileyebilmektedir. Çok İyi Kısmi Yanıt (VGPR) kriterlerini karşılayan ve yalnızca residual immünofiksasyon pozitiflik gösteren İsa-Pd kolundaki 22 hasta etkileşim açısından test edilmiştir. İsatuximab sinyalini miyelom M proteini sinyalinden ayırt etmek için kütle spektrometrisi yoluyla bu hastalardan alınan serum numuneleri test edilmiştir.

İsa-Kd kolunda, potansiyel etkileşim tespit edilen ve immünofiksasyon testinin (25 mg/dL hassasiyet seviyesinde) kullandığı kütle spektrometrisi ile test edilen 27 hastadan, Bağımsız Yanıt Komitesi (IRC) tarafından belirlenen Tam Yanıt (CR) olmayan 15 hastada, tespit edilebilir bir kalıntı miyelom M-proteini bulunmamıştır. Bu 15 hastadan 11'inde kemik iliğinde plazma hücre oranı %5'in altındadır. Bu, 179 İsa-Kd hastasından 11 ek hastanın (%6,1) en iyi yanıt olarak tam remisyona (CR) sahip olabileceğini ve potansiyel tam remisyon oranının %45,8'e çıkabileceğini göstermektedir (bkz. bölüm 4.5).

Yaşlı hastalar

85 yaş ve üzerindeki yaşlı popülasyonla ilgili veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İsatuximabın pomalidomid veya karfilzomib farmakokinetiği üzerinde etkisi bulunmamaktadır ve tam tersi de geçerlidir.

Serolojik testlerle etkileşim

CD38 proteini kırmızı kan hücrelerinin yüzeyinde eksprese edildiği için, bir anti-CD38 antikoru olan isatuximab, isatuximabla tedavi edilen hastalarda; indirekt antiglobülin testlerinde



(indirekt Coombs testi), antikor tespit (tarama) testlerinde, antikor tanıma panellerinde ve anti-insan globülin (AHG) çapraz eşleştirmelerinde hatalı pozitif reaksiyonlarla kan bankalarının serolojik testlerinde etkileşim gösterebilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Etkileşimi azaltma yöntemleri arasında, isatuximab bağlanmasını sekteye uğratmak için reaktif kırmızı kan hücrelerinin ditiyotretol (DTT) ile tedavi edilmesi ve diğer yerel olarak valide edilmiş yöntemler bulunmaktadır. Kell Kan grubu sistemi de DTT tedavisine duyarlı olduğu için, DTT ile tedavi edilen kırmızı kan hücreleri kullanılarak alloantikör olasılığının elenmesi veya aloantikör belirlenmesinden sonra Kell-negatif birimler tedarik edilmelidir.

Serum Protein Elektforezi ve İmmünofiksasyon Testleriyle Etkileşim

İsatuximab, hastalığın monoklonal immünoglobulinlerini (M proteini) izlemi için kullanılan serum protein elektforezi (SPE) ve immünofiksasyon (IFE) tayinlerinde tespit edilebilmektedir ve Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre doğru yanıt sınıflandırmasıyla etkileşime girebilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Sürekli çok iyi kısmi yanıt gösteren hastalarda, interferans şüphesi varsa, tam yanıtın belirlenmesini kolaylaştırmak için onaylanmış bir isatuximab spesifik IFE testi (Sebia Hydrashift) kullanmayı düşünün. Böylece isatuximab interferansı ortadan kaldırılabilir ve kalan serum M proteini spesifik olarak görüntülenebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Bu popülasyona özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Bu popülasyona özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İsatuximab ile tedavi edilen çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi sırasında ve tedavinin sonra ermesinden sonra 5 ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

İsatuximabın gebe kadınlardaki kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır. İsatuximabla hayvanlarda üreme toksisitesi çalışmaları yapılmamıştır. İmmünoglobülin G1 monoklonal antikorlarının gebeliğin ilk trimesterinden sonra plasentayı geçtiği bilinmektedir. Gebe kadınlarda isatuximab kullanılması önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

İsatuximabın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan IgG'lerinin doğumdan sonraki ilk birkaç gün boyunca süte geçtiği ve kısa süre sonra düşük konsantrasyonlara indiği bilinmektedir; ancak, emzirilen bebek için doğumdan sonraki bu kısa süre sırasındaki risk göz ardı edilemez. Bu spesifik dönemde, emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin kadın için yararı göz önünde bulundurularak, emzirmeyi bırakma veya isatuximab tedavisini bırakma/tedaviden kaçınma arasında bir karar verilmesi gerekmektedir. Bundan sonra, klinik olarak gerekliyse isatuximab emzirme döneminde kullanılabilir.



Üreme yeteneği/Fertilite

İsatuximabın erkek ve kadın fertilitesi üzerindeki potansiyel etkilerini belirlemek için insan veya hayvan verisi bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.3).

İsatuximabla birlikte uygulanan diğer tıbbi ürünler için, ilgili güncel kısa ürün bilgisine bakınız.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SARCLISA'nın araç veya makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

ICARIA-MM çalışmasında, en sık görülen advers reaksiyonlar ($\geq$ %20); nötropeni (%46,7), infüzyon reaksiyonları (%38,2), pnömoni (%30,9), üst solunum yolu enfeksiyonu (%28,3), diyare (%25,7) ve bronşittir (%23,7).

İsa-Pd ile tedavi edilen hastaların %61,8'inde ciddi advers reaksiyonlar meydana geldi. En sık görülen ciddi advers reaksiyonlar pnömoni (%25,7) ve febril nötropenidir (%6,6).

İsa-Pd ile tedavi edilen hastaların %7,2'sinde advers reaksiyonlar nedeniyle tedavinin kalıcı olarak kesilmesi raporlanmıştır. İsa-Pd ile tedavi edilen hastaların %7,9'unda tedavi sırasında ölümle sonuçlanan advers reaksiyonlar raporlanmıştır. (Bunlar hastaların %1'inden fazlasında meydana gelmiştir. Hastaların %1,3'ünde pnömoni, %2,0'sinde diğer enfeksiyonlar meydana gelmiştir.).

IKEMA çalışmasında en sık görülen advers reaksiyonlar (%20'den fazla); infüzyon reaksiyonları (%45,8), hipertansiyon (%36,7), ishal (%36,2), üst solunum yolu enfeksiyonu (%36,2), pnömoni (%28,8), yorgunluk (%28,2), dispne (%27,7), uykusuzluk (%23,7), bronşit (%22,6) ve sırt ağrısıdır (%22,0). İsa-Kd alan hastaların %59,3'ünde ciddi advers reaksiyonlar meydana gelmiştir. En sık görülen ciddi advers reaksiyon pnömonidir (%21,5). İsa-Kd ile tedavi edilen hastaların %8,5'inde advers reaksiyonlar nedeniyle tedavinin kalıcı olarak kesildiği rapor edilmiştir. İsa-Kd ile tedavi edilen hastaların %3,4'ünde, tedavi sırasında ölümle sonuçlanan advers reaksiyonlar raporlanmıştır. ((hastaların %1'inden fazlasında meydana gelenler pnömoni ve kalp yetmezliği olup her ikisi de hastaların %1,1'inde meydana gelmiştir.).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonların sıklıkları, NCI Yaygın Toksikite Kriterleri, COSTART ve MedDRA terimleri kullanılarak tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq$ 1/10); yaygın ($\geq$ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan ($\geq$ 1/1.000 ila <1/100); seyrek ($\geq$ 1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 3^a: Pomalidomid ve deksametazonla kombinasyon halinde isatuximabla tedavi edilen multipl miyelom hastalarında bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık	İnsidans (%) (N=152)
---------------------	------------------	--------	-------------------------



Tercih Edilen Terim			Tüm dereceler	Derece ≥3
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Pnömoni ^{ab}	Çok yaygın	%34,8	%27,9
	Üst solunum yolu enfeksiyonu*	Çok yaygın	%40,2	%3,3
	Bronşit*	Çok yaygın	%20,9	%3,7
	Herpes zoster	Yaygın	%2,5	%0,4
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)	Deride karsinom	Yaygın	%4,9	%1,6
	Solid tümör (deride karsinom dışında)	Yaygın	%2,9	%1,6
	Hematolojik malignite	Yaygın olmayan	%0,4	%0,4
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni	Çok yaygın	%52,5	%51,6
	Trombositopeni	Çok yaygın	%12,7	%11,9
	Febril nötropeni	Yaygın	%7,4	%7,4
	Anemi	Yaygın	%6,1	%4,5
	Lenfopeni ^d	Bilinmiyor	-	-
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik reaksiyon	Yaygın olmayan	%0,3	%0,3
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah kaybı*	Çok yaygın	%11,5	%1,2
Kardiyak hastalıklar	Atriyal fibrilasyon	Yaygın	%5,7	%2,5
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne*	Çok yaygın	%25,8	%5,7
Gastrointestinal hastalıkları	Diyare*	Çok yaygın	%34,0	%2,5
	Bulantı*	Çok yaygın	%22,1	%0
	Kusma*	Çok yaygın	%14,8	%0,8
Araştırmalar	Kilo kaybı*	Yaygın	%4,9	%0
Yaralanma ve zehirlenme	İnfüzyon reaksiyonu ^b	Çok yaygın	%39,3	%2,0

^a Pnömoni terimi şu terimler için bir gruptur: atipik pnömoni, pnömosistis jirovecii pnömonisi, pnömoni, influenza pnömonisi, lejyonella pnömonisi, pnömokok, viral pnömoni, ve pulmoner sepsis.

^b “Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması”na bakınız.

^c Çalışma tedavi dönemi ve tedavi sonrası dönemde bildirilen ikinci primer malignitelere dayanmaktadır.

^d Pazarlama sonrası advers reaksiyonlara dayanmaktadır.

Tablo 4^a: Karfilzomib ve deksametazonla kombinasyon halinde isatuximabla tedavi edilen multipl miyelom hastalarında bildirilen advers reaksiyonlar^a



Sistem Organ Sınıfı Tercih Edilen Terim	Advers reaksiyon	Sıklık	İnsidans (%) (N=177)	
			Tüm dereceler	Derece ≥3
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Pnömoni ^{bc}	Çok yaygın	%28,8	%20,9
	Üst solunum yolu enfeksiyonu*	Çok yaygın	%36,2	%3,4
	Bronşit*	Çok yaygın	%22,6	%2,3
	Herpes Zoster	Yaygın	%2,3	%0,6
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon*	Çok yaygın	%36,7	%20,3
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)	Deride karsinom*	Yaygın	%17,3	%1,7
	Solid tümör (deride karsinom dışında)	Yaygın	%4,0	%3,4
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi	Yaygın	%5,1	%4,5
	Nötropeni	Yaygın	%4,5	%4,0
	Trombositopeni	Yaygın	%2,8	%2,3
	Lenfopeni	Bilinmiyor	-	-
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik reaksiyon ^g	Yaygın olmayan	5 (%0,3)	5 (%0,3)
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne*	Çok yaygın	%27,7	%5,1
	Öksürük*	Çok yaygın	%19,8	%0
Gastrointestinal hastalıkları	Diyare*	Çok yaygın	%36,2	%2,8
	Kusma*	Çok yaygın	%15,3	%1,1
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar	Yorgunluk	Çok yaygın	%28,2	% 3,4
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	İnfüzyon reaksiyonu*	Çok yaygın	%45,8	%0,6

^aVeri sona erme tarihi: 7 Şubat 2020. Medyan takip süresi=20,73 ay

^b Pnömoni terimi şu terimler için bir gruptur: atipik pnömoni, pnömosistis jirovecii pnömonisi, pnömoni, influenza pnömonisi, lejyonella pnömonisi, pnömokok, viral pnömoni, ve pulmoner sepsis.

^c “Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması”na bakınız.

^d Veri sona erme tarihi: 07 Şubat 2023. Medyan takip süresi = 56,61 ay. Çalışma tedavi periyodu ve tedavi sonrası dönemde bildirilen ikinci primer malignitelere dayanmaktadır.

^e Pazarlama sonrası advers reaksiyonlara dayanmaktadır.



Seçili advers reaksiyonların tanımı

İnfüzyon reaksiyonları

ICARIA-MM'de, SARCLISA ile tedavi edilen 58 hastada (%38,2) infüzyon reaksiyonları bildirilmiştir. İnfüzyon reaksiyonları yaşayan hastaların tümü 1. SARCLISA infüzyonu sırasında bu reaksiyonlardan yaşamıştır ayrıca 3 hasta (%2,0) 2. infüzyonunda, 2 hasta (%1,3) 4. infüzyonunda infüzyon reaksiyonları yaşamıştır. Hastaların %3,9'unda Derece 1, %31,6'sında Derece 2, %1,3'ünde Derece 3, %1,3'ünde Derece 4 infüzyon reaksiyonları bildirilmiştir. Tüm infüzyon reaksiyonları geri dönüşümlüdür ve infüzyonların %98'inde aynı gün içinde çözülmüştür. Derece 3 veya 4 infüzyon reaksiyonlarının belirtileri ve semptomları arasında dispne, hipertansiyon ve bronkospazm bulunmaktadır.

İnfüzyon reaksiyonları nedeniyle infüzyona ara verme insidansı %28,9'dur. İnfüzyona ara verilmesine kadar geçen medyan süre 55 dakikadır.

İsa-Pd grubunda hastaların %2,6'sında infüzyon reaksiyonu nedeniyle tedavilerin bırakıldığı bildirilmiştir.

IKEMA çalışmasında, İsa-Kd ile tedavi edilen 177 hastadan 81'inde (%45,8) infüzyon reaksiyonları bildirilmiştir. İsa-Kd ile tedavi edilen hastaların %13,6'sında derece 1 infüzyon reaksiyonları, %31,6'sında derece 2 infüzyon reaksiyonları ve %0,6'sında ise derece 3 infüzyon reaksiyonları rapor edilmiştir. Tüm infüzyon reaksiyonları geri dönüşümlü olup, İsa-Kd hastalarında epizotların %73,8'i aynı gün içinde çözülmüş ve epizotların %2,5'inin çözülmesi 2 günden uzun sürmüştür. Derece 3 infüzyon reaksiyonlarının belirtileri arasında dispne ve hipertansiyon bulunmaktadır. İnfüzyon reaksiyonları nedeniyle isatuximab infüzyonu kesilen hastaların oranı %29,9'dur. İsatuximab infüzyonunun kesilmesine yol açan medyan süre 63 dakikadır. İsatuximab, infüzyon reaksiyonları nedeniyle hastaların %0,6'sında kesilmiştir. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Enfeksiyonlar

ICARIA-MM'de, Derece 3 veya daha yüksek enfeksiyonların insidansı %42,8'dir. Pnömoni en yaygın olarak bildirilen şiddetli enfeksiyondur ve Derece 3; İsa-Pd grubundaki hastaların %21,7'sine karşı Pd grubundaki hastaların %16,1'inde, Derece 4 ise İsa-Pd grubundaki hastaların %3,3'üne karşı Pd grubundaki hastaların %2,7'sinde bildirilmiştir. İsa-Pd grubundaki hastaların %2,6'sına karşı Pd grubundaki hastaların %5,4'ünde enfeksiyon nedeniyle tedavilerin bırakıldığı bildirilmiştir. İsa-Pd grubundaki hastaların %3,3'ünde, Pd grubundaki hastaların %4,0'ünde fatal enfeksiyonlar bildirilmiştir.

IKEMA'da, Derece 3 veya daha yüksek enfeksiyonların insidansı %38,4'tür. Pnömoni, İsa-Kd grubundaki hastalarda en sık bildirilen ciddi enfeksiyondur ve Derece 3, İsa-Kd grubundaki hastaların %15,8'isine karşılık Kd grubundaki hastaların %10,7'sinde, Derece 4 ise İsa-Kd grubundaki hastaların %3,4'üne karşılık Kd grubundaki hastaların %2,5'inde rapor edilmiştir. Tedavi, İsa-Kd grubundaki hastaların %2,8'inde enfeksiyon nedeniyle kesilirken, Kd grubundaki hastaların %4,9'unda kesilmiştir. Fatal enfeksiyonlar İsa-Kd grubundaki hastaların %2,3'ünde ve Kd grubundaki hastaların %0,8'inde rapor edilmiştir. (bkz. Bölüm 4.4).

Relaps ve refrakter multipl miyelom klinik çalışmalarında, herpes zoster, hastaların %2,0'sinde bildirilmiştir. ICARIA-MM'de, herpes zoster insidansı İsa-Pd grubunda %4,6 iken, Pd grubunda %0,7'dir. IKEMA'da ise İsa-Kd grubunda %2,3 iken Kd grubunda %1,6'dır.



Kalp yetmezliği

İKEMA çalışmasında, kalp yetmezliği (kalp yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, akut kalp yetmezliği, kronik kalp yetmezliği, sol ventrikül yetmezliği ve pulmoner ödem dahil) İsa-Kd grubundaki hastaların %7,3'ünde rapor edilmiştir (Derece ≥ 3 olanların %4,0'ı) ve Kd grubundaki hastaların %6,6'sında (Derece ≥ 3 olanların %4,1'i). Ciddi kalp yetmezliği, İsa-Kd grubundaki hastaların %4,0'ında ve Kd grubundaki hastaların %3,3'ünde gözlemlenmiştir. Tedavi sırasında ölümle sonuçlanan kalp yetmezliği, İsa-Kd grubundaki hastaların %1,1'inde bildirilmiş ve Kd grubunda ise bildirilmemiştir. (Karfilzomib için güncel reçete bilgilerine bakınız).

Hematoloji laboratuvar değerleri

Tablo 5: Pomalidomid ve deksametazonla kombinasyon halinde isatuximaba karşı pomalidomid ve deksametazon alan hastalarda hematoloji laboratuvar anomalileri (ICARIA-MM)

Laboratuvar parametresi	SARCLISA + Pomalidomid + deksametazon n (%) (N=152)			Pomalidomid + Deksametazon n (%) (N=147)		
	Tüm dereceler	Derece 3	Derece 4	Tüm dereceler	Derece 3	Derece 4
Anemi	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Nötropeni	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Lenfopeni	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombositopeni	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Yüzde hesaplaması için kullanılan payda, ele alınan gözlem dönemi sırasında en az 1 laboratuvar testi değerlendirmesi yapılan hastaların sayısıdır.

Tablo 6: Karfilzomib ve deksametazonla kombinasyon halinde isatuximaba karşı karfilzomib ve deksametazon alan hastalarda hematoloji laboratuvar anomalileri (İKEMA)

Laboratuvar parametresi	SARCLISA + Karfilzomib+ deksametazon n (%) (N=177)			Karfilzomib + Deksametazon n (%) (N=122)		
	Tüm dereceler	Derece 3	Derece 4	Tüm dereceler	Derece 3	Derece 4
Anemi	% 99,4	% 22,0	% 0	% 99,2	% 19,7	% 0
Nötropeni	% 54,8	% 17,5	% 1,7	% 43,4	% 6,6	% 0,8
Lenfopeni	% 94,4	% 52,0	% 16,9	% 95,1	% 43,4	% 13,9
Trombositopeni	% 94,4	% 18,6	% 11,3	% 87,7	% 15,6	% 8,2

Yüzde hesaplaması için kullanılan payda, ele alınan gözlem dönemi sırasında en az 1 laboratuvar testi değerlendirmesi yapılan hastaların sayısıdır.



İmmünojenisite

ICARIA-MM ve IKEMA (N=1018) dahil olmak üzere, multipl miyelomda (MM) isatuximabın tek ajan ve kombinasyon tedavileriyle kullanıldığı 9 klinik çalışmada, tedavide ortaya çıkan ADA'ların insidansı %1,9'dur. ADA'ların isatuximabın farmakokinetiği, güvenliliği veya etkililiği üzerinde bir etkisi gözlemlenmemiştir.

Pediyatrik Popülasyon

67 pediyatrik relaps veya refrakter akut lenfoblastik lösemi veya akut miyeloid lösemi hastası üzerinde yapılan faz 2 tek kollu çalışmada, güvenlik açısından değerlendirilen tüm hastalarda Grade ≥ 3 TEAE'ler %79,1 oranında bildirilmiştir. %10'dan fazla hastada görülen en yaygın Grade ≥ 3 TEAE'ler arasında febril nötropeni (%41,8), sepsis (%11,9) ve stomatit (%10,4) bulunmaktadır. SARCLISA'nın standart kemoterapilere eklenmesi, bu pediyatrik popülasyonda standart kemoterapilerle gözlemlenen beklenen güvenlik profilini değiştirmemekle birlikte, ICARIA ve IKEMA çalışmalarında multipl miyeloma için isatuximab güvenlik profili ile tutarlıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler ve semptomlar

Klinik çalışmalarda doz aşımıyla ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. Klinik çalışmalarda 20 mg/kg'a kadar intravenöz isatuximab dozları uygulanmıştır.

Yönetim

SARCLISA doz aşımı için bilinen spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, hasta advers reaksiyon belirtileri veya semptomları açısından izlenmeli ve derhal tüm uygun önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikörler ve antikör ilaç konjugatları/Cd38 inhibitörleri

ATC kodu: L01FC02

Etki mekanizması

İsatuximab, CD38 reseptörünün spesifik bir hücre dışı epitopuna bağlanan bir IgG1 türevi monoklonal antikördür. CD38, multipl miyelom hücreleri üzerinde yüksek düzeyde eksprese edilen bir transmembran glikoproteindir.

In vitro ortamda isatuximab; antikör bağımlı hücre aracılı sitotoksisite (ADCC), antikör bağımlı hücresel fagositoz (ADCP) ve kompleman bağımlı sitotoksisite (CDC) dahil olmak üzere IgG Fc-bağımlı mekanizmalar yoluyla etki göstermektedir. İsatuximab ayrıca Fc bağımsız bir mekanizma yoluyla apoptoz indüksiyonuyla da tümör hücrelerinin ölümünü tetikleyebilmektedir.



İn vitro ortamda, isatuximab kalsiyum mobilize edici bir ajan olan siklik ADP-ribozun (cADPR) sentezi ve hidrolizini katalize eden CD38'in enzimatik aktivitesini bloke etmektedir. İsatuximab multipl miyelom hücrelerinde hücre dışı nikotinamid adenin dinükleotidden (NAD) cADPR üretimini inhibisyona uğratmaktadır. *İn vitro* ortamda, isatuximab CD38 pozitif hedef tümör hücrelerinin yokluğunda NK hücreleri aktive edebilmektedir.

İn vivo ortamda, isatuximab monoterapisiyle tedavi edilen hastaların periferik kanında toplam CD16⁺ ve CD56⁺ NK hücreleri, CD19⁺ B hücreleri, CD4⁺ T hücreleri ve T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁺) mutlak sayımında bir düşüş gözlemlenmiştir.

Multipl miyelom hastalarında, SARCLISA monoterapisi T hücre reseptör repertuarında klonal genişleme indüklemiştir; bu da adaptif bir immün yanıtı olduğuna işaret etmektedir.

İn vitro ortamda isatuximab ve pomalidomid kombinasyonu, tek başına isatuximabla karşılaştırıldığında efektör hücreler (ADCC) tarafından veya doğrudan tümör hücrelerini öldürerek CD38 eksprese eden multipl miyelom hücrelerinin hücre lizisini arttırmaktadır. Farelerde insan multipl miyelom ksenograft modeli kullanılan *in vivo* hayvan deneylerinde, isatuximab ve pomalidomid kombinasyonunun tek başına isatuximab veya pomalidomidle karşılaştırıldığında anti-tümör aktivitede artışla sonuçlandığını göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

ICARIA-MM (EFC 14335)

SARCLISA'nın pomalidomid ve deksametazonla birlikte etkililiği ve güvenliliği, relaps ve refrakter multipl miyelom hastalarında yapılan çok merkezli, çok uluslu, randomize, açık etiketli, 2 kollu bir Faz 3 çalışması olan ICARIA-MM (EFC14335) çalışmasında incelenmiştir. Hastalar daha önce lenalidomid ve bir proteazom inhibitörü dahil olmak üzere en az iki tedavi görmüş ve önceki tedavi sırasında veya tedavinin sona ermesinden sonraki 60 gün içinde hastalık progresyonu göstermiştir. Primer refrakter hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Toplam 307 hasta 1:1 oranında pomalidomid ve deksametazonla kombinasyon halinde SARCLISA (isatuximab rejimi, 154 hasta) veya pomalidomid ve deksametazon (kontrol rejimi, 153 hasta) tedavisine randomize edilmiştir. Tedavi iki grupta da 28 günlük siklularda, hastalık ilerlemesi veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar uygulanmıştır. SARCLISA 10 mg/kg, ilk siklusta haftada bir ve sonraki siklularda her iki haftada bir IV infüzyon olarak uygulanmıştır.

Pomalidomid 4 mg, her 28 günlük siklusun 1. gününden 21. gününe kadar günde bir kez oral yoldan alınmıştır. 28 günlük siklusun 1., 8., 15. ve 22. günlerinde deksametazon (oral/intravenöz) 40 mg (75 yaş ve üzerindeki hastalarda 20 mg) verilmiştir.

Genel olarak, başlangıçta demografik ve hastalık karakteristikleri iki tedavi grubu arasında benzerdir ve bazı minör dengesizlikler bulunmaktadır. Medyan hasta yaşı 67'dir (aralık 36-86) ve hastaların %19,9'u 75 yaş ve üzerindedir. ECOG PS isatuximab kolundaki hastaların %35,7'sinde ve kontrol kolundaki hastaların %45,1'inde 0; isatuximab kolundaki hastaların %53,9'u ve kontrol kolundaki hastaların %44,4'ünde 1; isatuximab kolundaki hastaların %10,4'ü ve kontrol kolundaki hastaların %10,5'inde 2'dir. İsatuximab kolundaki hastaların %10,4'üne karşı kontrol kolundaki hastaların %10,5'i çalışmaya KOAH veya astım öyküsüyle



girmiştir ve isatuximab ve kontrol kolunda hastaların sırasıyla %38,6'sı ve %33,3'ü böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <60 mL/dk./1,73 m²) vardır. Çalışmanın başındaki Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) evresi hastaların %37,5'inde I (isatuximab kolunda %41,6, kontrol kolunda %33,3), %35,5'inde II (isatuximab kolunda %34,4, kontrol kolunda %36,6) ve %25,1'inde III'dür (isatuximab kolunda %22,1, kontrol kolunda %28,1). Genel olarak, hastaların %19,5'inde (isatuximab kolunda %15,6, kontrol kolunda %23,5) çalışma başlangıcında yüksek riskli kromozomal anomaliler vardır: hastaların %12,1'inde (isatuximab kolunda %9,1, kontrol kolunda %15,0), %8,5'inde (isatuximab kolunda %7,8, kontrol kolunda %9,2) ve %1,6'sında (isatuximab kolunda %0,6, kontrol kolunda %2,6) sırasıyla del(17p), t(4;14) ve t(14;16) bulunmaktadır.

Geçmişteki medyan tedavi basamağı sayısı 3'tür (aralık 2-11). Tüm hastalar geçmişte bir proteazom inhibitörü almıştır, tüm hastalar geçmişte lenalidomid almıştır ve hastaların %56,4'ü geçmişte kök hücre nakli almıştır. Hastaların büyük bölümü (%92,5) lenalidomide, %75,9'u bir proteazom inhibitöründe, %72,6'sı hem bir immünomodülatöre ve bir proteazom inhibitörüne ve refrakterdir ve hastaların %59'u son tedavi basamağı olarak lenalidomide refrakterdir.

Medyan tedavi süresi İsa-Pd grubunda 41 haftaya kıyasla Pd grubunda 24 haftadır. ICARIA-MM çalışmasındaki primer etkililik sonlanım noktaları progresyonsuz sağkalımdır (PFS). PFS'deki iyileşme İsa-Pd ile tedavi edilen hastalarda hastalık progresyonu veya ölüm riskinde %40,4 düşüş temsil etmektedir.

Etkililik sonuçları Tablo 7'de sunulmaktadır ve PFS ve Genel Sağkalım için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 1 ve 2'de verilmiştir:

Tablo 7: Multipl miyelom tedavisinde pomalidomid ve deksametazonla kombinasyon halinde SARCLISA'ya karşı pomalidomid ve deksametazonun etkililiği (tedavi amaçlı analiz)

Bitiş noktası	SARCLISA + pomalidomid + deksametazon N = 154	Pomalidomid + deksametazon N = 153
Progresyonsuz sağkalım^{a,b}		
Medyan (ay) [%95 GA]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Tehlike oranı ^c [%95 GA]	0,596 [0,436-0,814]	
p değeri (tabakalaştırılmış log-sıra testi) ^c	0,0010	
Toplam Yanıt Oranı^d Yanıt verenler (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [%95 GA] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Olasılık oranı vs. kontrol [%95 tam GA]	2,795 [1,715-4,562]	
p değeri (tabakalaştırılmış Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	<0,0001	



Katı Tam Yanıt (sCR) + Tam Yanıt (CR) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Çok İyi Kısmi Yanıt (VGPR) n(%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Kısmi Yanıt (PR) n(%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR veya daha iyi n(%) [%95GA] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Tehlike oranı vs. kontrol [%95 tam GA]	5,026 [2,514-10,586]	
p değeri (tabakalaştırılmış Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	<0,0001	
Yanıt Süresi^f* Medyan ay [%95 GA] ^g	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]

^a PFS sonuçları, Bağımsız Yanıt Komitesi tarafından Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterleri kullanılarak M proteini için merkezi laboratuvar verileri ve merkezi radyolojik görüntüleme incelemesine göre belirlenmiştir.

^b Analizin veri sona erme tarihinden veya (varsa) daha ileri anti-miyelom tedavisinin başlama tarihinden önce hastalık progresyonu veya ölüm olmayan hastalar, daha ileri anti-miyelom tedavisinin başlatılmasından veya analizin veri sona erme tarihinden önce (ilk hangisi olursa) gerçekleştirilen ve hastalık progresyonu görülmeleyen son geçerli hastalık değerlendirmesi tarihinden sonra sansürlenmiştir.

^c IRT'ye göre, yaş (<75'e karşı ≥75) ve geçmiş tedavi basamaklarının sayısına (2 veya 3'e karşı >3) göre gruplandırılmıştır.

^d sCR, CR, VGPR ve PR, IMWG yanıt kriterleri kullanılarak IRC tarafından değerlendirilmiştir.

^e Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

^f Yanıt süresi, ≥PR yanıtı ulaşan hastalar için belirlenmiştir (isatuximab kolunda 93 hasta, kontrol kolunda 54 hasta). Yanıt süresinin Kaplan-Meier tahminleri.

^g Kaplan-Meier tahminleri için GA, sağkalım fonksiyonunun log-log dönüşümüyle ve Brookmeyer ve Crowle yöntemleriyle hesaplanmıştır.

* Veri sona erme tarihi 11 Ekim 2018. Medyan izlem süresi = 11,60 ay. HR <1 isatuximab rejimi lehinedir.

NR = Ulaşılmamıştır.

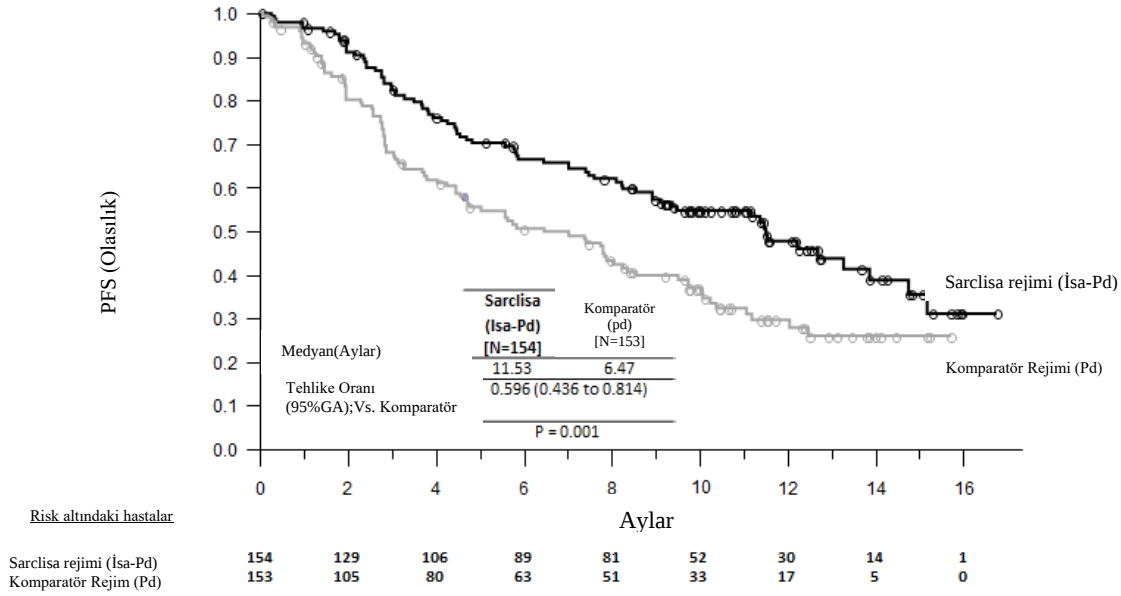
Yüksek riskli sitogenetiğe sahip hastalarda (merkezi laboratuvar değerlendirmesi), medyan PFS İsa-Pd kolunda 7,49 (%95 GA: 2,628 ile NC), Pd grubunda 3,745'tir (%95 GA: 2,793 ile 7,885) (HR=0,655; %95 GA: 0,334 ile 1,283). 75 yaş ve üzerindeki hastalarda da İsa-Pd grubunda PFS iyileşmeleri görülmüştür (HR=0,479; %95 GA: 0,242 ile 0,946) ve geçmişte lenalidomid (HR=0,593; %95 GA: 0,431 ile 0,816) veya proteazom inhibitörü (HR=0,578; %95 GA: 0,405 ile 0,824) tedavisine refrakter hastalarda ve çalışma girişinden önce son basamakta lenalidomide refrakter (HR= 0,601; %95 GA: 0,436 ile 0,828) hastalarda çalışma girişindeki ISS evresi III (HR=0,635; %95 GA: 0,363 ile 1,110), başlangıç kreatinin klirensi <60 ml/dk./1,73 m² (HR=0,502; %95 GA: 0,297 ile 0,847), geçmişte >3 basamak tedavi (HR=0,590; %95 GA: 0,356 ile 0,977) vardır.

Daha önce daratumumabla tedavi edilen hastalarda (isatuximab kolunda 1 hasta, kontrol kolunda 0 hasta) İsa-Pd etkililiğiyle ilgili bir sonuca varmak için yeterli veri bulunmamaktadır.

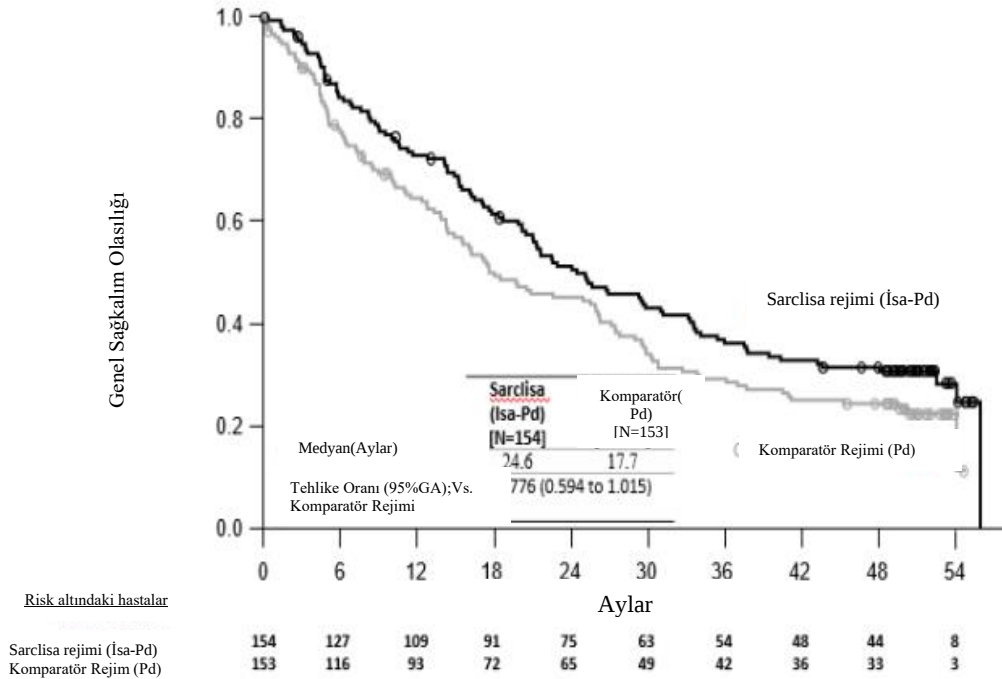


Yanıt veren hastalarda ilk yanıt kadar geçen medyan süre İsa-Pd grubunda 35 güne karşı Pd grubunda 58 gündür. Medyan izlem süresi İsa-Pd grubunda 52,44 ay, nihai genel sağkalım 24,57 ay iken, Pd grubunda 17,71 aydır. Genel sağkalım için tehlike oranı 0,776'dır (%95 GA: 0,594-1,015).

Şekil 1: PFS için Kaplan-Meier Eğrileri - ITT Popülasyonu - ICARIA-MM (IRC değerlendirmesine göre)



Şekil 2: Genel Sağkalım için Kaplan-Meier Eğrileri - ITT Popülasyonu - ICARIA-MM



Veri sona erme tarihi = 7 Şubat 2023



ICARIA-MM (EFC14335) çalışmasında, isatuximab infüzyonu için ağırlığa dayalı bir hacim kullanılmıştır. Bölüm 4.2'de açıklanan sabit hacim infüzyonu, TCD14079 çalışmasının B Kısımında değerlendirilmiştir ve farmakokinetik simülasyonlar hasta ağırlığına göre hacim ve 250 mL sabit hacim uygulanan enjeksiyondan sonra farmakokinetikler arasında minimal fark olduğunu teyit etmiştir (bkz. Bölüm 5.2). TCD14079 çalışmasının B kısmında, ICARIA-MM çalışmasıyla karşılaştırıldığında etkililikte hiçbir yeni güvenlik sinyali veya etkililik farkı yoktur.

IKEMA (EFC15246)

SARCLISA'nın karfilzomib ve deksametazon ile birlikte kullanımının etkililiği ve güvenliliği relaps ve/veya refrakter multipl miyelom hastalarında yapılan çok merkezli, çok uluslu, randomize, açık etiketli, 2 kollu, faz III çalışması olan IKEMA (EFC15246) çalışmasında incelenmiştir. Hastalar, daha önce bir ila üç tedavi almışlardır. Primer refrakter hastalığı olan hastalar, önceden karfilzomib ile tedavi edilmiş olanlar veya önceki anti-CD38 monoklonal antikör tedavisine refrakter olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Toplamda 302 hasta, ya SARCLISA'yı karfilzomib ve deksametazon ile birlikte (İsa-Kd, 179 hasta) veya sadece karfilzomib ve deksametazon (Kd, 123 hasta) alacakları şekilde, 3:2 oranında randomize edilmiştir. Tedavi her iki gruba da hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar 28 günlük sikluslar halinde uygulanmıştır. SARCLISA, ilk siklusta haftada bir ve sonraki sikluslarda her iki haftada bir 10 mg/kg dozunda IV infüzyon olarak uygulanmıştır. Karfilzomib, ilk siklusta 1.gün ve 2. günde, 20 mg/m² dozunda IV infüzyon olarak ve 1.siklusun 8., 9., 15. ve 16. günlerinde 56 mg/m² dozunda IV infüzyon olarak; sonraki her 28 günlük siklusun 1., 2., 8., 9., 15. ve 16. günlerinde 56 mg/m² dozunda IV infüzyon olarak uygulanmıştır. Deksaletazon (isatuximab ve/veya karfilzomib infüzyonlarının yapıldığı günlerde IV, diğer günlerde oral olarak) her bir 28 günlük siklusun 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. ve 23. günlerinde 20 mg dozunda verilmiştir.

Genel olarak, başlangıç noktasındaki demografik ve hastalık karakteristikleri iki tedavi grubu arasında benzerdir. Medyan hasta yaşı 64'tür (33-90 aralığında), hastaların %8,9'u 75 yaş ve üzerindedir.

ECOG PS, İsa-Kd grubundaki hastaların %53,1'inde ve Kd grubundaki hastaların %59,3'ünde 0; İsa-Kd grubundaki hastaların %40,8'inde ve Kd grubundaki hastaların %36,6'sında 1; İsa-Kd grubundaki hastaların %5,6'sında 2 ve Kd grubundaki hastaların %4,1'inde 3; İsa-Kd grubundaki hastaların %0,6'sında ve Kd grubundaki hastaların ise %0'ında 4 olarak belirlenmiştir. Böbrek yetmezliği (eGFR<60 mL/dak/1,73 m²) oranı, İsa-Kd grubunda %24,0 iken Kd grubunda %14,6 olarak saptanmıştır. Çalışmanın başlangıcındaki Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) evresi hastaların %53,0'unda I, %31,1'inde II ve %15,2'sinde III'tür. Yeniden Düzenlenmiş ISS (R-ISS) evresi, çalışmanın başlangıcında hastaların %25,8'inde I, %59,6'sında II ve %7,9'unda III'tür. Genel olarak, hastaların %24,2'sinde çalışmanın başlangıcında yüksek riskli kromozomal anomaliler vardır; del(17p), t(4;14), t(14;16) sırasıyla hastaların %11,3'ünde, %13,9'unda ve %2,0'inde bulunmaktadır. Ayrıca, hastaların %42,1'inde gain(1q21) bulunmaktadır.

Geçmişteki medyan tedavi basamağı sayısı 2'dir (1-4 aralığında), hastaların %44,4'üne daha önce 1 tedavi sırası uygulanmıştır. Genel olarak, hastaların %89,7'si geçmişte proteazom inhibitörleri almış, %78,1'i ise geçmişte immünmodülatörleri almıştır. (bunların içinde %43,4'ü geçmişte lenalidomid almıştır) ve %61,3'ü geçmişte kök hücre nakli geçirmiştir. Genel olarak, hastaların %33,1'i önceki proteazom inhibitörlerine, %45,0'u önceki immünmodülatörlere



(bunlar arasında lenalidomide refrakter olan %32,8'dir) ve %20,5'i ise hem proteazom inhibitörüne hem de immünmodülatöre refrakterdir. Medyan tedavi süresi, İsa-Kd grubu için 80,0 hafta iken, Kd grubu için 61,4 haftadır.

IKEMA çalışmasındaki primer etkililik sonlanım noktaları progresyonsuz sağkalımdır (PFS). Medyan takip süresi 20,73 ay olup, PFS'deki iyileşme, İsa-Kd ile tedavi edilen hastalarda, Kd ile tedavi edilen hastalara kıyasla hastalık progresyonu veya ölüm riskinde %46,9'luk düşüş temsil etmektedir.

Etkililik sonuçları Tablo 8'de sunulmaktadır ve PFS için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 3'te verilmiştir.

Tablo 8: Multipl miyelom tedavisinde SARCLISA'nın karfilzomib ve deksametazon ile kombinasyonunun karfilzomib ve deksametazona karşı etkililiği (tedavi amaçlı analiz)

Bitiş noktası	SARCLISA + karfilzomib + deksametazon N = 179	Karfilzomib + deksametazon N = 123
Progresyonsuz sağkalım^a Medyan (ay) [%95 GA] Tehlike oranı ^c [%99 GA] p değeri (tabakalaştırılmış log-sıra testi) ^b	NR [NR -NR] 0,531 [0,318-0,889] 0,0013	19.15 [15.77-NR] 0,0013
Toplam Yanıt Oranı^c Yanıt verenler (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [%95 GA] ^d p değeri (tabakalaştırılmış Cochran-Mantel-Haenszel) ^b	%86,6 [0,8071-0,9122] 0,3859	%82,9 [0,7509-0,8911] 0,3859
Tam Yanıt (CR)	%39,7	%27,6
Çok İyi Kısmi Yanıt (VGPR)	%33,0	%28,5
Kısmi Yanıt (PR)	%14,0	%26,8
VGPR ya da daha iyi (sCR+CR+VGPR) [95% GA] ^d p değeri (tabakalaştırılmış Cochran-Mantel-Haenszel) ^{b e}	%72,6 [0,6547-0,7901] 0,0021	%56,1 [0,4687 -0,6503] 0,0021
CR^f [%95 GA] ^d	%39,7 [0,3244-0,4723]	%27,6 [0,1996 - 0,3643]



Minimal Rezidüel Hastalık negatiflik oranı^g [%95 GA] ^d p değeri (tabakalaştırılmış Cochran-Mantel-Haenszel) ^{b e}	%29,6 [0,2303-0,3688]	%13,0 [0,0762-0,2026]
Yanıt süresi^h *(PR veya daha iyi) Medyan ay [%95 GA] ⁱ Tehlike oranı ^b [%95 GA]	NR [NR-NR] 0,425 [0,269-0,672]	NR [14,752-NR]

^a PFS sonuçları, Bağımsız Yanıt Komitesi tarafından Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterleri kullanılarak M proteini için merkezi laboratuvar verileri ve merkezi radyolojik görüntüleme incelemesine göre belirlenmiştir.

^b IRT'ye göre, R-ISS'ye (1 veya 2'ye karşı 3'e karşı sınıflandırılmayan) ve geçmiş tedavi basamaklarının sayısına (1'e karşı >1) göre gruplandırılmıştır.

^c sCR, CR, VGPR ve PR, IMWG yanıt kriterleri kullanılarak IRC tarafından değerlendirilmiştir.

^d Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

^e Nominal p değeri

^f Tam Yanıt, final analizde test edilecek.

^g ITT popülasyonunda NGS tarafından belirlenen 10-5 hassasiyet seviyesi baz alınarak

^h ITT popülasyonundaki yanıt verenlere dayanarak yanıt süresinin Kaplan-Meier tahminleri.

ⁱ Kaplan-Meier tahminleri için GA, sağkalım fonksiyonunun log-log dönüşümüyle ve Brookmeyer ve Crowle yöntemleriyle hesaplanmıştır.

* Veri sona erme tarihi 7 Şubat 2020. Medyan izlem süresi = 20,73 ay. HR <1 İsa-Kd lehinedir.

NR = Ulaşılmamıştır.

Yüksek riskli sitogenetiğe sahip hastalarda (merkezi laboratuvar değerlendirmesi HR = 0,724; %95 CI:HR:0,724 0.361 ila 1.451), (1q21) kromozal anomaliye sahip olanlarda, (HR=0,569; %95 CI: 0,330 ila 0,981), ≥65 yaşındaki hastalarda (HR=0,429; %95 GA: 0,248 ile 0,742), başlangıç eGFR (MDRD) <60 mL/dk./1.73 m² olan hastalarda (HR=0,273; %95 GA: 0,113 ile 0,660), >1 önceden tedavi hattı olan hastalarda (HR=0,479; %95 GA: 0,294 ile 0,778), çalışma girişindeki ISS evresi III olan hastalarda (HR=0,650; %95 GA: 0,295 ile 1,434) ve daha önce lenalidomid ile tedaviye refrakter olan hastalarda (HR=0,598; %95 GA: 0,339 ile 1,055) gözlemlenmiştir.

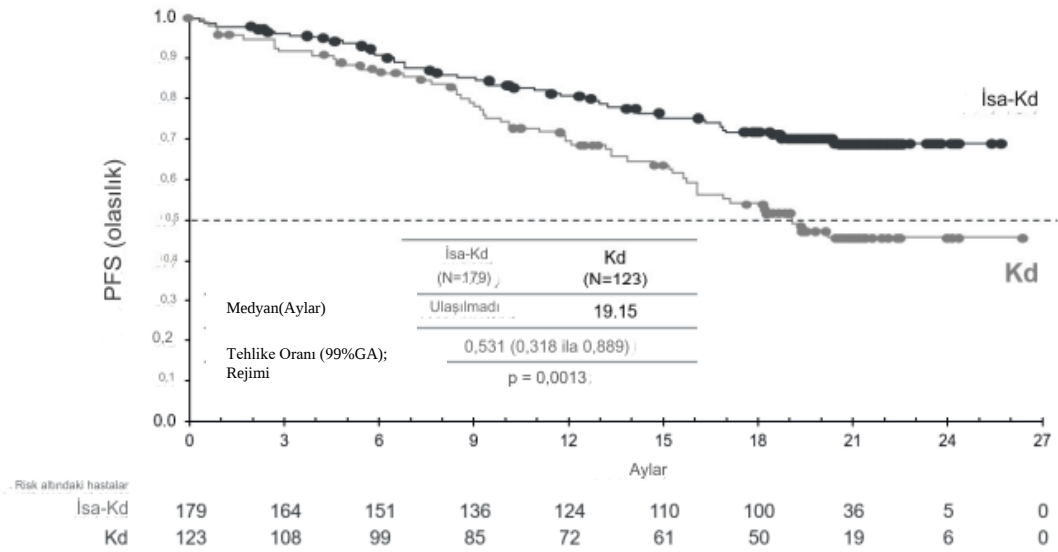
Daha fazla anti-mielom tedavisi için sansürleme olmaksızın yapılan duyarlılık analizinde, İsa-Kd grubunda medyan PFS'e ulaşamadı (NR), Kd grubunda ise 19,0 ay (95% CI: 15,38 ila NR) idi (HR=0,572; %99 CI: 0,354 ila 0,925, p=0,0025).

İsa-Kd'nin daha önce daratumumab ile tedavi edilmiş hastalardaki etkinliği konusunda sonuç çıkarmak için yeterli veri bulunmamaktadır (Isatuximab kolunda 1 hasta ve karşılaştırma kolunda hiç hasta bulunmamaktadır).

İlk yanıtı ulaşma medyan süresi İsa-Kd grubunda 1,08 ay, Kd grubunda ise 1,12 aydır. Bir sonraki anti-mielom tedavisine medyan süre İsa-Kd grubunda 43,99 ay, Kd grubunda ise 25,00 ay olarak belirlenmiştir (HR=0,583; %95 GA: 0,429 ile 0,792).

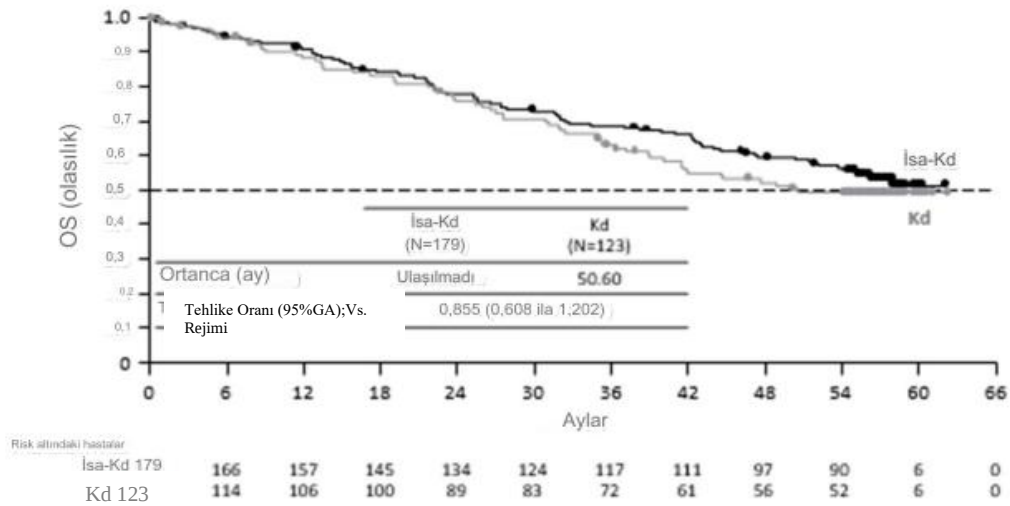


Şekil 3: PFS için Kaplan-Meier Eğrileri - ITT Popülasyonu - IKEMA (IRC değerlendirmesine göre)



Veri sona erme tarihi = 7 Şubat 2020

Şekil 4: OS için Kaplan-Meier Eğrileri - ITT Popülasyonu – IKEMA



Başlangıçta eGFR (MDRD) <50 mL/dak/1,73 m² olan hastalar arasında, İsa-Kd grubundaki hastaların %52,0'sinde (13/25) ve Kd grubundaki hastaların %30,8'inde (4/13) tam renal yanıt (başlangıç sonrası ≥ 1 değerlendirmede ≥ 60 mL/dak/1,73 m²) gözlenmiştir. İsa-Kd grubundaki hastaların %32,0'sinde (8/25) ve Kd grubundaki hastaların %7,7'sinde (1/13) sürekli tam renal yanıt (≥ 60 gün) meydana gelmiştir. İsa-Kd grubundaki 4 hastada ve Kd grubundaki başlangıçta ciddi böbrek yetmezliği olan 3 hastada (eGFR (MDRD) >15 ila <30 mL/dak/1,73 m²), İsa-Kd



grubundaki hastaların %100'ünde ve Kd grubundaki hastaların %33,3'ünde minimal böbrek yanıtı (≥ 1 başlangıç sonrası değerlendirilmede ≥ 30 ila < 60 mL/dak/1,73 m²) gözlenmiştir.

Medyan takip süresi 43,96 ay olup, nihai PFS analizi, İsa-Kd grubu için medyan PFS'in 36,5 ay, Kd grubu için ise 19,15 ay ve tehlike oranının ise 0,576 (%95,4 CI: 0,418 ile 0792) olduğunu göstermiştir. Doğrulanmış bir isatuximab özel IFE testi (Sebia Hydrashift) kullanılarak belirlenen nihai tam yanıt oranı, İsa-Kd grubunda %44,1 iken, Kd grubunda %28,5'tir; bunun oranı ise 2,094 (%95 CI: 1,259 ile 3,482, tanımlayıcı p=0.0021) olarak bulunmuştur. İsa-Kd grubundaki hastaların %26,3'ünde hem MRD negativitesi hem de tam yanıt elde edilirken, Kd grubundakilerin %12,2'sinde bu kriterler karşılanmış olup bunun oranı 2,571'dir (%95 CI: 1,354 ila 4,882, tanımlayıcı p=0.0015). İsa-Kd grubundaki hastaların %26,3'ünde hem MRD negativitesi hem de tam yanıt kriterleri karşılanırken, Kd grubundakilerin %12,2'sinde karşılanmış olup bunun oranı 2,571 (%95 CI: 1,354 ila 4,882, tanımlayıcı p=0.0015) olarak bulunmuştur.

Medyan 56,61 aylık takip süresi sonunda, medyan genel sağkalım İsa-Kd grubunda ulaşamamış (%95 GA: 52,172 ile NR) ve Kd grubunda 50,60 ay olarak bulunmuştur (%95 GA: 38,932 ile NR) (HR=0,855; %95 GA: 0,608 ile 1,202).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) hematopoetik ve lenfoid dokulardaki malignite neoplazmların tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda SARCLISA ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması gerekliliğini ertelemiştir. Pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2.

67 pediyatrik hasta üzerinde 3 ayrı hastalık kohortunda faz 2, tek kollu bir çalışma yürütülmüştür. Relaps veya refrakter T-akut lenfoblastik lösemi (T-ALL, 11 hasta), B-akut lenfoblastik lösemi (B-ALL, 25 hasta) ve akut miyeloid lösemi (AML, 23 hasta) olan 59 hasta etkililik açısından değerlendirilebilir durumdadır. T-ALL ve B-ALL hastaları için tedavi bir indüksiyon döngüsü ve bir konsolidasyon döngüsünden oluşmaktadır. AML hastaları için tedavi, ikiye kadar indüksiyon döngüsünden oluşmaktadır. Medyan yaş 8 yıl olup (17 ay ile 17 yıl arasında değişmektedir), hastalar SARCLISA ile standart kemoterapilerin (örneğin antimetabolitler, antrasiklinler ve alkilleiyici ajanlar) kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. İnterim analizde, tam yanıt oranı (birincil etkililik sonlanım noktası olarak tanımlanan tam yanıt [CR] veya tam yanıt ile birlikte tam olmayan periferik iyileşme [CRi]), 3 kohortta önceden belirlenmiş istatistiksel eşiğe ulaşmamıştır. B-ALL hastalarının %52,0'si, T-ALL hastalarının %45,5'i ve AML hastalarının %60,9'u tam yanıt (CR+CRi) elde etmiştir. Çalışma, önceden belirlenmiş ara analiz sonrası durdurulmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İsatuximabın farmakokinetiği, tek ajan olarak veya pomalidomid ve deksametazonla kombinasyon halinde intravenöz isatuximab infüzyonuyla tedavi edilen 476 multipl miyelom hastasında, haftada bir kez, 2 haftada bir veya 8 hafta boyunca 2 haftada bir ve ardından 4 haftada bir veya 4 hafta boyunca haftada bir ve ardından 2 haftada bir olmak üzere 1 ila 20 mg/kg doz aralığında değerlendirilmiştir.

İsatuximab maruziyeti (doz aralığında plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan EAA) her 2 haftada bir programı takiben 1 mg/kg'dan 20 mg/kg'a dozla orantılı bir şekilde daha



hızla artmaktayken, 4 hafta boyunca haftada bir ve ardından 2 haftada bir programı takiben 5 ve 20 mg/kg arasında doza orantılılığa sapma gözlemlenmemiştir. Bunun nedeni, 5 mg/kg'ın altındaki dozlarda doğrusal olmayan hedef aracılı klirensin toplam klirens'e yüksek katkısıdır ve bu katkı daha yüksek dozlarda ihmal edilebilir düzeye düşmektedir. 4 hafta boyunca haftada bir ve ardından 2 haftada bir isatuximab 10 mg/kg uygulamasından sonra, kararlı duruma ulaşana kadar geçen medyan süre 18 haftadır ve 3,1 kat birikim olmaktadır. ICARIA-MM çalışmasında, relaps ve/veya refrakter multipl myelomlu hastalara isatuximab, pomalidomid ve deksametazon kombinasyonu ile tedavi uygulanan klinik çalışmada, kararlı durumdaki ortalama (%CV) öngörülen maksimum plazma konsantrasyonu C_{maks} ve EAA sırasıyla 351 mcg/mL (%36,0) ve 72.600 mcg.saat/mL'dir (%51,7). İsatuximab infüzyonu için ağırlık bazlı bir hacim uygulama yönteminden sabit hacim infüzyonu yöntemine yapılan değişiklik, t_{maks} 'ta değişiklik ile sonuçlanmıştır ve bu değişiklik maruziyet farmakokinetikleri üzerinde sınırlı etki göstermiştir; medyan ağırlığa (76 kg) sahip bir hasta için simülasyonu yapılan kararlı durum C_{maks} (283 mcg/mL'ye 284 mcg/mL) ve 4 haftalık C_{dip} (119 mcg/mL'ye 119 mcg/mL) benzerdir. Diğer hasta ağırlığı grupları için, C_{maks} ve C_{dip} benzerdir.

IKEMA çalışmasında, relaps ve/veya refrakter multipl myelomlu hastalara isatuximab, karfilzomib ve deksametazon kombinasyonu ile tedavi uygulanan klinik çalışmada, ortalama (%CV) öngörülen maksimum plazma konsantrasyonu C_{maks} ve durağan durumda EAA (eğri altındaki alan) sırasıyla 637 µg/mL (%30,9) ve 152,000 µg.saat/mL (%37,8) olarak belirlendi.

İsatuximab ve pomalidomidin veya isatuximab ve karfilzomibin farmakokinetiği birlikte uygulamadan etkilenmemiştir.

Emilim:

SARCLISA intravenöz olarak uygulandığı için bu bölüm geçerli değildir.

Dağılım:

İsatuximabın tahmini toplam dağılım hacmi 8,75 L'dir.

Biyotransformasyon:

Büyük bir protein olan isatuximabın, doymayan proteolitik katabolizma prosesleriyle metabolize edilmesi beklenmektedir.

Eliminasyon:

İsatuximab iki paralel yolda elimine edilmektedir: düşük konsantrasyonlarda baskın olan lineer olmayan hedef aracılı yola ve daha yüksek konsantrasyonlarda baskın olan spesifik olmayan lineer yola. Terapötik plazma konsantrasyonları aralığında, lineer yola baskındır ve zaman içinde %50 oranında azalarak 9,55 mL/h (0,229 L/gün) kararlı durum değerine düşmektedir. Bu değer 28 günlük bir terminal yarı ömürle ilişkilendirilmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

İsatuximab, CD38 reseptörlerine bağlandığı için hedef aracılı ilaç eğilimiyle birlikte doğrusal olmayan farmakokinetik sergilemektedir. İsatuximab EAA'sı 2 haftada bir, 1 mg/kg ila 20 mg/kg doz aralığında (onaylanan önerilen dozun 0,1 ila 2 katı) doza orantılıdan daha fazla artmaktadır. İsatuximab EAA'sı 4 hafta boyunca haftada bir ve ardından 2 haftada bir 5 mg/kg ila 20 mg/kg doz aralığında (onaylanan önerilen dozun 0,5 ila 2 katı) orantılı olarak artmaktadır.



Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

36 ila 85 yaşındaki 476 hastada yapılan popülasyon FK analizlerinde, <75 yaşındaki (n=406) ve ≥75 yaşındaki (n=70) hastalarda isatuximaba benzer maruziyet görülmüştür.

Cinsiyet:

207 kadın (%43,5) ve 269 erkek (%56,5) hastayla yapılan popülasyon farmakokinetik analizinde cinsiyetin isatuximabın farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi görülmemiştir.

İrk:

377 Beyaz (%79), 25 Asyalı (%5), 18 Siyah (%4) ve 33 diğer ırk (%7) hastayla yapılan popülasyon farmakokinetiği analizinde, ırkın isatuximabın farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı hiçbir etkisi görülmemiştir.

Ağırlık:

476 hastadan alınan verilerin kullanıldığı popülasyon farmakokinetiği analizine istinaden, isatuximabın klirensi, artan vücut ağırlığı ile artarak vücut ağırlığına dayalı dozlamayı desteklemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda isatuximabla herhangi bir resmi çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizindeki 476 hastadan 65'inde hafif karaciğer yetmezliği [toplam bilirubin normalin üst limitinin (ULN) 1 ila 1,5 katı veya aspartat amino transferaz (AST) > ULN] ve 1 hastada orta dereceli karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin ULN'nin >1,5 ila 3 katı ve tüm AST) vardır. Hafif karaciğer yetmezliğinin isatuximabın farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmamıştır. Orta dereceli (toplam bilirubin ULN'nin >1,5 ila 3 katı ve tüm AST) ve şiddetli karaciğer yetmezliğinin (toplam bilirubin ULN'nin >3 katı ve tüm AST) isatuximab farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Ancak, isatuximab bir monoklonal antikor olduğu için, hepatik enzim aracılı metabolizma yoluyla temizlenmesi beklenmemektedir ve bu yüzden, karaciğer işlevindeki farklılıkların isatuximabın eliminasyonunu etkilemesi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda isatuximabla herhangi bir resmi çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizindeki 476 hasta arasında, hafif böbrek yetmezliği ($60 \text{ mL/dk./1,73 m}^2 \leq$ tahmini glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) $<90 \text{ mL/dk./1,73 m}^2$) olan 192 hasta, orta dereceli böbrek yetmezliği olan 163 hasta ($30 \text{ mL/dk./1,73 m}^2 \leq \text{e-GFR} < 60 \text{ mL/dk./1,73 m}^2$) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan 12 hasta ($\text{e-GFR} < 30 \text{ mL/dk./1,73 m}^2$) bulunmaktadır. Analizler, normal böbrek işleviyle karşılaştırıldığında hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliğinin isatuximabın farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olduğunu göstermemektedir.

Diyalize giren hastalar da dahil olmak üzere ($\text{eGFR} < 15 \text{ mL/dk./1,73 m}^2$) son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan 22 hasta üzerinde yapılan farmakokinetik analiz, SDBH'nin isatuximab farmakokinetiği üzerinde normal, hafif veya orta derecede böbrek fonksiyonlarına kıyasla klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon:

İsatuximab 18 yaşından küçük hastalarda değerlendirilmemiştir.



5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler, tekrarlanan konvansiyonel doz toksisitesi çalışmalarına göre insanlarda özel bir tehlike ortaya koymamıştır ancak seçilen türler farmakolojik açıdan duyarlı değildir ve bu nedenle insanlardaki önemi bilinmemektedir. Genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişim toksisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sükroz

Histidin hidroklorür monohidrat

Histidin

Polisorbat 80

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında hiçbir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış Flakon

36 ay

Seyreltikten sonra

SARCLISA infüzyonunun kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi, 2°C-8°C'de 48 saat ve ardından oda sıcaklığında(8 saat (infüzyon süresi dahil) boyunca kanıtlanmıştır. Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanımdaki saklama süreleri ve kullanımdan önceki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleştirilmediyse, normalde 2°C ila 8°C'de 24 saatten uzun olmayacaktır.

İnfüzyon torbasında saklamak için ışıktan koruma gerekmemektedir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C-8°C'de) saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal kutusunda saklanmalıdır.

Tıbbi ürünün seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ETFE (etilen ve tetrafloroetilenin kopolimeri) kaplı bromobütil tıpayla kapalı 6 mL tip I renksiz berrak cam flakonda 100 mg isatuximab içeren 5 mL konsantre. Flakonlar gri bir geçme kapağa sahip alüminyum bir contayla kapatılmıştır. Dolum hacmi (yani 5,4 mL) 5 mL çıkarılmasını temin etmek için belirlenmiştir. Ambalaj boyutu bir flakon.

Tüm ambalaj boyutları piyasada olmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler İntravenöz uygulamanın hazırlanması

İnfüzyon çözeltisi aseptik koşullarda hazırlanmalıdır.

- SARCLISA konsantresinin dozu (mg), hastanın ağırlığına göre hesaplanmalıdır (dozu uygun şekilde ayarlamak için her döngüden önce ölçüm yapılır, bkz. Bölüm 4.2). Hasta için gereken dozu elde etmek için birden fazla flakon gerekebilir.



- SARCLISA konsantresi flakonları, partikül içermediğinden ve renk bozukluğu olmadığından emin olmak için seyreltmeden önce görsel olarak incelenmelidir.
- Flakonları çalkalamayınız.
- SARCLISA konsantresinin gereken hacmine eşit seyreltici hacmi 250 mL sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti veya glikoz %5 çözelti seyreltme torbasından alınmalıdır.
- SARCLISA konsantresinin uygun hacmi SARCLISA flakonundan çekilmeli ve 250 mL sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti veya glikoz %5 çözeltide seyreltilmelidir.
- İnfüzyon torbası poliolefin (PO), polietilen (PE), polipropilen (PP), polivinil klorür (PVC) ve di (2-etilheksil) ftalat (DEHP) veya etil vinil asetat (EVA) yapılmış olmalıdır.
- Seyreltilen çözeltiyi torbayı tersine çevirerek nazikçe homojenize ediniz. Çalkalamayınız.

Uygulama

- İnfüzyon çözeltisi, intravenöz tüplü infüzyon seti (PE, DEHP varlığında veya yokluğunda PVC, polibutadiyen (PBD) veya poliüretan (PU)) ve 0,22 mikron düz eksenli filtre (polietersülfon (PES), polisülfon veya naylon) kullanılarak intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.
- İnfüzyon çözeltisi infüzyon oranına bağlı olan bir süre boyunca uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).
- Hazırlanan infüzyon torbasının standart yapay ışıklı bir ortamda ışıktan korunması gerekmemektedir.
- SARCLISA'yı başka ajanlarla birlikte aynı intravenöz yoldan eşzamanlı olarak uygulamayınız.

İmha

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
193 Apt. No:193/11
Şişli-İstanbul
Tel: (0212) 339 10 00
Faks: (0212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

2022/507

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

