

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

**PrSARCLISA®**

Isatuximab pour injection

100 mg/5 ml (20 mg/ml) de solution à diluer pour perfusion  
500 mg/25 mL (20 mg/mL) de solution à diluer pour perfusion

Norme reconnue

Antinéoplasique, anticorps monoclonal anti-CD38

Code de l'ATC : L01FC02

sanofi-aventis Canada Inc.  
1755 Avenue Steeles Ouest  
Toronto ON,  
M2R 3T4

Date d'approbation initiale :  
29 avril 2020

Date de révision :  
12 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 272393

SARCLISA® est une marque déposée de Sanofi S.A., France, utilisée sous licence.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	01/2024
---------------------------------	---------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	8
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	9
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>10</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>10</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>10</b>
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Allaitement	14
7.1.3 Enfants (< 18 ans) :	14
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)	15
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>15</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables	15
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	16
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	22
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	23
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	24
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>25</b>
9.4 Interactions médicament-médicament	25
9.5 Interactions médicament-aliment	25
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	25

<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>26</b>
10.1	Mode d'action .....	26
10.2	Pharmacodynamie .....	26
10.3	Pharmacocinétique .....	27
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>29</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>30</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>31</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>31</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>32</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	32
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>40</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>40</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>41</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>42</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

SARCLISA (isatuximab pour injection), est indiqué :

- en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone, dans le traitement des patients atteints de d'un myélome multiple récidivant et réfractaire qui ont déjà reçu au moins deux formes de traitements antérieurs, incluant la lénalidomide et un inhibiteur du protéasome;
- en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire qui ont déjà reçu de 1 à 3 intentions de traitement.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** En l'absence de données sur l'emploi de Sarclisa chez l'enfant, Santé Canada n'autorise pas l'emploi de ce produit chez ce type de patient.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Aucune différence globale en matière d'efficacité et d'innocuité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), 7.1.4 [Personnes âgées \(≥ 65 ans\)](#), et 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), 10.3 [Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

L'isatuximab pour injection est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou constituant du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, consulter la section 6 [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- Sarclisa doit être administré par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement du cancer et ayant un accès immédiat à du matériel d'urgence et à des mesures de soutien médical appropriées permettant de prendre en charge les réactions liées à la perfusion.
- Sarclisa s'administre par perfusion intraveineuse seulement, après dilution (voir 4.3 [Reconstitution](#)).

## Prémédication

Avant la perfusion de Sarclisa, une prémédication comportant l'administration des agents suivants s'impose en vue de réduire le risque de survenue et la gravité des réactions liées à la perfusion :

- Dexaméthasone :

Schéma thérapeutique	Dose de dexaméthasone	Renseignements supplémentaires
Sarclisa en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone (Isa-Pd)	- Patients < 75 ans : 40 mg par voie orale ou i.v. - Patients ≥ 75 ans : 20 mg par voie orale ou i.v.	- La dose de dexaméthasone recommandée (voie orale ou i.v.) correspond à la dose totale à administrer en une seule fois avant la perfusion, dans le cadre de la prémédication et du traitement de fond; ne pas administrer une autre dose. Administrer la dexaméthasone avant Sarclisa et la pomalidomide et avant l'administration de Sarclisa et du carfilzomib.
Sarclisa en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (Isa-Kd)	- 20 mg : par voie i.v. les jours de perfusion de Sarclisa et/ou du carfilzomib et par voie orale au jour 22 du cycle 2 et au-delà, et par voie orale au jour 23 dans tous les cycles.	

i.v. : intraveineuse

- Acétaminophène, de 650 à 1000 mg par voie orale (ou autre agent équivalent);
- Antagoniste des récepteurs H2;
- Diphenhydramine, de 25 à 50 mg par voie i.v. ou orale (ou autre agent équivalent comme la cétirizine, la prométhazine, la dexchlorphéniramine). Administrer de préférence par voie i.v. avant les 4 premières perfusions de Sarclisa au moins.

Ces agents doivent être administrés de 15 à 60 minutes avant le début de la perfusion de Sarclisa.

### Prophylaxie de la réactivation du virus varicelle-zona

Il faut envisager la mise en route d'un traitement antiviral visant à prévenir la réactivation du virus varicelle-zona, conformément aux lignes directrices standard (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#), 8.2 [Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#), *Infections*).

### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée de Sarclisa est de 10 mg/kg de poids corporel et s'administre par perfusion (voie i.v.) en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone (Isa-Pd) ou en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (Isa-Kd), suivant le schéma présenté au [Tableau 1](#) (voir 14 [ESSAIS CLINIQUES](#)).

**Tableau 1 : Schéma d'administration de Sarclisa en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone ou en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone**

Cycles	Calendrier
Cycle 1	Jours 1, 8, 15 et 22 (1 fois par semaine)
Cycle 2 et suivants	Jours 1 et 15 (toutes les 2 semaines)

Chaque cycle correspond à une période de 28 jours. Le traitement est répété jusqu'à ce que l'on observe la progression de la maladie ou des effets toxiques inacceptables.

Sarclisa est utilisé en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone ou en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone. Pour les instructions posologiques d'autres produits médicaux qui sont administrés avec Sarclisa, voir 14 [ESSAIS CLINIQUES](#) et les monographies de produit (voir 17 [MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN](#)).

#### **Adaptation posologique**

Santé Canada n'a pas autorisé l'emploi de Sarclisa chez les enfants (voir 1 [INDICATIONS](#)).

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) (voir 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), 10.3 [Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Il existe peu de données sur l'emploi de Sarclisa en présence d'insuffisance hépatique modérée, et il n'en existe aucune sur l'emploi de cet agent en présence d'insuffisance hépatique grave (voir 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), 10.3 [Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)).

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), 10.3 [Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

Une interruption temporaire ou un arrêt définitif du traitement par Sarclisa peut être nécessaire en cas de réaction liée à la perfusion ou de neutropénie; la réduction de la dose de Sarclisa est déconseillée ([Tableau 2](#)).

**Tableau 2 : Modification du traitement par Sarclisa en cas de réaction liée à la perfusion ou de neutropénie**

Effet indésirable	Définition selon la version 4.03 des CTCAE du NCI	Modification du traitement
Réaction liée à la perfusion	Légère (grade 1) :  Ne nécessitant pas l'arrêt de la perfusion; ne nécessitant aucun traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poursuivre la perfusion de Sarclisa, selon le jugement du médecin, et surveiller étroitement l'état clinique du patient.</li> <li>• La perfusion de Sarclisa peut être arrêtée en tout temps si nécessaire.</li> </ul>
	Modérée (grade 2) :  Nécessitant une interruption de la perfusion, mais réponse rapide à un traitement symptomatique (p. ex., antihistaminiques, AINS, narcotiques, solutions par voie i.v.); traitement prophylactique pendant ≤ 24 h requis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cesser la perfusion de Sarclisa.</li> <li>• Administrer de la diphenhydramine à 25 mg par voie i.v. (ou un équivalent) et/ou de la méthylprednisolone à 100 mg par voie i.v. (ou un équivalent) au besoin.</li> <li>• Si les symptômes s'atténuent jusqu'à un grade ≤1, réamorcer le traitement par Sarclisa à un débit de perfusion correspondant à la moitié de celui utilisé pour l'administration initiale en fournissant des soins de soutien, au besoin, et surveiller le patient de près. Si les symptômes ne réapparaissent pas après 30 minutes, le débit de perfusion peut être augmenté pour atteindre celui employé initialement, puis augmenter progressivement de la façon présentée au <a href="#">Tableau 3</a>.</li> <li>• Si les symptômes ne se résorbent pas rapidement ou n'atteignent pas un grade ≤ 1 après la suspension de la perfusion de Sarclisa, s'ils persistent ou s'aggravent après l'administration d'une médication appropriée ou s'ils exigent une hospitalisation ou menacent la vie du patient, il faut abandonner définitivement Sarclisa en fournissant des soins de soutien supplémentaires, au besoin.</li> </ul>
	Grave (grade 3) ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 4)  Grade 3 : symptômes prolongés (p. ex., absence de réponse rapide au traitement symptomatique ou à une brève interruption de la perfusion); réapparition des symptômes après une amélioration initiale;	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cesser la perfusion de Sarclisa.</li> <li>• Administrer de la diphenhydramine à 25 mg par voie i.v. (ou un équivalent) et/ou de la méthylprednisolone à 100 mg par voie i.v. (ou un équivalent) et/ou de l'épinéphrine au besoin.</li> <li>• Cesser le traitement par Sarclisa.</li> </ul>

Effet indésirable	Définition selon la version 4.03 des CTCAE du NCI	Modification du traitement
	nécessitant une hospitalisation en raison de conséquences cliniques  Grade 4 : conséquences menaçant le pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence	
Neutropénie	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il faut reporter l'administration de Sarclisa jusqu'à ce que le nombre de granulocytes neutrophiles se chiffre à au moins <math>1,0 \times 10^9</math> cellules/L.</li> <li>• On peut envisager l'administration d'un facteur stimulant la formation de colonies (p. ex., G-CSF), conformément aux directives locales (voir 7 <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>).</li> </ul>

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Pour connaître les renseignements relatifs à l'adaptation posologique des produits médicaux administrés en association avec Sarclisa, veuillez consulter les monographies de produit respectives (voir 17 [MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN](#)).

#### 4.3 Reconstitution

La solution pour perfusion doit être diluée et préparée dans des conditions d'asepsie.

- Le calcul de la dose (en mg) nécessaire de Sarclisa doit reposer sur le poids du patient (mesuré avant chaque cycle, pour corriger la dose en conséquence; voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 4.2 [Posologie recommandée et modification posologique](#)). La dose nécessaire peut exiger de diluer plus d'une fiole de solution concentrée Sarclisa.
- Avant la dilution, il faut examiner chaque fiole pour s'assurer que la solution concentrée Sarclisa ne contient pas de particules et n'a pas changé de couleur.
- Prélever le volume approprié de solution concentrée Sarclisa de la fiole et le diluer dans un sac pour perfusion contenant 250 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %.
- Le sac pour perfusion doit être fait de polyoléfine (PO), de polyéthylène (PE), de polypropylène (PP), de polychlorure de vinyle (PVC) et de phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) ou d'éthylène-acétate de vinyle (EVA).
- Retourner délicatement le sac pour mélanger la solution. Ne pas agiter.

#### 4.4 Administration

- Administrer la solution par perfusion (voie i.v.) au moyen d'un dispositif pour perfusion (en polyéthylène [PE], en polychlorure de vinyle [PVC] avec ou sans phtalate de bis(2-éthylhexyle) [DEHP], en polybutadiène [PBD] ou en polyuréthane [PU]) pourvu d'un filtre intégré (en polyéthersulfone [PES], en polysulfone ou en nylon).
- La durée de la perfusion dépend du débit de perfusion (voir Débits de perfusion).
- Après sa dilution, la solution pour perfusion Sarclisa doit être administrée dans un délai de 48 heures, après avoir été conservée à une température allant de 2 à 8 °C, puis exposée à la température ambiante pendant 8 heures (incluant la durée de la perfusion).
- Il n'est pas nécessaire de mettre la solution diluée à l'abri de la lumière artificielle ordinaire.
- Ne jamais administrer la solution Sarclisa et un autre agent simultanément dans la même tubulure de perfusion.
- Les jours où Sarclisa et le carfilzomib sont administrés, administrer la dexaméthasone en premier, suivie de la perfusion de Sarclisa, puis de la perfusion de carfilzomib.

#### Débits de perfusion

Les débits de perfusion de la solution Sarclisa diluée administrée par voie i.v. sont présentés au [Tableau 3](#) ci-dessous. On ne doit envisager d'augmenter le débit de perfusion par paliers qu'en l'absence de réaction liée à la perfusion (voir Adaptation posologique, 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**Tableau 3 : Débits de perfusion de la solution Sarclisa**

	Volume final de solution	Débit initial	Absence de réaction à la perfusion	Palier d'augmentation du débit	Débit maximal
<b>Première perfusion</b>	250 mL	25 mL/h	Durant 60 minutes	25 mL/h toutes les 30 minutes	150 mL/h
<b>Deuxième perfusion</b>	250 mL	50 mL/h	Durant 30 minutes	50 mL/h la première demi-heure, puis 100 mL/h	200 mL/h
<b>Perfusions suivantes</b>	250 mL	200 mL/h	--	--	200 mL/h

#### 4.5 Dose oubliée

Le calendrier d'administration de Sarclisa doit être respecté scrupuleusement. Si une dose prévue de Sarclisa est omise, il faut administrer cette dose dès que possible et adapter le calendrier de traitement en conséquence pour respecter l'intervalle recommandé entre les perfusions.

## 5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage de l'isatuximab n'est survenu pendant les études cliniques. Des doses de Sarclisa atteignant 20 mg/kg ont été administrées par voie i.v. au cours des études cliniques. En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite des signes et des symptômes d'effets indésirables, et un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être instauré (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#); 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 4 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse (perfusion)	<p>Solution concentrée pour perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 100 mg/5 mL (fiole à usage unique de 6 mL); cartons de 1 ou 3 fioles à usage unique</li><li>• 500 mg/25 mL (fiole à usage unique de 30 mL); cartons de 1 fiole à usage unique</li></ul> <p>Chaque mL de solution concentrée Sarclisa contient 20 mg d'isatuximab.</p>	Eau pour injection, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 80, saccharose

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Comme Sarclisa s'administre en association avec d'autres médicaments, les contre-indications, les mises en garde et précautions et les restrictions concernant la distribution relatives à l'emploi avec ces médicaments s'appliquent également à Sarclisa administré en traitement d'association. Les monographies de tous les médicaments utilisés en association avec Sarclisa doivent être consultées avant l'instauration du traitement (voir 17 [MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN](#)).

### Effet sur l'évaluation de la réponse

Sarclisa est un anticorps monoclonal de type IgG kappa qui peut être détecté fortuitement au cours du dosage clinique de la protéine du myélome (protéine M) endogène réalisé par électrophorèse des protéines sériques ou électrophorèse par immunofixation (voir 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), 9.7 [Interactions médicament-tests de laboratoire](#)). Sarclisa peut donc nuire à l'exactitude de

l'évaluation de la réponse complète chez certains patients atteints de myélome exprimant une protéine M de type IgG kappa. Il faut envisager d'utiliser d'autres méthodes d'évaluation du degré de réponse chez les patients qui présentent une très bonne réponse partielle (TBRP) persistante (voir 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

#### Effet sur les analyses sérologiques (test indirect à l'antiglobuline)

La liaison de Sarclisa à la molécule CD38 à la surface des érythrocytes peut se traduire par un résultat faussement positif au test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect). Sarclisa n'a pas eu d'effet sur l'établissement des groupes sanguins (ABO/RhD). Afin d'éviter d'éventuels problèmes pendant la transfusion de concentrés érythrocytaires, il convient de vérifier le groupe sanguin du patient et d'effectuer les autres épreuves de dépistage nécessaires avant la première perfusion de Sarclisa. On peut envisager de réaliser le phénotypage avant le début du traitement par Sarclisa, conformément aux pratiques locales. Si les perfusions de Sarclisa ont déjà débuté, il faut informer la banque de sang que le patient reçoit cet agent et que l'on peut éviter les erreurs d'analyse de la compatibilité sanguine imputables à Sarclisa en utilisant des érythrocytes traités au dithiothréitol. Si le patient a besoin d'une transfusion urgente, on peut transfuser des érythrocytes de donneur universel sans vérifier la compatibilité sanguine, conformément aux pratiques de la banque de sang locale (voir 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), 9.7 [Interactions médicament-tests de laboratoire](#)).

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

De la fatigue et des étourdissements ont été rapportés pendant l'emploi de Sarclisa. Les patients doivent user de prudence en conduisant ou en faisant fonctionner des machines.

#### **Hématologique**

##### Neutropénie

Au cours de l'étude pivot ICARIA-MM, on a rapporté une neutropénie de grade 3 ou 4 parmi les anomalies biologiques chez 24,3 % et 60,5 % des patients traités par Sarclisa administré en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone (schéma Isa-Pd). Les complications neutropéniques comprenaient la neutropénie fébrile (11,8 % des patients) et les infections neutropéniques (25 % des patients) (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La perfusion de Sarclisa a été omise en raison d'une neutropénie chez 9,2 % des patients. Une neutropénie a entraîné une réduction de la dose ou l'omission de l'administration de la pomalidomide et de la dexaméthasone chez 29,6 % et 9,2 % des patients, respectivement. Que ce soit en prophylaxie ou comme traitement de la neutropénie, l'administration d'un facteur stimulant la formation de colonies (G-CSF) a été nécessaire chez 69,1 % des patients.

Lors de l'étude pivot IKEMA, chez les patients traités par Sarclisa en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (Isa-Kd), une neutropénie a été considérée comme une anomalie biologique chez 54,8 % des patients, une neutropénie de grade 3 ou 4 étant considérée comme une anomalie biologique chez 19,2 % des patients (grade 3 : 17,5 %; grade 4 : 1,7 %). Des complications neutropéniques ont été notées chez 2,8 % des patients; 1,1 % des patients ont présenté une neutropénie fébrile, et 1,7 %, des infections neutropéniques.

La réalisation périodique d'un hémogramme s'impose avant d'entreprendre le traitement et pendant celui-ci. L'administration prophylactique d'antibactérien et d'antiviraux (p. ex. en vue d'éviter un zona) peut être envisagée pendant le traitement. En présence de neutropénie, il faut être à l'affût de signes

d'infection. Il n'est pas recommandé de réduire la dose de Sarclisa. Il peut être nécessaire de reporter la perfusion de Sarclisa à plus tard, de modifier le traitement par la pomalidomide et la dexaméthasone et d'administrer un G-CSF pour permettre le rétablissement du nombre de granulocytes neutrophiles (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 4.2 [Posologie recommandée et modification posologique](#)).

## Immunitaire

### Réactions liées à la perfusion

Au cours de l'essai ICARIA-MM, des réactions liées à la perfusion – effets indésirables associés aux perfusions de Sarclisa dans cette étude, pour la plupart de grade 1 ou 2 – ont été observées chez 38,2 % des patients recevant Sarclisa en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone (Isa-Pd) (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le traitement par Sarclisa a été abandonné en raison d'une réaction liée à la perfusion de grade 3 ou 4 chez 4 (2,6 %) patients. Toutes ces réactions ont débuté pendant la première perfusion de Sarclisa, pour céder le même jour chez la plupart des patients. Les plus fréquentes manifestations des réactions liées à la perfusion incluaient la dyspnée, la toux, la congestion nasale, les frissons et les nausées. Les signes et symptômes graves les plus fréquents incluaient l'hypertension, la dyspnée et le bronchospasme (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Lors de l'étude IKEMA, des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez 81 patients (45,8 %) traités par Sarclisa en association au carfilzomib et à la dexaméthasone (Isa-Kd). Elles ont été de grade 1, 2 et 3 chez 13,6 %, 31,6 % et 0,6 % respectivement chez les patients ayant reçu le schéma Isa-Kd. Dans 99,2 % des cas, la réaction s'est produite le même jour que la perfusion. Chez les patients recevant le schéma Isa-Kd, 94,4 % de ceux ayant éprouvé une réaction liée à la perfusion l'ont subie durant le premier cycle de traitement. Toutes les réactions liées à la perfusion ont cédé, 73,8 % des réactions le jour même de leur survenue, 23,8 % cédant le jour suivant et 2,5 % cédant après plus de deux jours. Les plus fréquents symptômes des réactions liées à la perfusion incluaient la toux, la dyspnée, la congestion nasale, les vomissements et les nausées. Les signes et symptômes graves les plus fréquents comprenaient l'hypertension et la dyspnée. Sarclisa a été abandonné chez 0,6 % des patients en raison d'une réaction liée à la perfusion (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Sarclisa peut causer de graves réactions liées à la perfusion, y compris des réactions anaphylactiques. Les signes et symptômes de réactions anaphylactiques comprennent le bronchospasme, la dyspnée, l'œdème de Quincke et l'enflure (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Afin de réduire le risque de survenue et la gravité des réactions liées à la perfusion, on doit offrir au patient une prémédication comportant l'administration, avant la perfusion de Sarclisa, d'acétaminophène, d'un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>, de diphenhydramine ou d'un autre agent équivalent, et de dexaméthasone; la dexaméthasone est administrée dans le cadre de la prémédication et du traitement même du myélome le jour de la perfusion de Sarclisa (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 4.1

[Considérations posologiques](#), Prémédication). Les signes vitaux doivent être mesurés souvent tout au long de la perfusion de Sarclisa. En présence d'une réaction liée à la perfusion pour laquelle l'interruption de la perfusion ou un traitement (grade 2) est nécessaire, on suspendra la perfusion de Sarclisa et on offrira les soins médicaux et les mesures de soutien appropriées (voir 4. [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 4.2 [Posologie recommandée et modification posologique](#)). Si les symptômes s'atténuent jusqu'à un grade  $\leq 1$ , réamorcer le traitement par Sarclisa à un débit de perfusion

correspondant à la moitié de celui utilisé pour l'administration initiale en fournissant des soins de soutien, au besoin, et surveiller le patient de près. Si les symptômes ne réapparaissent pas après 30 minutes, le débit de perfusion peut être augmenté pour atteindre celui employé initialement, puis progressivement de la façon présentée au Tableau 3. Si les symptômes n'atteignent pas un grade  $\leq 1$  après la suspension de la perfusion de Sarclisa, s'ils persistent ou s'aggravent après l'administration d'une médication appropriée ou s'ils exigent une hospitalisation ou menacent la vie du patient (grade 3 ou 4), il faut abandonner définitivement Sarclisa et administrer le traitement approprié (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 4.2 [Posologie recommandée et modification posologique](#)).

### **Deuxième cancer primitif**

La fréquence d'un deuxième cancer primitif est accrue chez les patients recevant des schémas contenant Sarclisa. La fréquence globale des cas de deuxième cancer primitif chez tous les patients exposés à Sarclisa a été de 4.1 %.

Dans l'étude ICARIA-MM, des cas de deuxième cancer primitif ont été signalés après une période de suivi médiane de 52,44 mois chez 10 patients (6,6 %) du groupe Isa-Pd et chez 3 patients (2,0 %) du groupe Pd. Les cas de deuxième cancer primitif étaient le plus souvent le cancer de la peau (3,9 % des patients du groupe Isa-Pd et 2,0 % des patients du groupe Pd). D'autres tumeurs solides sont survenues chez 2,0 % des patients du groupe Isa-Pd (un patient souffrait également d'un cancer de la peau) comparativement à aucun patient du groupe Pd. Une tumeur maligne hématologique est survenue dans le groupe Isa-Pd (syndrome myélodysplasique [0,7 %]). Deux patients ont interrompu le traitement par Isa-Pd en raison d'un deuxième cancer primitif (un avec mélanome métastatique, un avec syndrome myélodysplasique). Le reste du traitement a été poursuivi après la résection de la nouvelle tumeur maligne.

Dans le cadre de l'étude IKEMA en cours, à une période de suivi moyenne de 20,73 mois,, des cas de deuxième cancer primitif ont été signalés chez 13 (7,3 %) patients recevant le schéma Isa-Kd et chez 6 (4,9 %) patients recevant le schéma Kd. Les cas de deuxième cancer primitif étaient des cancers de la peau chez 9 (5,1 %) des patients du groupe Isa-Kd et chez 3 (2,5 %) des patients du groupe Kd, et étaient des tumeurs solides autres que le cancer de la peau chez 5 (2,8 %) des patients du groupe Isa-Kd et chez 4 (3,3 %) des patients du groupe Kd. Un (0,6 %) patient du groupe Isa-Kd et un (0,8 %) patient du groupe Kd présentaient tous deux un cancer de la peau et des tumeurs solides autres que le cancer de la peau. Les patients atteints d'un cancer de la peau ont poursuivi le traitement après résection cancer de la peau.

Comme le recommandent les lignes directrices du groupe international IMWG (International Myeloma Working Group), les médecins doivent surveiller de près les patients avant et durant le traitement afin de déceler la survenue d'un deuxième cancer primitif et mettre en route le traitement approprié (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Syndrome de lyse tumorale**

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été signalés chez des patients ayant reçu des traitements contenant de l'isatuximab. Les patients doivent être surveillés de près et des précautions appropriées doivent être prises.

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

En l'absence de données cliniques ou précliniques à ce sujet, on ne peut pas se prononcer quant aux éventuels effets de Sarclisa sur la fertilité des humains ou des animaux (voir 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de Sarclisa chez la femme enceinte. Par ailleurs, aucune étude sur animal n'a évalué la toxicité de Sarclisa pour la reproduction. Sarclisa est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 (IgG1) connu pour traverser la barrière placentaire. En raison du mode d'action de l'isatuximab et de ses effets sur les souris génétiquement modifiées pour ne plus exprimer CD38 (knockout), l'exposition à l'isatuximab peut être nocive pour le fœtus, et notamment causer une déplétion des cellules immunitaires, des déficits neurologiques, une diminution de la densité osseuse et des troubles métaboliques. L'emploi de Sarclisa chez la femme enceinte est déconseillé. Toute femme apte à procréer qui reçoit Sarclisa doit utiliser un moyen de contraception efficace tout au long du traitement et pendant au moins 5 mois après la fin de celui.

L'administration de Sarclisa en association avec la pomalidomide est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui pourraient devenir enceintes, car l'emploi de la pomalidomide est contre-indiqué dans cette population. Pour connaître les exigences en matière de contraception et obtenir des renseignements additionnels concernant la pomalidomide et la dexaméthasone, veuillez consulter leur monographie respective (voir 17 [MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN](#)).

#### **7.1.2 Allaitement**

On ne dispose d'aucune donnée sur le passage de Sarclisa dans le lait maternel, ni sur les effets de cet agent sur la lactation ou sur le nourrisson. Il est établi que l'anticorps IgG humain passe dans le lait maternel. Toutefois, l'effet de l'exposition à l'isatuximab par les voies digestives chez le nourrisson allaité demeure incertain. Comme il existe un risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson allaité, l'emploi de Sarclisa chez la femme qui allaite est déconseillé.

L'emploi de Sarclisa en association avec la pomalidomide est contre-indiqué chez la femme qui allaite, car la pomalidomide est contre-indiquée dans cette population. Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez consulter les monographies de la pomalidomide et de la dexaméthasone (voir 17 [MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN](#)).

#### **7.1.3 Enfants (< 18 ans) :**

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Dans le groupe traité par le schéma Isa-Pd de l'étude ICARIA-MM, 43,5 % des patients étaient âgés de 65 à 74 ans et 21,1 %, de 75 à 84 ans. Aucune différence globale en matière d'innocuité et d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes (< 65 ans) (voir 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), 10.3 [Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

#### Traitement du myélome multiple associant Sarclisa, la pomalidomide et la dexaméthasone faiblement dosée (étude ICARIA-MM)

Les données sur l'innocuité exposées dans la section qui suit sont tirées de l'essai clinique ICARIA-MM mené avec répartition aléatoire en mode ouvert chez des patients atteints de myélome multiple. Au cours de cette étude, les patients ont reçu Sarclisa à raison de 10 mg/kg en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone (schéma Isa-Pd) ou l'association pomalidomide-dexaméthasone (schéma Pd) (voir 14 [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Les effets indésirables survenus en cours de traitement (EIT) les plus fréquents (touchant > 20 % des patients recevant le schéma Isa-Pd) ont été la neutropénie, les réactions liées à la perfusion, la pneumonie, les infections des voies respiratoires supérieures, la diarrhée et la bronchite.

La fréquence globale des EIT graves s'établissait à 61,8 % et à 53,7 % dans les groupes Isa-Pd et Pd, respectivement. Les EIT graves (≥ 2 %) dont la fréquence était au moins 2 fois plus élevée dans le groupe Isa-Pd que dans le groupe Pd comprenaient les infections (39,5 % vs 30,9 %), la neutropénie fébrile (6,6 % vs 2,0 %), la neutropénie (3,3 % vs 1,3 %) et les réactions liées à la perfusion (3,9 % vs 0 %). Des effets indésirables se sont révélés mortels chez 11,2 % et 11,4 % des patients recevant respectivement les schémas Isa-Pd et Pd. Les EI mortels ayant été signalés chez > 1 % des patients du groupe Isa-Pd ont été la pneumonie et d'autres infections (3,3 %) (voir 8.2 [Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

On a rapporté l'abandon définitif du traitement en raison d'EIT chez 11 patients (7,2 %) qui recevaient le schéma Isa-Pd et 19 patients (12,8 %) qui recevaient le schéma Pd. Les EIT ayant le plus fréquemment mené à l'abandon du traitement dans le groupe Isa-Pd étaient les infections (2,6 %).

Il n'était pas permis de réduire la dose de Sarclisa dans le cadre de l'étude ICARIA-MM. Dans le groupe Isa-Pd, un report de la perfusion de Sarclisa en raison d'EIT a été signalé chez 58,6 % des patients, le plus souvent (≥ 3 % des patients) en raison d'une neutropénie (27,0 %), d'une pneumonie (6,6 %), d'une bronchite (4,6 %), d'une infection des voies respiratoires supérieures (3,9 %) ou d'une diarrhée (3,9 %).

#### Traitement du myélome multiple associant Sarclisa avec le carfilzomib et la dexaméthasone (étude IKEMA)

Les données sur l'innocuité exposées dans la section qui suit sont tirées de l'essai clinique IKEMA mené avec répartition aléatoire en mode ouvert chez des patients adultes atteints de myélome multiple qui avaient déjà reçu un traitement. Lors de l'étude IKEMA, Sarclisa a été administré à raison de 10 mg/kg

en association au carfilzomib et à la dexaméthasone (Isa-Kd) (N = 177) ou au carfilzomib et à la dexaméthasone (Kd) (N = 122) (voir 14 [ESSAIS CLINIQUES](#)). Chez les patients ayant reçu le schéma Isa-Kd, la durée médiane d'exposition à Sarclisa était de 79,9 semaines (extrêmes : 1 à 111 semaines).

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (chez  $\geq 20$  % des patients recevant le schéma Isa-Kd) ont été les infections des voies respiratoires supérieures (66,7 %), les réactions liées à la perfusion (45,8 %), la fatigue (41,8 %), l'hypertension (37,3 %), la pneumonie (36,2 %), la diarrhée (36,2 %), la dyspnée (28,8 %), l'insomnie (23,7 %), la bronchite (23,7 %) et la dorsalgie (22,0 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 59,3 % des patients recevant le schéma Isa-Kd et chez 57,4 % de ceux traités par le schéma Kd. L'effet indésirable grave le plus fréquent (relevé chez  $> 5$  % des patients) a été la pneumonie (24,9 % des patients du groupe Isa-Kd vs 18,0 % de ceux du groupe Kd) et les infections des voies respiratoires supérieures (9,0 % du groupe Isa-Kd vs 8,2 % de ceux du groupe Kd). Des effets indésirables mortels sont survenus durant le traitement chez 3,4 % des patients du groupe Isa-Kd et 3,3 % de ceux du groupe Kd (les effets indésirables mortels signalés à une fréquence supérieure à 1 % des patients ont été la pneumonie et l'insuffisance cardiaque, tous deux signalés chez 1,1 % des patients du groupe Isa-Kd et 0,8 % de ceux du groupe Kd).

On a mis fin de façon définitive au traitement en raison d'effets indésirables chez 8,5 % et 13,9 % des patients traités par les schémas Isa-Kd et Kd, respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents nécessitant un arrêt définitif du traitement chez les patients ayant reçu le schéma Isa-Kd ont été les infections (2,8 %). Sarclisa seul a été interrompu chez 0,6 % des patients en raison des réactions liées à la perfusion.

Les interruptions du traitement par Sarclisa dues à un effet indésirable sont survenues chez 32,8 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent nécessitant une interruption du traitement par Sarclisa ont été les réactions liées à la perfusion (29,9 %).

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

### Traitement du myélome multiple associant Sarclisa avec la pomalidomide et la dexaméthasone faiblement dosée

Les EI observés durant le traitement chez 301 patients de l'essai ICARIA-MM sont exposés au [Tableau 5](#) (voir 14 [ESSAIS CLINIQUES](#)). Au moment de l'analyse, la durée médiane d'exposition était de 41 semaines (extrêmes : 1,3 et 76,7) dans le groupe Isa-Pd et de 24 semaines (extrêmes : 1,0 et 73,7) dans le groupe Pd.

**Tableau 5 :** Résumé des effets indésirables survenus en cours de traitement de tous grades dont la fréquence est  $\geq 5$  % dans le groupe Isa-Pd et dont la différence de fréquence entre les groupes

Isa-Pd et Pd est ≥ 2 % durant l'étude ICARIA-MM EFC14335 – Population évaluable sur le plan de l'innocuité

Classement par appareil, système, organe <sup>#</sup> – Terme privilégié <sup>#</sup>	Pd (N = 149)			Isa-Pd à 10 mg/kg (N = 152)		
	Tous grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>						
Neutropénie <sup>a</sup>	50 (33,6)	25 (16,8)	23 (15,4)	71 (46,7)	24 (15,8)	45 (29,6)
Neutropénie fébrile	3 (2,0)	2 (1,3)	1 (0,7)	18 (11,8)	16 (10,5)	2 (1,3)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Diarrhée	29 (19,5)	1 (0,7)	0	39 (25,7)	3 (2,0)	0
Nausées	14 (9,4)	0	0	23 (15,1)	0	0
Vomissements	5 (3,4)	0	0	18 (11,8)	2 (1,3)	0
Stomatite	4 (2,7)	0	0	10 (6,6)	1 (0,7)	0
<b>Troubles généraux</b>						
Œdème périphérique	16 (10,7)	0	0	20 (13,2)	1 (0,7)	0
<b>Troubles du système immunitaire</b>						
Réaction liée à la perfusion <sup>b</sup>	0	0	0	58 (38,2)	2 (1,3)	2 (1,3)
<b>Infections et infestations</b>						
Infection des voies respiratoires supérieures	26 (17,4)	1 (0,7)	0	43 (28,3)	5 (3,3)	0
Pneumonie <sup>c</sup>	34 (22,8)	24 (16,1)	4 (2,7)	47 (30,9)	33 (21,7)	5 (3,3)
Bronchite	13 (8,7)	1 (0,7)	0	36 (23,7)	5 (3,3)	0
Infection virale herpétique <sup>d</sup>	4 (2,7)	0	0	15 (9,9)	1 (0,7)	0
Rhinopharyngite	7 (4,7)	0	0	14 (9,2)	0	0
<b>Examens</b>						
Diminution du poids	2 (1,3)	0	0	10 (6,6)	0	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>						
Baisse de l'appétit	7 (4,7)	1 (0,7)	0	15 (9,9)	2 (1,3)	0
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>						
Douleur thoracique musculosquelettique	7 (4,7)	0	0	13 (8,6)	0	0
Douleur osseuse	8 (5,4)	2 (1,3)	0	12 (7,9)	1 (0,7)	0
Faiblesse musculaire	7 (4,7)	0	0	11 (7,2)	1 (0,7)	0
Myalgie	5 (3,4)	0	0	10 (6,6)	0	0
<b>Troubles du système nerveux</b>						
Céphalées	8 (5,4)	0	0	15 (9,9)	0	0

Classement par appareil, système, organe <sup>#</sup> – Terme privilégié <sup>#</sup>	Pd (N = 149)			Isa-Pd à 10 mg/kg (N = 152)		
	Tous grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Tremblements	6 (4,0)	0	0	12 (7,9)	3 (2,0)	0
Étourdissements	4 (2,7)	0	0	8 (5,3)	0	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>						
Dyspnée	15 (10,1)	2 (1,3)	0	23 (15,1)	6 (3,9)	0

Pd : pomalidomide et dexaméthasone; Isa-Pd : isatuximab en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone

<sup>a</sup> Une neutropénie de grade 5 a été signalée chez 1 patient (0,7 %) dans le groupe Isa-Pd; on a jugé que celle-ci n'était pas liée au traitement à l'étude.

<sup>b</sup> La réaction liée à la perfusion était un EIT considéré comme étant lié à la perfusion par les chercheurs des centres. Elle survenait généralement moins de 24 heures après le début de la perfusion.

<sup>c</sup> « Pneumonie » comprend les EIT de l'interrogation normalisée étroite de MedDRA « pneumonie infectieuse ». Une pneumonie de grade 5 a été relevée chez 1 patient (0,7 %) dans le groupe Pd et chez 2 patients (1,3 %) du groupe Isa-Pd.

<sup>d</sup> « Infection virale herpétique » comprend les termes suivants : herpès, zona, zona disséminé, herpès buccal et varicelle.

Remarque : Les pourcentages sont calculés à l'aide du nombre de patients traités comme dénominateur.

<sup>#</sup>Version 21.0 de la terminologie MedDRA

\*Version 4.03 des critères communs de dénomination des effets indésirables (CTCAE)

**Tableau 6 : Anomalies hématologiques observées en cours de traitement chez les patients recevant le schéma Isa-Pd par rapport à ceux recevant le schéma Pd – Étude ICARIA-MM (EFC14335)**

Paramètre biologique	Pomalidomide + dexaméthasone faiblement dosée (N = 149)			Sarclisa + pomalidomide + dexaméthasone faiblement dosée (N = 152)		
	Tous grades* n (%) <sup>a</sup>	Grade 3 n (%) <sup>a</sup>	Grade 4 n (%) <sup>a</sup>	Tous grades* n (%) <sup>a</sup>	Grade 3 n (%) <sup>a</sup>	Grade 4 n (%) <sup>a</sup>
Anémie	145 (98,6)	41 (27,9)	0	151 (99,3)	48 (31,6)	0
Neutropénie	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)
Lymphopénie	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)
Thrombocytopénie	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)

<sup>a</sup> Le dénominateur ayant servi au calcul des pourcentages est le nombre de sujets dont les paramètres biologiques ont été analysés au moins une fois pendant la période d'observation considérée.

\* Version 4.03 des critères communs de dénomination des effets indésirables (CTCAE).

### Traitement du myélome multiple associant Sarclisa avec le carfilzomib et la dexaméthasone (étude IKEMA)

Le [Tableau 7](#) et le [Tableau 8](#) présentent les effets indésirables observés durant la période de traitement chez 299 patients atteints de myélome multiple et traités par Sarclisa à raison de 10 mg/kg en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (schéma Isa-Kd) comparativement à ceux observés chez les patients qui ont reçu le carfilzomib et la dexaméthasone (schéma Kd) (voir 14 [ESSAIS CLINIQUES](#)).

**Tableau 7 : Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients recevant Sarclisa, du carfilzomib et de la dexaméthasone, avec une différence ≥ 5 % entre les groupes par rapport au groupe témoin dans l'étude IKEMA**

Effets indésirables	Sarclisa + carfilzomib + dexaméthasone (schéma Isa-Kd) (N = 177)			Carfilzomib + dexaméthasone (N = 122)		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Réaction liée à la perfusion <sup>a</sup>	45,8%	0,6%	0%	3,3%	0%	0%
<b>Infections</b>						
Infection des voies respiratoires supérieures <sup>b</sup>	66,7%	9,0%	0%	57,4%	7,4%	0%
Pneumonie <sup>c</sup>	36,2%	19,2%	3,4%	30,3%	14,8%	2,5%
Bronchite <sup>d</sup>	23,7%	2,3%	0%	13,1%	0,8%	0%
<b>Troubles vasculaires</b>						
Hypertension <sup>e</sup>	37,3%	20,3%	0,6%	32,0%	18,0%	1,6%
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>						
Dyspnée <sup>f</sup>	28,8%	5,1%	0%	23,8%	0,8%	0%
Toux <sup>g</sup>	22,6%	0%	0%	14,8%	0%	0%
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						

Effets indésirables	Sarclisa + carfilzomib + dexaméthasone (schéma Isa-Kd) (N = 177)			Carfilzomib + dexaméthasone (N = 122)		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Diarrhée	36,2%	2,8%	0%	28,7%	2,5%	0%
Vomissements	15,3%	1,1%	0%	9,0%	0,8%	0%
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>						
Fatigue <sup>h</sup>	41,8%	5,1%	0%	32,0%	3,3%	0%

<sup>a</sup> Le terme « réaction liée à la perfusion » comprend les termes suivants : réactions liées à la perfusion, syndrome de relargage de cytokines et hypersensibilité.

<sup>b</sup> Le terme « infection des voies respiratoires supérieures » comprend les termes suivants : sinusite aiguë, sinusite chronique, grippe H1N1, grippe H3N2, grippe classique, laryngite, laryngite virale, herpès nasal, rhinopharyngite, pharyngite, pharyngo-amygdalite, infection par le virus respiratoire syncytial, rhinite, sinusite, sinusite bactérienne, amygdalite, trachéite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinite virale, infection des voies respiratoires, maladie pseudogrippale, infection par virus para-influenza, infection bactérienne des voies respiratoires et infection virale des voies respiratoires supérieures.

<sup>c</sup> Le terme « pneumonie » comprend les termes suivants : pneumonie atypique, infection des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires inférieures, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie à *Influenza*, pneumonie à *Legionella*, pneumonie pneumococcique, pneumonie à virus respiratoire syncytial, pneumonie streptococcique, pneumonie virale, sepsis pulmonaire et tuberculose pulmonaire.

<sup>d</sup> Le terme « bronchite » comprend les termes suivants : bronchite virale, bronchite par le virus respiratoire syncytial, bronchite chronique et trachéobronchite.

<sup>e</sup> Le terme « hypertension » comprend les termes suivants : tension artérielle accrue et crise hypertensive.

<sup>f</sup> Le terme « dyspnée » comprend les termes suivants : dyspnée et dyspnée exertionnelle.

<sup>g</sup> Le terme « toux » comprend les termes suivants : toux, toux productive et toux allergique.

<sup>h</sup> Le terme « fatigue » comprend les termes suivants : fatigue et asthénie.

## Description de certains effets indésirables

### Arythmies cardiaques

Au cours de l'étude ICARIA-MM, la fréquence des arythmies cardiaques de tous grades considérés comme des EIT ayant été observée dans le groupe Isa-Pd (11,2 %) était plus élevée que celle du groupe Pd (2,0 %). Des arythmies de grade  $\geq 3$  ont été signalées chez 3,3 % et 0,7 % des patients des groupes Isa-Pd et Pd respectivement. La majorité des patients présentait des troubles cardiovasculaires préexistants. L'EIT de cette catégorie le plus fréquemment observé dans le groupe Isa-Pd était la fibrillation auriculaire (4,6 %; grade  $\geq 3$  : 2,0 %).

### Insuffisance cardiaque

Lors de l'étude IKEMA, des cas d'insuffisance cardiaque (terme comprenant l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance cardiaque aiguë, l'insuffisance cardiaque chronique, l'insuffisance ventriculaire gauche et l'œdème pulmonaire) ont été signalés chez 7,3 % des patients du groupe Isa-Kd (4,0 % de grade  $\geq 3$ ) et 6,6 % des patients du groupe Kd (4,1 % de grade  $\geq 3$ ). Une insuffisance cardiaque grave a été observée chez 4,0 % des patients recevant le schéma Isa-Kd et 3,3 % de ceux traités par le schéma Kd. Des décès dus à un trouble cardiaque ont été notés chez 1,1 % des patients recevant le schéma Isa-Kd (insuffisance cardiaque) et chez 0,8 % des patients recevant le schéma Kd (infarctus aigu du myocarde) (voir la monographie du carfilzomib).

### Réactions liées à la perfusion

Pendant l'étude ICARIA-MM, des réactions liées à la perfusion – par définition, effet indésirable lié à la perfusion de Sarclisa, survenant généralement moins de 24 heures après le début de la perfusion – ont été rapportées chez 58 patients (38,2 %) qui recevaient Sarclisa. Tous les patients qui ont eu une telle réaction l'ont eue au cours de la première perfusion de Sarclisa; 3 patients (2,0 %) ont également eu une réaction à la deuxième perfusion, et 2 autres (1,3 %), à la quatrième perfusion. On a rapporté des réactions liées à la perfusion de grades 1, 2, 3 et 4 chez 3,9 %, 31,6 %, 1,3 % et 1,3 % des patients, respectivement. Les réactions liées à la perfusion ont entraîné la suspension de la perfusion dans 28,9 % des cas. Les perfusions ont été suspendues après une période médiane de 55 minutes. La durée médiane des perfusions de Sarclisa a été de 3,3 heures la première fois et de 2,8 heures les fois suivantes.

Au cours des essais cliniques sur le myélome multiple, des réactions anaphylactiques ont été rapportées en association avec des réactions liées à la perfusion chez 5 patients (0,3 %). Les signes et symptômes de réactions anaphylactiques comprennent le bronchospasme, la dyspnée, l'œdème de Quincke et l'enflure. Aucune réaction anaphylactique n'a été signalée au cours de l'essai clinique ICARIA-MM (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Au cours d'une autre étude (TCD14079 Partie B) portant sur la perfusion de 10 mg/kg de Sarclisa dans un volume fixe de solution de 250 mL, en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone faiblement dosée, on a rapporté des réactions liées à la perfusion (toutes de grade 2) chez 19 patients (40,4 %) le jour même de la première perfusion. La durée médiane des perfusions a été de 3,9 heures la première fois, de 1,9 heure la deuxième fois et de 1,3 heure les fois suivantes.

Parmi tous les patients traités par Sarclisa durant les études cliniques, 267 patients (46,4 %) ont présenté au moins un symptôme lié à la perfusion et 28 (4,9 %), des symptômes de grade 3 ou 4. Le traitement par Sarclisa a été abandonné en raison d'une réaction liée à la perfusion de grade 3 ou 4 chez 4 (2,6 %) patients. Les plus fréquentes manifestations des réactions liées à la perfusion étaient la dyspnée, la toux, la congestion nasale, les frissons et les nausées. Les autres symptômes ayant été signalés comprennent l'hypertension, l'hypoxie, l'œdème pulmonaire, l'hypotension, la tachycardie, la syncope, le bronchospasme, le syndrome de libération de cytokines, la réaction anaphylactique, l'œdème du visage et l'hyperglycémie.

Pendant l'étude IKEMA, des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 81 patients (45,8 %) qui recevaient le schéma Isa-Kd. On a rapporté des réactions liées à la perfusion de grades 1, 2 et 3 chez 13,6 %, 31,6 % et 0,6 % des patients traités par le schéma Isa-Kd, respectivement. Les signes et les symptômes de réactions liées à la perfusion de grade 3 ont compris la dyspnée et l'hypertension. La fréquence des interruptions du traitement par Sarclisa dues à des réactions liées à la perfusion était de 29,9 %. Le traitement par Sarclisa a été abandonné en raison de réactions liées à la perfusion chez 0,6 % des patients.

### Infections

Pendant l'étude ICARIA-MM, la fréquence des infections de grade 3 ou plus élevé a été de 42,8 %. La pneumonie a été l'infection grave rapportée le plus souvent; elle a été de grade 3 chez 21,7 et 16,1 % des patients recevant respectivement les schémas Isa-Pd et Pd, et de grade 4 chez 3,3 et 2,7 % de ces patients. Les infections ont entraîné l'abandon du traitement chez 2,6 et 5,4 % des patients recevant respectivement les schémas Isa-Pd et Pd. Les infections se sont révélées mortelles chez 3,3 et 4,0 % des patients recevant respectivement les schémas Isa-Pd et Pd.

Lors de l'étude IKEMA, la fréquence des infections de grade 3 ou plus élevée a été de 38,4 % dans le groupe Isa-Kd. La pneumonie a été l'infection grave rapportée le plus souvent; elle a été de grade 3 chez 19,2 % des patients du groupe Isa-Kd comparativement à 14,8 % chez ceux du groupe Kd, et de grade 4 chez 3,4 % et 2,5 % de ces patients, respectivement. Les infections ont entraîné l'abandon du traitement chez 2,8 % et 4,9 % des patients recevant respectivement les schémas Isa-Kd et Kd. Les infections se sont révélées mortelles chez 2,3 % et 0,8 % des patients recevant respectivement les schémas Isa-Kd et Kd.

Au cours des essais cliniques portant sur le myélome multiple récidivant et réfractaire, on a rapporté des cas de zona chez 2,0 % des patients. Pendant l'étude ICARIA-MM, la fréquence du zona a été de 4,6 % et de 0,7 %, respectivement, dans les groupes recevant les schémas Isa-Pd et Pd, tandis qu'elle a été de 2,3 % et de 1,6 %, respectivement, chez les participants à l'étude IKEMA qui recevaient les schémas Isa-Kd et Kd.

### **Immunogénicité**

À l'instar de toutes les protéines thérapeutiques, Sarclisa pourrait avoir un pouvoir immunogène. Pendant les études ICARIA-MM et IKEMA, on n'a détecté la formation d'anticorps (Ac) dirigés contre le médicament (anti-isatuximab) chez aucun patient. Il n'a donc pas été possible de se prononcer sur la formation d'Ac neutralisants. La fréquence regroupée de formation d'Ac anti-isatuximab en cours de traitement s'est chiffrée à 1,9 % pendant les 9 études cliniques portant sur l'emploi de Sarclisa seul ou en association en présence de myélome multiple, incluant les études ICARIA-MM et IKEMA (N = 1018). Les Ac anti-isatuximab n'ont pas eu d'incidence manifeste sur le comportement pharmacocinétique, l'innocuité ou l'efficacité de Sarclisa.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Les autres EIT d'importance clinique observés dans le groupe Isa-Pd de l'étude ICARIA-MM comprennent :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie.

Troubles oculaires : cataracte, vision trouble.

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, douleur abdominale haute, reflux gastro-œsophagien.

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : pyrexie.

Troubles du système immunitaire : syndrome de libération des cytokines.

Infections et infestations : grippe; pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, sepsis.

Examens : augmentation de la gamma-glutamyltransférase.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète, hyperglycémie.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : enflure articulaire, arthralgie.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : carcinome épidermoïde cutané.

Troubles du système nerveux : étourdissements, léthargie.

Troubles psychiatriques : anxiété, confusion, agitation, nervosité.

Troubles rénaux et urinaires : incontinence urinaire.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hoquet, embolie pulmonaire.

Troubles vasculaires : hypertension, bouffées de chaleur.

Autres EIT d'importance clinique observés dans le groupe Isa-Pd de l'étude IKEMA :

Troubles oculaires : cataracte.

Troubles de l'oreille et du conduit auditif : vertiges.

Troubles cardiaques : angine de poitrine

Troubles gastro-intestinaux : dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, stomatite.

Examens : perte de poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : perte de l'appétit, hyperglycémie, rétention d'eau.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : cancer de la peau, tumeur solide autre que le cancer de la peau.

Troubles du système nerveux : paresthésie.

Troubles psychiatriques : anxiété.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hypertension pulmonaire.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème, purpura.

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

##### **Conclusions de l'essai clinique**

**Tableau 8 : Anomalies biologiques observées en cours de traitement chez les patients recevant le schéma Isa-Kd par rapport à ceux recevant le schéma Kd – Étude IKEMA**

Paramètre biologique	Sarclisa + carfilzomib + dexaméthasone (N = 177)			Carfilzomib + dexaméthasone (N = 122)		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
<b>Anémie</b>	99,4 %	22,0 %	0 %	99,2 %	19,7 %	0 %
<b>Lymphopénie</b>	94,4 %	52,0 %	16,9 %	95,1 %	43,4 %	13,9 %
<b>Thrombocytopénie</b>	94,4 %	18,6 %	11,3 %	87,7 %	15,6 %	8,2 %
<b>Neutropénie</b>	54,8 %	17,5 %	1,7 %	43,4 %	6,6 %	0,8 %

Le dénominateur ayant servi au calcul des pourcentages est le nombre de sujets dont les paramètres biologiques ont été analysés au moins une fois pendant la période d'observation considérée.

Version 4.03 des critères communs de dénomination des effets indésirables (CTCAE).

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation. Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

- Syndrome de lyse tumorale

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

L'administration concomitante de Sarclisa et de la pomalidomide ou du carfilzomib n'a pas eu d'incidence sur le comportement pharmacocinétique de l'un ou l'autre de ces produits. L'analyse suggère que l'administration du carfilzomib avec l'isatuximab n'altérerait pas le comportement pharmacocinétique de l'isatuximab, ou réciproquement.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions entre le médicament et les aliments n'ont pas été établies.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre le médicament et les plantes médicinales n'ont pas été établies.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

#### Effet sur les analyses sérologiques

Comme la protéine CD38 est exprimée à la surface des érythrocytes, l'anticorps anti-CD38 Sarclisa pourrait fausser les résultats des analyses sérologiques faites dans les banques de sang et, chez le patient qui le reçoit, entraîner des faux positifs au test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect), au dépistage des anticorps, à l'identification des anticorps à l'aide de galeries d'hématies commerciales ainsi qu'à l'épreuve de compatibilité croisée par antiglobuline humaine (AHG; voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les résultats du test indirect à l'antiglobuline se sont révélés positifs dans 67,7 % des cas chez les patients testés qui recevaient le schéma Isa-PD dans l'étude ICARIA-MM, et dans 63,3 % des cas chez les patients testés qui recevaient le schéma Isa-kd dans l'étude IKEMA. Les patients chez qui le résultat du test était positif ont reçu des transfusions sanguines sans montrer de signe d'hémolyse. Sarclisa n'a pas eu d'effet sur l'établissement des groupes sanguins.

#### Effet sur le dosage de la protéine M par électrophorèse des protéines sériques et immunofixation

Sarclisa peut être détecté fortuitement au cours du dosage clinique de la protéine M réalisé par électrophorèse des protéines sériques ou immunofixation, et peut donc fausser l'évaluation de la réponse au traitement fondée sur les critères du groupe international IMWG de travail sur le myélome (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez les patients présentant une très bonne réponse partielle persistante, lorsqu'une interférence est soupçonnée, envisagez d'utiliser un test d'électrophorèse par immunofixation spécifique à l'isatuximab validé pour éliminer l'interférence de l'isatuximab et visualiser spécifiquement toute protéine M sérique restante, afin de faciliter la détermination de la réponse complète. L'effet de Sarclisa sur l'exactitude du dosage a été vérifié chez 22 patients qui recevaient cet agent en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone et qui satisfaisaient aux critères d'une très bonne réponse partielle (TBRP; protéine M résiduelle détectée en très faible quantité par immunofixation). On a analysé les échantillons de sérum prélevés chez ces patients par spectrométrie de masse afin de séparer le signal de Sarclisa de celui de la protéine M. On n'a détecté aucune protéine M résiduelle (seuil de sensibilité de l'épreuve d'immunofixation de 25 mg/dL) chez 11 des 22 patients; 10 de ces 11 patients étaient porteurs du sous-type d'IgG exprimé par le myélome au départ, ce qui confirme l'effet de Sarclisa sur le résultat du dosage par

immunofixation. Il faut envisager d'utiliser d'autres méthodes d'évaluation du degré de réponse chez les patients qui présentent une très bonne réponse partielle (TBRP) persistante.

Dans le groupe Isa-Kd, on n'a détecté aucune protéine M résiduelle chez 15 des 27 patients chez qui une interférence potentielle a été décelée et dont les échantillons ont été testés par spectrométrie de masse au seuil de sensibilité de l'épreuve d'immunofixation (25 mg/dL) ayant obtenu une réponse non complète selon l'évaluation du comité d'examen indépendant (CEI). Chez ces 15 patients, 11 présentaient un taux de plasmocytes de < 5 % dans la moelle osseuse.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

L'isatuximab est un anticorps monoclonal dérivé de l'IgG1 qui déclenche plusieurs processus menant à la mort des cellules tumorales qui expriment CD38 en se liant à un épitope extracellulaire spécifique sur ce récepteur. La glycoprotéine transmembranaire CD38 dotée d'une activité ectoenzymatique est exprimée par les cellules sanguines tumorales, dont les cellules de myélome multiple et d'autres types de cellules et de tissus, à des degrés variés.

L'activité de l'isatuximab repose sur des processus dépendants du fragment Fc de l'IgG, dont les suivants : cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC), phagocytose cellulaire dépendant des anticorps (ADCP) et cytotoxicité dépendant du complément (CDC). L'isatuximab peut également déclencher la mort des cellules tumorales par apoptose grâce à un processus indépendant du fragment Fc.

En inhibant l'activité enzymatique de la protéine CD38 – qui catalyse la synthèse et l'hydrolyse de l'ADP-ribose cyclique –, l'isatuximab pourrait contribuer aux fonctions immunorégulatrices. L'isatuximab inhibe la production de l'ADP-ribose cyclique dépendant du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) extracellulaire dans les cellules de myélome multiple.

Dans des conditions in vitro, la lyse des cellules de myélome multiple exprimant CD38 par les cellules effectrices (ADCC) et par destruction directe est plus intense quand l'isatuximab est associé à la pomalidomide que lorsqu'il est administré seul. Au cours d'expériences in vivo sur modèle de xénogreffe de myélome multiple humain, on a constaté que l'association isatuximab-pomalidomide avait une plus grande activité antitumorale que l'isatuximab ou la pomalidomide employés seuls.

### 10.2 Pharmacodynamie

#### Numération des cellules NK, des lymphocytes B CD19<sup>+</sup>, des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et des lymphocytes T régulateurs

Les propriétés pharmacodynamiques de l'isatuximab employé seul ont été caractérisées. Dans le sang périphérique, l'isatuximab entraîne une baisse du nombre absolu de cellules NK totales (incluant les cellules NK CD16<sup>+</sup>low CD56<sup>+</sup>bright inflammatoires et les cellules NK CD16<sup>+</sup>bright CD56<sup>+</sup>dim cytotoxiques), de lymphocytes B CD19<sup>+</sup>, de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et de lymphocytes T régulateurs (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> et CD127<sup>+</sup>).

Les cellules tueuses naturelles (NK) sont les cellules mononucléées de sang périphérique humain qui expriment le plus de récepteurs CD38. Dans des conditions in vitro, l'isatuximab peut activer les cellules NK en l'absence de cellule tumorale cible exprimant CD38, grâce à un processus dépendant de son fragment Fc.

De plus, l'isatuximab inhibe les lymphocytes T régulateurs, qui expriment beaucoup plus de protéine CD38 chez les sujets atteints de myélome multiple que chez les sujets sains. Le nombre de lymphocytes T régulateurs a baissé davantage chez les patients qui répondaient à l'isatuximab que chez les autres.

On a réalisé le séquençage de l'ADN du récepteur de l'antigène des lymphocytes T (TCR) pour quantifier la prolifération des clones T individuels, dont chacun possède un récepteur TCR unique lui conférant sa spécificité antigénique. Chez les patients atteints de myélome multiple, l'emploi de Sarclisa seul a déclenché l'amplification clonale du répertoire de récepteurs TCR.

Chez les patients atteints de myélome multiple traités par Sarclisa associé à la pomalidomide et à la dexaméthasone, une baisse du nombre absolu de cellules NK totales (incluant les cellules NK CD16<sup>+</sup>low CD56<sup>+</sup>bright inflammatoires et les cellules NK CD16<sup>+</sup>bright CD56<sup>+</sup>dim cytotoxiques) et de lymphocytes B CD19<sup>+</sup> a été observée dans le sang périphérique. Une augmentation du nombre de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et de lymphocytes T régulateurs (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> et CD127<sup>-</sup>) a été observée.

### Activité électrique du cœur

Le lien entre la concentration plasmatique d'isatuximab et l'intervalle QT et d'autres paramètres électrocardiographiques a été analysé au moyen d'une modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique. Les patients inclus au modèle ont reçu Sarclisa en monothérapie à raison d'une dose pouvant atteindre 20 mg/kg, 1 fois par semaine, se traduisant par une concentration plasmatique d'isatuximab correspondant à la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) prévue à l'état d'équilibre de l'isatuximab administré à la dose recommandée.

L'isatuximab n'a pas eu d'effet apparent sur la variation par rapport au départ de l'intervalle QT corrigé à l'aide de la formule de Fridericia (QTcF) ni sur l'intervalle PR ou QRS.

Selon la modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique, un effet sur la fréquence cardiaque lié à la concentration a été démontré. Lorsque Sarclisa est administré à la dose recommandée, la variation prédite de la moyenne géométrique de la fréquence cardiaque par rapport au départ est de 13 battements par minute (bpm) (IC à 95 % : 9,3, 16,6).

### 10.3 Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques de Sarclisa ont été principalement évaluées auprès d'une population composée de 476 patients atteints de myélome multiple qui ont reçu cet agent par perfusion, seul ou en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone, en doses allant de 1 à 20 mg/kg, 1 fois par semaine; toutes les 2 semaines; toutes les 2 semaines pendant 8 semaines, puis toutes les 4 semaines; ou encore toutes les semaines pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines.

L'isatuximab a un comportement pharmacocinétique non linéaire et son devenir est lié à sa cible en raison de sa fixation au récepteur CD38.

L'exposition à l'isatuximab (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps écoulé entre deux perfusions; ASC) a augmenté de façon plus que proportionnelle aux doses comprises entre 1 et 20 mg/kg et administrées toutes les 2 semaines, tandis qu'elle était proportionnelle aux doses comprises entre 5 et 20 mg/kg administrées 1 fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines par la suite.

Après l'administration de Sarclisa à la dose recommandée (10 mg/kg toutes les semaines pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines), l'état d'équilibre est atteint au bout d'une période médiane de 8 semaines et l'accumulation du médicament est égale à 3,1 fois la dose administrée. Lors de l'étude ICARIA-MM (Sarclisa en association à la pomalidomide et à la dexaméthasone), la concentration plasmatique maximale  $C_{max}$  moyenne prévue (coefficient de variation) et l'ASC s'établissent respectivement à 351 µg/mL (36,0 %) et 72 600 µg•h/mL (51,7 %).

Pendant l'étude IKEMA (Sarclisa en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone), la concentration plasmatique maximale moyenne  $C_{max}$  prévue (coefficient de variation) et l'ASC à l'état d'équilibre se sont chiffrées à 637 µg/mL (30,9 %) et à 152 000 µg.h/mL (37,8 %), respectivement.

#### **Distribution :**

Le volume de distribution total moyen prévu (coefficient de variation) de l'isatuximab est de 8,13 L (26,2 %).

#### **Métabolisme :**

L'isatuximab étant une grosse protéine, sa biotransformation devrait dépendre de processus de catabolisme protéique (protéolyse) non saturables.

#### **Élimination :**

L'élimination de l'isatuximab dépend de deux voies parallèles : présent en faible concentration, l'isatuximab est surtout éliminé par une voie non linéaire dépendant de la cible, mais en plus grande concentration, c'est la voie linéaire aspécifique qui l'emporte. Aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, l'élimination par voie linéaire domine. La clairance moyenne (coefficient de variation) de l'isatuximab diminue de 50 % au fil du temps pour atteindre une valeur à l'équilibre de 0,00840 L/h [0,202 L/jour] (58,8 %). La demi-vie terminale moyenne (coefficient de variation) de l'isatuximab est de 37 jours (50 %).

#### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Enfants :** Aucune étude n'a été menée sur l'emploi de l'isatuximab chez des patients âgés de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées :** Les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population menées chez 476 patients ayant entre 36 et 85 ans n'indiquent aucune différence cliniquement significative quant à l'exposition à l'isatuximab entre les patients âgés de 75 ans ou moins et ceux âgés de plus de 75 ans (n = 70).
- **Sexe :** Selon les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population, le sexe des sujets n'a pas eu d'effet cliniquement notable sur le comportement pharmacocinétique de l'isatuximab.

- **Origine ethnique** : Selon les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population, la race des sujets (blanche, noire, asiatique ou autre) n'a pas eu d'effet cliniquement notable sur le comportement pharmacocinétique de l'isatuximab.
- **Insuffisance hépatique** : L'emploi de l'isatuximab n'a pas été formellement étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Au cours des analyses pharmacocinétiques de population, 65 des 476 participants étaient atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubinémie totale jusqu'à 1,5 fois plus élevée que la limite supérieure normale [LSN] ou taux d'aspartate aminotransférase [AST] supérieur à la LSN) et 1 patient était atteint d'insuffisance hépatique modérée (bilirubinémie totale de 1,5 à 3 fois plus élevée que la LSN, peu importe le taux d'AST). L'atteinte hépatique légère n'a pas eu d'effet cliniquement notable sur le comportement pharmacocinétique de l'isatuximab. L'effet de l'insuffisance hépatique modérée (bilirubinémie totale de 1,5 à 3 fois plus élevée que la LSN, peu importe le taux d'AST) et grave (bilirubinémie totale plus de 3 fois plus élevée que la LSN, peu importe le taux d'AST) sur le comportement pharmacocinétique de l'isatuximab est inconnu.
- **Insuffisance rénale** : L'emploi de l'isatuximab n'a pas été formellement étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Les analyses pharmacocinétiques de population ont porté sur 476 patients, dont 192 étaient atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]  $\geq 60$  mais  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), 163, d'insuffisance rénale modérée (DFGe  $\geq 30$  mais  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et 12, d'insuffisance rénale grave (DFGe  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Les résultats des analyses incitent à penser que le comportement pharmacocinétique de l'isatuximab ne diffère pas de manière cliniquement notable chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave et les sujets dont la fonction rénale est normale.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les fioles de solution concentrée Sarclisa pour perfusion à une température allant de 2 à 8 °C (36 à 46 °F), à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas agiter.

### Après la dilution

La solution concentrée Sarclisa doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %. Il est établi que, si elle est conservée à une température allant de 2 à 8 °C, puis exposée à la température ambiante pendant 8 heures (incluant la durée de la perfusion), la solution pour perfusion Sarclisa reste stable sur les plans microbiologique, chimique et physique pendant 48 heures. Il n'est pas nécessaire de mettre la solution diluée dans le sac pour perfusion à l'abri de la lumière.

### Mise aux rebuts

Jeter toute portion inutilisée du médicament (solution concentrée et/ou diluée) après la dilution et/ou la perfusion. Jeter tout le matériel ayant servi à la dilution et à l'administration de la solution conformément à la procédure standard.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne jamais mélanger Sarclisa avec d'autres produits médicaux, sauf ceux qui sont mentionnés à la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

La solution pour perfusion doit être diluée et préparée dans des conditions d'asepsie (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Isatuximab
Nom chimique :	Immunoglobuline G1 anti-antigène CD38 humain dimérique; HU 38SB19 (chaîne lourde d'anticorps monoclonal humain-murin [ <i>Mus musculus</i> ] liée par ponts disulfure à une chaîne légère d'anticorps monoclonal humain-murin)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	<p>L'isatuximab se compose de chaînes légères et de chaînes lourdes. Chaque chaîne légère comprend 214 résidus d'acides aminés et chaque chaîne lourde, 450 résidus d'acides aminés. Le résidu de glutamine N-terminal sur la chaîne lourde est entièrement converti en pyroglutamate.</p> <p>La majorité du K450 C-terminal sur la chaîne lourde est tronquée (entre 9 et 11 % du K450 C-terminal, selon la cartographie des peptides réduits).</p> <p>L'isatuximab contient 32 molécules de cystéine qui permettent la formation de 16 ponts disulfure et 2 sites de glycosylation situés sur l'asparagine N300 de la chaîne lourde.</p>
Formule développée :	<p>147 825 Da (forme glycosylée G<sub>0</sub>F-G<sub>0</sub>F)</p> <p>L'isatuximab est un anticorps monoclonal dérivé de l'IgG1 qui se lie sélectivement à la protéine transmembranaire CD38 humaine.</p> <p>La protéine se compose de 2 chaînes légères kappa, ayant chacune un poids moléculaire d'environ 23 kDa, et de 2 chaînes lourdes IgG1, ayant chacune un poids moléculaire d'environ 49 kDa (forme déglycosylée) liées entre elles par des ponts disulfure.</p>
Propriétés physicochimiques :	La solution concentrée pour perfusion est un liquide incolore ou jaune pâle, essentiellement exempt de particules visibles.
Norme pharmaceutique :	Norme reconnue
Caractéristiques du produit :	L'isatuximab est fabriqué au moyen d'une technologie reposant sur de l'acide désoxyribonucléique (ADN) recombinant provenant d'une lignée cellulaire de mammifère (ovaire de hamster chinois [CHO]). L'isatuximab est fabriqué à partir d'un système composé d'une banque cellulaire maîtresse et d'une banque de cellules actives, chacune de ces banques ayant été méticuleusement caractérisée et analysée afin d'y détecter la présence de contaminants adventices et de virus endogènes. Les résultats des études de caractérisation génétique ont aussi démontré la stabilité de ces banques. Le procédé de fabrication de l'isatuximab compte

une série d'étapes, notamment la culture, la récolte et la purification (y compris l'inactivation ou le retrait d'éventuels virus) des cellules, ainsi que l'échange de tampon nécessaire à la préparation. Le procédé de purification comprend également un ensemble d'étapes chromatographiques.

La fabrication de Sarclisa (le produit thérapeutique) se déroule en plusieurs étapes, qui comprennent notamment le dégel, le mélange et l'homogénéisation de la substance médicamenteuse avant les étapes de préfiltration, de filtration stérilisante de la solution préfiltrée au point de remplissage et enfin de remplissage aseptique, de bouchage et de sertissage des fioles de verre. Toutes les étapes de fabrication du produit respectent les techniques aseptiques et sont font dans des installations et au moyen d'équipement appropriés.

## **14 ESSAIS CLINIQUES**

### **14.1 Essais cliniques par indication**

#### **Traitement des patients atteints de myélome multiple récidivant et réfractaire**

##### **Étude ICARIA-MM (EFC14335)**

*Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude*

**Tableau 9 : Résumé des caractéristiques démographiques des participants dans l'essai ICARIA-MM (EFC14335)**

N° de l'étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nbre de sujets	Âge moyen, ans (extrêmes)	Sexe
Étude ICARIA-MM (EFC14335)	Phase III Étude clinique multicentrique et multinationale, avec répartition aléatoire en mode ouvert dans 2 groupes de patients atteints de myélome multiple récurrent et réfractaire	Isa Pd : Sarclisa (10 mg/kg; voie i.v.) <sup>a</sup> + pomalidomide (4 mg; v.o.) <sup>b</sup> + dexaméthasone en faible dose (40 mg v.o. ou i.v.; 20 mg si patients ≥ 75 ans) <sup>c</sup>  Pd : Pomalidomide (4 mg; v.o.) <sup>b</sup> + dexaméthasone en faible dose (40 mg v.o. ou i.v.; 20 mg si patients ≥ 75 ans) <sup>c</sup>  Cycles de 28 jours	Total : 307 Isa-Pd : 154 Pd : 153	67 (36 et 86)	Masculin : 148 (48,2 %) Féminin : 159 (51,8 %)

<sup>a</sup> Administré par perfusion 1 fois par semaine durant le 1<sup>er</sup> cycle et toutes les 2 semaines par la suite.

<sup>b</sup> 4 mg pris par voie orale 1 fois par jour, les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours.

<sup>c</sup> Administrée les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

i.v. : intraveineuse; v.o. : voie orale.

L'efficacité et l'innocuité de Sarclisa administré en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone faiblement dosée ont été évaluées dans le cadre de l'étude de phase III ICARIA-MM (EFC14335) multicentrique, multinationale, menée avec répartition aléatoire en mode ouvert dans deux groupes de patients atteints de myélome multiple récurrent ou réfractaire. Les participants admis avaient déjà reçu au moins deux autres formes de traitement incluant la lénalidomide et un inhibiteur du protéasome. Tous les patients présentaient une maladie réfractaire au dernier traitement antérieur.

Les principaux critères d'admissibilité à l'étude comprenaient les suivants : patients de 18 ans et plus, diagnostic connu de myélome multiple, maladie mesurable, au moins deux formes de traitement antérieur incluant la lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, administrés seuls ou en association, et évolution de la maladie au terme ou au cours des 60 jours suivant la fin du dernier traitement. Les patients admissibles devaient présenter un indice ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) variant de 0 à 2, un nombre de plaquettes  $\geq 75\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>, un nombre absolu de granulocytes neutrophiles  $\geq 1 \times 10^9$ /L, une clairance de la créatinine  $\geq 30$  mL/min (selon la formule MDRD), ainsi qu'un taux d'aspartate aminotransférase (AST) et/ou d'alanine aminotransférase (ALT)  $\leq 3 \times$  la limite supérieure de la normale (LSN). Les patients atteints d'une maladie réfractaire primaire ou qui avaient déjà reçu un traitement par un anticorps anti-CD38 n'étaient pas admissibles à l'étude.

Suivant une répartition aléatoire dans un rapport de 1:1, 154 des 307 patients admis ont reçu Sarclisa en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone faiblement dosée (schéma Isa-Pd) et les 153 autres, l'association pomalidomide-dexaméthasone faiblement dosée (schéma Pd). La répartition

aléatoire a fait l'objet d'une stratification par l'âge (< et > 75 ans) et le nombre de traitements d'intentions précédentes déjà reçus (2 ou 3 vs plus de 3).

Les deux groupes de patients ont reçu le traitement par cycles de 28 jours jusqu'à ce que l'on observe la progression de la maladie ou des manifestations de toxicité inacceptables. Sarclisa a été administré à raison de 10 mg/kg par perfusion hebdomadaire au cours du premier cycle, puis toutes les 2 semaines par la suite. La pomalidomide était prise par voie orale en dose de 4 mg 1 fois par jour, les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours. La dexaméthasone faiblement dosée était administrée par voie orale ou i.v. à raison de 40 mg (ou de 20 mg chez les patients âgés d'au moins 75 ans) les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient généralement comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 67 ans (extrêmes : 36 et 86); 19,9 % des patients avaient 75 ans ou plus; 10,4 % des patients avaient des antécédents de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'asthme; 38,7 et 33,8 % des sujets recevant respectivement les schémas Isa-Pd et Pd étaient atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine [ClCr] < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Au moment de son diagnostic initial, le myélome multiple était de stade I, II et III – selon le système international de stadification ISS (*International Staging System*) – chez respectivement 25,1, 31,6 et 28,0 % des patients. Dans l'ensemble, 19,5 % des patients étaient porteurs d'anomalies chromosomiques comportant un risque élevé à leur admission à l'étude; la délétion del(17p) et les translocations t(4;14) et t(14;16) avaient été mises au jour chez 12,1, 8,5 et 1,6 % des patients, respectivement.

Le nombre médian de traitements d'intention précédente reçus le passé était de 3 (extrêmes : 2 et 11). Tous les sujets admis avaient déjà reçu un inhibiteur du protéasome et de la lénalidomide, 56,4 % d'entre eux avaient reçu une greffe de cellules souches et 93,5 %, des agents alkylants. La majorité des patients étaient réfractaires à la lénalidomide (92,5 %), à l'inhibiteur du protéasome (75,9 %) ou tant à l'agent immunomodulateur qu'à l'inhibiteur du protéasome reçus (72,6 %); 59 % des patients n'avaient pas répondu à la lénalidomide prescrite dans le cadre du plus récent traitement antérieur administré.

La durée médiane du traitement a été de 10,3 et 6 mois dans les groupes recevant respectivement les schémas Isa-Pd et Pd.

La survie sans progression (SSP) était le paramètre d'efficacité principal retenu. Un comité d'examen indépendant (CEI) a évalué la SSP à partir des données sur la protéine M issues d'un laboratoire central et des clichés radiologiques, en s'appuyant sur les critères IMWG (International Myeloma Working Group) de 2016. Les principaux paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient le taux de réponse globale (TRG) selon les critères IMWG et la survie globale (SG).

### **Résultats de l'étude**

Pendant l'étude ICARIA-MM, la Survie sans progression (SSP) a été significativement plus longue chez les sujets qui recevaient le schéma Isa-Pd plutôt que le schéma Pd. La SSP médiane s'est établie à 11,6 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 8,9 à 13,9) pendant l'emploi du schéma Isa-Pd et à 6,5 mois (IC à 95 % de 4,5 à 8,3) durant celui du schéma Pd (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,596; IC à 95 % de 0,436 à 0,814;  $p = 0,0010$ ); l'administration du schéma Isa-Pd s'est donc traduite par une réduction de 40,4 % du risque de progression de la maladie ou de décès ([Tableau 10](#), [Figure 1](#)).

Les principales données sur l'efficacité sont présentées au tableau suivant.

**Tableau 10 : Efficacité du schéma Sarclisa-pomalidomide-dexaméthasone faiblement dosée et du schéma pomalidomide-dexaméthasone faiblement dosée dans le traitement du myélome multiple (analyse en intention de traiter)**

Paramètre	Sarclisa + pomalidomide + dexaméthasone faiblement dosée (N = 154)	Pomalidomide + dexaméthasone faiblement dosée (N = 153)
<b>Survie sans progression</b>		
Médiane (mois) [IC à 95 %]	11,5 [8,9-13,9]	6,5 [4,5-8,3]
Risque relatif <sup>a</sup> [IC à 95 %]	0,596 [0,44-0,81]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank stratifié) <sup>a</sup>	0,0010	
<b>Taux de réponse globale<sup>b</sup></b>		
Répondeurs (RCs + RC + TBRP + RP), n (%) [IC à 95 %] <sup>c</sup>	93 (60,4) [0,522-0,682]	54 (35,3) [0,278-0,434]
Valeur de <i>p</i> (test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel) <sup>a</sup>	< 0,0001	
Réponse complète stricte (RCs) + réponse complète (RC) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Très bonne réponse partielle (TBRP) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Réponse partielle (RP) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)

- Stratification par âge (< et > 75 ans) et nombre de traitements d'intentions précédentes déjà reçus (2 ou 3 vs > 3) selon un CEI. La valeur de *p* relative à la SSP a été établie à l'aide du test stratifié de Mantel-Haenszel. Une procédure d'analyse hiérarchique prédéfinie permet l'évaluation d'un seul paramètre d'évaluation lorsque le précédent est significatif sur le plan statistique, dans l'ordre suivant : SSP, TRG et SG.
- Évaluation des RCs, RC, TBRP et RP par un comité d'examen indépendant (CEI), fondée sur les critères de réponse IMWG (2016).
- Évaluation fondée sur la méthode de Clopper-Pearson.

IC : intervalle de confiance. Calcul des IC relatifs aux paramètres évalués par méthode de Kaplan-Meier : transformation bilogarithmique de la fonction de survie et méthodes de Brookmeyer et Crowle.

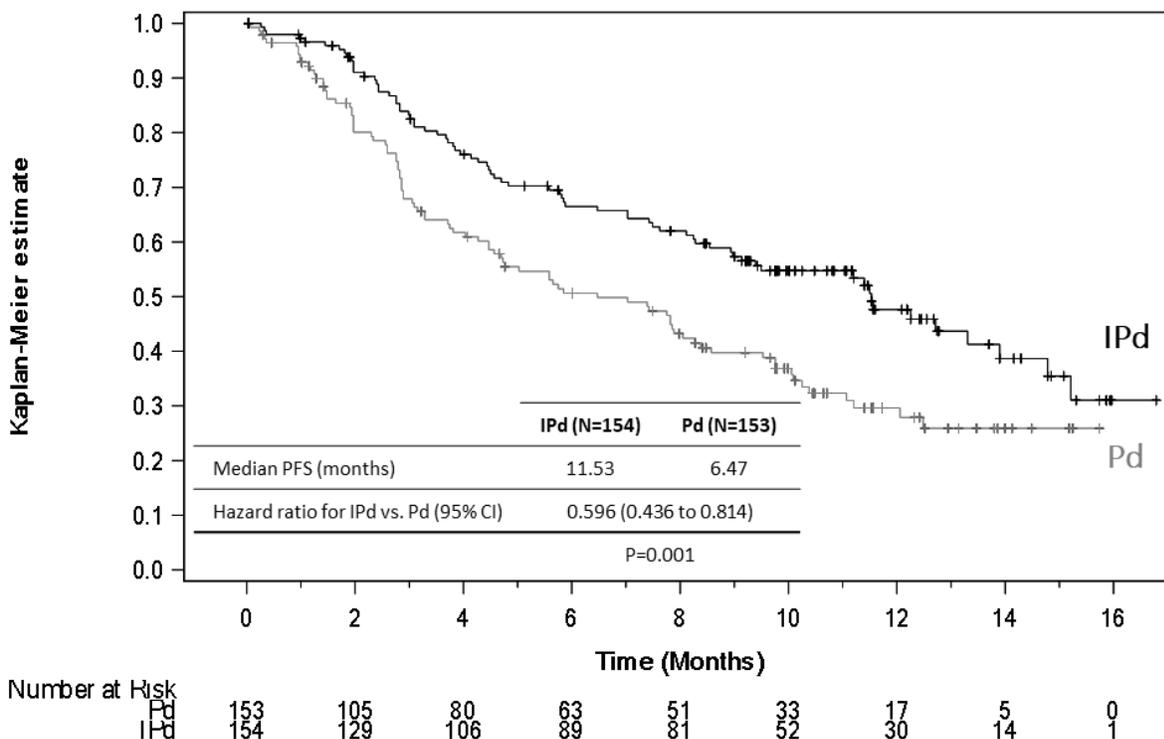
La durée médiane de la réponse s'est établie à 13,3 mois (IC à 95 % : 10,6-non atteinte [NA]) pendant l'emploi du schéma Isa-Pd et à 11,1 mois (IC à 95 % : 8,5-NA) durant celui du schéma Pd.

Les résultats des analyses de sous-groupes fondées sur le rapport des risques instantanés de la SSP correspondaient de façon générale à ceux obtenus dans les sous-groupes prédéfinis de l'analyse principale, notamment les patients exposés à un risque cytogénétique élevé, les patients > 75 ans, les cas de myélome diagnostiqué au stade III selon l'ISS, les sujets ayant une ClCr initiale < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, les sujets ayant déjà reçu > 3 traitements d'intentions précédentes, les patients

réfractaires à la lénalidomide ou à l'inhibiteur du protéasome et les patients réfractaires à la lénalidomide prescrite dans le cadre du plus récent traitement reçu avant l'admission à l'étude.

Le temps médian écoulé avant la première réponse au traitement s'est établi à 35 et 58 jours dans les groupes recevant respectivement les schémas Isa-Pd et Pd. La durée médiane de la réponse s'est établie à 13,3 mois (IC à 95 % : 10,6-non atteinte [NA]) pendant l'emploi du schéma Isa-Pd et à 11,0 mois (IC à 95 % : 8,5-NA) durant celui du schéma Pd.

**Figure 1 : Courbes de survie sans progression de Kaplan-Meier (évaluées par comité d'examen indépendant) dans la population en intention de traiter – étude ICARIA-MM**



La survie globale (SG) a été analysée lors d'une analyse intermédiaire préplanifiée lorsque les analyses principales de la SSP et du TRO ont été effectuées. La SG n'était pas mature au moment de l'analyse intermédiaire. Lors de l'analyse principale de la SG préétablie, menée après la survenue de 220 événements (temps de suivi médian = 51,09 mois), la survie globale médiane était estimée à 24,6 mois dans le groupe Isa-Pd et à 17,7 mois dans le groupe Pd (RRI = 0,776; IC à 95 % : 0,594 à 1,015). Les résultats n'ont pas atteint une signification statistique.

### Étude IKEMA (EFC15246)

*Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude*

**Tableau 11 Résumé des caractéristiques démographiques des participants dans l'essai Étude IKEMA (EFC15246)**

N° de l'étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nbre de sujets	Âge moyen, ans (extrêmes)	Sexe
IKEMA (EFC15246)	Phase III Étude multicentrique et multinationale, avec répartition aléatoire en mode ouvert dans 2 groupes de patients atteints de myélome multiple récurrent et/ou réfractaire qui avaient reçu de 1 à 3 traitements antérieurs	Isa-Kd : Sarclisa (10 mg/kg i.v.) <sup>a</sup> + carfilzomib i.v. <sup>d</sup> + dexaméthasone (20 mg i.v. ou v.o.) <sup>e</sup>  Kd : carfilzomib i.v. <sup>d</sup> + dexaméthasone (20 mg i.v. ou v.o.) <sup>e</sup>  Cycle de 28 jours	Total : 302  Isa-Kd : 179  Kd : 123	63,1  (33 et 90)	Masculin : 169 (56 %)  Féminin : 133 (44 %)

<sup>a</sup> Administré par perfusion 1 fois par semaine durant le 1<sup>er</sup> cycle et toutes les 2 semaines par la suite.

<sup>b</sup> 20 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 2, 56 mg/m<sup>2</sup> les jours 8, 9, 15 et 16 du 1<sup>er</sup> cycle, et 56 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 des cycles subséquents de 28 jours.

<sup>c</sup> Administrée par voie i.v. les jours d'administration de l'isatuximab et/ou du carfilzomib et par voie orale les autres jours; administrée les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 de chaque cycle de 28 jours.

i.v. : intraveineuse; v.o. : voie orale.

L'efficacité et l'innocuité de Sarclisa administré en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone ont été évaluées dans le cadre de l'étude de phase III IKEMA (EFC15246) multicentrique, multinationale, menée avec répartition aléatoire en mode ouvert dans deux groupes de patients atteints de myélome multiple récurrent et/ou réfractaire. Les patients avaient suivi de un à trois traitements antérieurs. Les patients admissibles devaient présenter un indice ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) variant de 0 à 2, un nombre de plaquettes  $\geq 50\ 000$  cellules/ $\mu\text{L}$ ,  $< 50\%$  des cellules nucléées de moelle osseuse composées de plasmocytes avec  $\geq 30\ 000$  cellules/ $\mu\text{L}$ ,  $\geq 50\%$  des cellules nucléées de moelle osseuse composées de plasmocytes, un nombre absolu de granulocytes neutrophiles  $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ , une clairance de la créatinine  $\geq 15\ \text{mL/min/1,73 m}^2$  (selon la formule MDRD), ainsi qu'un taux d'aspartate aminotransférase (AST) et/ou d'alanine aminotransférase (ALT)  $\leq 3 \times$  la limite supérieure de la normale (LSN). Les patients atteints d'une maladie réfractaire primaire ou qui avaient déjà reçu un traitement par un anticorps anti-CD38 n'étaient pas admissibles à l'étude.

Suivant une répartition aléatoire dans un rapport de 3:2, 179 des 302 patients admis ont reçu soit Sarclisa en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (schéma Isa-Kd), soit le carfilzomib et la dexaméthasone et les 123 autres, l'association carfilzomib-dexaméthasone (schéma Kd). Les deux groupes de patients ont reçu le traitement par cycles de 28 jours jusqu'à ce que l'on observe la progression de la maladie ou des manifestations de toxicité inacceptables. Sarclisa a été administré à raison de 10 mg/kg par perfusion intraveineuse (i.v.) hebdomadaire au cours du premier cycle, puis toutes les 2 semaines par la suite. Le carfilzomib a été administré par perfusion i.v. à une dose de 20 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 2, de 56 mg/m<sup>2</sup> les jours 8, 9, 15 et 16 du 1<sup>er</sup> cycle et de 56 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 des cycles subséquents de 28 jours. La dexaméthasone a été administrée (par voie i.v. les jours d'administration de l'isatuximab et/ou du carfilzomib et par voie orale les autres jours) à une dose de 20 mg les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 de chaque cycle de 28 jours. Les jours où Sarclisa et le

carfilzomib étaient administrés, la dexaméthasone a été administrée en premier, suivie de la perfusion de Sarclisa, puis de la perfusion de carfilzomib.

Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient généralement comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 64 ans (extrêmes : 33 et 90); 8,9 % des patients avaient 75 ans ou plus. En outre, 24,0 % et 14,6 % des sujets recevant respectivement les schémas Isa-Kd et Kd étaient atteints d'insuffisance rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Au moment du diagnostic initial, 53,0 %, 31,1 % et 15,2 % des patients présentaient un myélome multiple de stade I, II et III – selon le système international de stadification ISS (*International Staging System*) –, respectivement. Dans l'ensemble, 24,2 % des patients étaient porteurs d'anomalies chromosomiques comportant un risque élevé à leur admission à l'étude; la délétion del(17p) et les translocations t(4;14) et t(14;16) étaient présentes chez respectivement 11,3 %, 13,9 % et 2,0 % des patients. Un gain {1q21} a également été décelé chez 42,1 % des patients.

Le nombre médian de traitements d'intentions précédentes s'établissait à 2 (extrêmes : 1 et 4); 44,4 % des patients avaient suivi un traitement antérieur. Dans l'ensemble, 89,7 % des sujets avaient déjà reçu un inhibiteur du protéasome, 78,1 %, un immunomodulateur (43,4 % avaient déjà reçu de la lénalidomide), et 61,3 %, une greffe de cellules souches. En outre, 33,1 % des patients n'avaient pas répondu à l'inhibiteur du protéasome reçu, 45,0 % étaient réfractaires à l'agent immunomodulateur reçu (32,8 % à la lénalidomide), et 20,5 % étaient réfractaires à l'agent immunomodulateur ainsi qu'à l'inhibiteur du protéasome.

La durée médiane du traitement a été de 80,0 et de 61,4 semaines dans les groupes recevant respectivement les schémas Isa-Kd et Kd.

### **Résultat de l'étude**

Le paramètre d'efficacité principal de l'étude IKEMA était la survie sans progression (SSP) de la maladie. Les résultats de la SSP ont été évalués par un comité d'examen indépendant (CEI) à partir des données sur la protéine M issues d'un laboratoire central et des clichés radiologiques, en s'appuyant sur les critères IMWG (International Myeloma Working Group). Avec un temps de suivi moyen de 20,73 mois, l'analyse principale de la SSP a montré une amélioration statistique significative. L'amélioration de la SSP a représenté une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès de 46,9 % chez les patients traités par le schéma Isa-Kd par rapport à ceux traités par le schéma Kd.

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés au [Tableau 12](#), et la courbe de Kaplan-Meier de la SSP, à la [Figure 2](#).

**Tableau 12 : Efficacité du schéma Sarclisa en association avec carfilzomib-dexaméthasone et du schéma carfilzomib-dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple dans l'étude IKEMA (analyse en intention de traiter) \***

Critère d'évaluation	Sarclisa + carfilzomib + dexaméthasone N = 179	Carfilzomib + dexaméthasone N = 123
<b>Survie sans progression<sup>a</sup></b>		
Médiane (mois) [IC à 95 %]	NA [NA-NA]	19,15 [15,77-NA]
Risque relatif <sup>b</sup> [IC à 99 %]	0,531 [0,318-0,889]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank stratifié) <sup>b</sup>	0,0013	
<b>Taux de réponse globale<sup>c</sup></b>		
Répondeurs (RCs + RC + TBRP + RP) n (%) [IC à 95 %] <sup>d</sup>	155 (86,6) [0,8071-0,9122]	102 (82,9) [0,7509-0,8911]
Valeur de <i>p</i> (test stratifié de Cochran-Mantel-Haenzel) <sup>b</sup>	0,3859	
Réponse complète (RC) n (%)	71 (39,7)	34 (27,6)
Très bonne réponse partielle (TBRP) n (%)	59 (33,0)	35 (28,5)
Réponse partielle (RP) n (%)	25 (14,0)	33 (26,8)

- Un comité d'examen indépendant (CEI) a évalué la SSP à partir des données sur la protéine M issues d'un laboratoire central et des clichés radiologiques, en s'appuyant sur les critères IMWG (International Myeloma Working Group).
- Stratification par nombre de traitements d'intentions précédentes déjà reçus (1 vs > 1) et du stade R-ISS (*Revised Multiple Myeloma International Staging System*; I ou II vs III vs non classé) selon un système IRT.
- Évaluation des RCs, RC, TBRP et RP par un CEI, fondée sur les critères de réponse IMWG (2016)
- Évaluation fondée sur la méthode de Clopper-Pearson.

\*Les résultats sont fondés sur une analyse intermédiaire préspecifiée. Date limite de collecte des données : 7 février 2020. Durée médiane du suivi : 20,7 mois

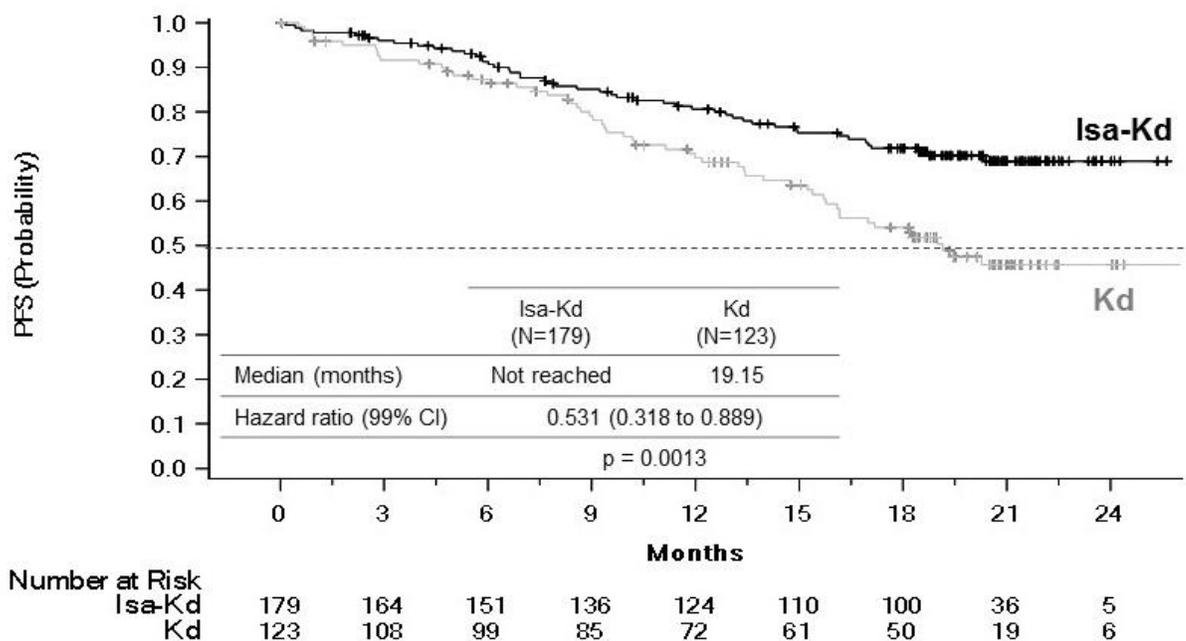
NA : non atteint.

À un suivi médian de 43,96 mois, l'analyse finale de la SSP a montré une SSP médiane de 35,65 mois (IC à 95 % : 25,76 à 43,96) pour le groupe Isa-Kd par rapport à 19,15 mois (IC à 95 % : 15,77 à 25,04) pour le groupe Kd. La réponse complète finale, déterminée à l'aide d'un test d'électrophorèse par immunofixation spécifique à l'isatuximab pour éliminer l'interférence de l'isatuximab (voir [9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire](#)), était de 44,1 % (n = 79) dans le groupe Isa-Kd par rapport à 28,5 % (n = 35) dans le groupe Kd. Veuillez noter que dans le groupe Isa-Kd, 4 patients ayant obtenu une TBRP lors de l'analyse intermédiaire ont été reclassés en RC à l'aide de l'électrophorèse par immunofixation spécifique à l'isatuximab.

Le pourcentage de patients ayant obtenu une meilleure réponse globale égale ou supérieure à TBRP, définie par les patients avec une réponse RCs, RC ou TBRP déterminée par le CEI en s'appuyant sur les critères de réponse IMWG, était de 72,6 % dans le groupe Isa-Kd et de 56,1 % dans le groupe Kd.

Les analyses de sous-groupes basées sur le risque relatif de SSP étaient cohérentes dans l'ensemble des sous-groupes préspecifiés comprenant des patients exposés à un risque cytogénétique élevé, les patients ≥ 65 ans, dont le DFGe initial (selon la formule MDRD) était < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, ayant déjà suivi au moins un traitement antérieur, ou présentant une maladie de stade III selon l'ISS au moment de l'entrée dans l'étude.

**Figure 2 : Courbes de SSP de Kaplan-Meier dans la population en intention de traiter – étude IKEMA (évaluées par le CEI)**



## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Cancérogénicité** : Aucune étude visant à évaluer le pouvoir cancérogène de Sarclisa n'a été menée.

**Génotoxicité** : Aucune étude visant à évaluer le pouvoir génotoxique de Sarclisa n'a été menée.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement** : Aucune étude n'a évalué la toxicité de Sarclisa pour la reproduction ou le développement, ni sa tératogénicité.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de Pomalyst® (pomalidomide)<sup>1</sup> (capsules, 1 mg, 2 mg, 3 mg and 4 mg), numéro de contrôle de la présentation : 243491. Date de révision : 02 février 2021.
2. Monographie de la dexaméthasone.
3. Monographie de Kyprolis® (carfilzomib pour injection)<sup>2</sup>. Date d'approbation initiale : 27 janvier 2021.

---

<sup>1</sup> Pomalyst® est une marque déposée de Celgene Corporation.

<sup>2</sup> Kyprolis est une marque déposée d'Onyx Pharmaceuticals, Inc.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **SARCLISA**<sup>®</sup>

#### Isatuximab pour injection

#### Solution concentrée pour perfusion

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir **Sarclisa** et avant chaque perfusion de ce produit. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Sarclisa**.

#### Pourquoi Sarclisa est-il utilisé?

Sarclisa sert à traiter une forme de cancer appelé « myélome multiple » chez les adultes de 18 ans et plus. Ce cancer touche les plasmocytes, un type de cellule produit par la moelle osseuse.

Sarclisa est employé pour traiter le myélome multiple chez les patients qui ont déjà reçu un traitement autre que Sarclisa.

Sarclisa est utilisé en association avec deux autres médicaments :

- la pomalidomide et la dexaméthasone, ou;
- le carfilzomib et la dexaméthasone.

#### Comment Sarclisa agit-il?

Sarclisa est un médicament contre le cancer dont la substance active est l'isatuximab. L'isatuximab fait partie d'un groupe de médicaments appelés « anticorps monoclonaux ».

Les anticorps monoclonaux, comme Sarclisa, sont des protéines conçues pour reconnaître une substance cible et s'y fixer. Dans le cas de Sarclisa, la cible est une substance appelée *CD38* qu'on trouve dans les cellules du myélome multiple, un type de cancer de la moelle osseuse. En se fixant aux cellules du myélome multiple, le médicament aide le système de défense naturelle de l'organisme (le système immunitaire) à les reconnaître et à les détruire.

#### Quels sont les ingrédients dans Sarclisa?

Ingrédient médicinal : isatuximab

Ingrédients non médicinaux : eau pour injection, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 80, saccharose

#### Sous quelles formes se présente Sarclisa?

Sarclisa est une solution concentrée qu'il faut diluer, puis administrer par voie intraveineuse (par perfusion). La solution est offerte en fioles. Chaque fiole de 5 mL contient 100 mg d'isatuximab

(20 mg/mL). Chaque fiole de 25 mL contient 500 mg d'isatuximab (20 mg/mL).

**Ne prenez pas Sarclisa si :**

- vous êtes allergique à l'isatuximab ou à n'importe lequel des ingrédients de Sarclisa.

Si vous avez un doute, consultez votre médecin ou une infirmière avant de recevoir Sarclisa.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sarclisa, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Si vous tombez enceinte pendant le traitement, dites-le immédiatement au médecin ou à l'infirmière qui s'occupe de vous. Vous et votre médecin déciderez ensemble si les bienfaits de Sarclisa pour vous sont plus importants que le risque lié à l'emploi de Sarclisa pour votre enfant. Les femmes qui reçoivent Sarclisa doivent utiliser un moyen de contraception efficace tout au long du traitement et pendant au moins 5 mois après la fin de celui-ci.
- si vous allaitez. Vous et votre médecin déciderez ensemble si les bienfaits de l'allaitement sont plus importants que le risque lié à l'emploi de Sarclisa pour votre enfant. En effet, ce médicament pourrait passer dans votre lait et on ne sait pas quels effets il pourrait avoir sur votre enfant.
- si vous avez déjà eu un zona.

**Autres mises en garde à connaître :**

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion peuvent survenir pendant ou après la perfusion de Sarclisa et peuvent être graves. Avisez immédiatement le médecin ou l'infirmière qui s'occupe de vous si vous ne vous sentez pas bien pendant ou après la perfusion de Sarclisa. Il pourrait s'agir des signes d'une réaction liée à la perfusion suivants :

- essoufflement;
- toux;
- congestion nasale et écoulement nasal;
- frissons;
- nausées;
- vomissements.

Les symptômes graves de réaction liée à la perfusion sont peu fréquents et peuvent comprendre :

- haute pression (hypertension artérielle);
- faible quantité d'oxygène dans le sang (hypoxie);
- basse pression (hypotension artérielle);
- battements de cœur rapides (tachycardie);
- taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie);
- enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge.

Si vous faites une réaction liée à la perfusion, il pourrait être nécessaire de vous administrer d'autres médicaments pour en traiter les symptômes, ou encore de ralentir ou de cesser la perfusion. On pourra reprendre la perfusion après la disparition ou l'atténuation de la réaction.

### Transfusion sanguine

Si vous avez besoin d'une transfusion sanguine, il faudra d'abord établir votre groupe sanguin en analysant un peu de votre sang. Si vous recevez déjà Sarclisa à ce moment, ce médicament pourrait fausser les résultats de l'analyse. Vous devez donc dire à la personne qui fera cette analyse que vous recevez Sarclisa. Votre médecin doit effectuer une analyse sanguine afin d'établir votre groupe sanguin avant de commencer le traitement par Sarclisa.

### Baisse du nombre de globules blancs

Sarclisa peut faire baisser le nombre de globules blancs dans votre sang; ces cellules jouent un rôle important en luttant contre les infections. Votre médecin surveillera votre taux de globules blancs pendant le traitement par Sarclisa. Vous pourriez recevoir d'autres médicaments pour traiter le faible nombre de globules blancs. Il se peut que votre médecin vous prescrive un antibiotique ou un antiviral (contre le zona par exemple) dans le but d'éviter une infection, ou un autre médicament afin de faire augmenter le nombre de globules blancs dans votre sang pendant le traitement par Sarclisa.

### Infections

Lorsqu'il est administré en association avec d'autres médicaments dont la pomalidomide et la dexaméthasone, ou le carfilzomib et la dexaméthasone, Sarclisa peut accroître le risque d'infection. Ces infections peuvent être graves au point de mettre la vie en danger. Consultez immédiatement votre médecin si vous faites de la fièvre ou avez des frissons, si vous ressentez une grande fatigue, si vous toussiez ou si vous présentez des symptômes s'apparentant à ceux de la grippe.

### Enfant et adolescents

L'emploi de Sarclisa n'est pas approuvé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sarclisa ne devrait pas nuire à votre capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines. Les patients recevant Sarclisa ont toutefois signalés de la fatigue et des étourdissements. Si vous avez des effets indésirables pendant l'emploi de ce médicament, vous ne devriez pas conduire de véhicule ni faire fonctionner de machine sans en parler d'abord avec votre médecin, un pharmacien ou une infirmière.

### Problèmes cardiaques

Sarclisa peut entraîner des problèmes cardiaques et/ou une accélération des battements cardiaques. Si vous présentez des problèmes cardiaques ou si vous avez déjà pris un médicament en raison d'un problème cardiaque, dites-le à votre médecin ou à une infirmière. Si vous ressentez une accélération de votre rythme cardiaque, un rythme cardiaque irrégulier, des étourdissements, un essoufflement, une douleur à la poitrine, une toux ou une enflure des jambes, consultez immédiatement votre médecin ou une infirmière.

### Nouveaux cancers

De nouveaux cancers sont apparus chez des patients durant le traitement par Sarclisa. On ne sait pas s'ils ont été causés par Sarclisa. Votre médecin surveillera votre état pour déceler l'apparition de nouveaux cancers.

### Syndrome de lyse tumorale

Une dégradation rapide des cellules cancéreuses (syndrome de lyse tumorale) peut se produire. Les

symptômes peuvent comprendre des battements de cœur irréguliers, des convulsions, de la confusion, des crampes musculaires ou une diminution du débit urinaire. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.** Informez votre médecin ou une infirmière avant le début du traitement par Sarclisa si vous avez déjà pris un médicament en raison d'un problème cardiaque.

#### **Comment prendre Sarclisa :**

- Le médecin ou l'infirmière qui s'occupe de vous vous administrera Sarclisa dans une veine (par voie intraveineuse), par perfusion (au goutte-à-goutte).

#### **Dose habituelle :**

Votre médecin déterminera la dose de Sarclisa qui vous convient, en fonction de votre poids corporel. La dose recommandée est de 10 mg de Sarclisa par kilogramme de poids corporel.

Sarclisa s'administre par cycles de 28 jours (4 semaines) avec soit la pomalidomide et la dexaméthasone, soit le carfilzomib et la dexaméthasone, comme suit :

- Cycle 1 : perfusion de Sarclisa une fois par semaine, les jours 1, 8, 15 et 22
- Cycle 2 et suivants : perfusion de Sarclisa toutes les 2 semaines, les jours 1 et 15

Vous continuerez de recevoir Sarclisa aussi longtemps que le traitement sera bénéfique pour vous et que vous pourrez en tolérer les éventuels effets secondaires.

#### **Médicaments administrés avant chaque perfusion de Sarclisa**

Vous devrez recevoir les médicaments suivants avant la perfusion de Sarclisa, pour éviter la survenue d'éventuelles réactions liées à la perfusion :

- Médicament servant à atténuer les réactions allergiques (antihistaminique)
- Médicament servant à réduire l'inflammation (corticostéroïde)
- Médicament servant à soulager la douleur et la fièvre

#### **Surdosage :**

Sarclisa vous sera administré par un médecin ou une infirmière. Si jamais on vous administrait une trop forte dose (une surdose) de Sarclisa, le médecin surveillera votre état pour déceler des effets secondaires.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Sarclisa, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Il est très important que vous vous présentiez à tous vos rendez-vous pour assurer l'efficacité du traitement. Si vous ratez un rendez-vous, appelez le médecin ou l'infirmière dès que possible pour en fixer un autre. Le médecin ou l'infirmière décidera alors de la façon de poursuivre le traitement.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sarclisa?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Sarclisa. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Maux de tête
- Étourdissements
- Fatigue
- Baisse de l'appétit
- Hoquet
- Écoulement nasal ou congestion nasale, éternuements, toux, mal de gorge ou irritation de la gorge (infection des voies respiratoires supérieures, par exemple du nez, des sinus ou de la gorge)
- Nausées, vomissements
- Diarrhée
- Douleur ou gêne abdominale
- Brûlures d'estomac
- Enflure des mains ou des jambes
- Douleurs musculaires, osseuses ou articulaires
- Perte de poids
- Anxiété
- Vision trouble
- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Perte du contrôle de la vessie (incontinence urinaire)
- Haute pression (hypertension artérielle)
- Bouffées de chaleur

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANTS (1 personne sur 10)</b>			
Réactions liées à la perfusion Entre autres, un ou plusieurs des symptômes suivants : essoufflement, toux, écoulement nasal ou congestion nasale, frissons, nausées, haute pression (hypertension artérielle), battements cardiaques rapides, basse pression (hypotension artérielle), enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge.			✓
Baisse du nombre de cellules sanguines, comme : <ul style="list-style-type: none"> <li>• les plaquettes (thrombopénie; symptômes possibles : saignements ou tendance inhabituelle à avoir des bleus)</li> </ul>		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>les globules blancs (neutropénie ou lymphopénie)</li> <li>les globules rouges (anémie; symptômes possibles : fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement)</li> </ul>			
<p>Infection des poumons, comme la pneumonie, la bronchite et les infections des voies respiratoires inférieures</p> <p>Les symptômes peuvent comprendre : congestion, toux (pouvant être accompagnée de sécrétions), courbatures, fatigue, respiration sifflante, essoufflement, douleur à la poitrine pendant la respiration ou la toux, fièvre, transpiration et frissons, ainsi que confusion ou modification de l'acuité mentale (surtout chez les patients âgés).</p>		✓	
Essoufflement		✓	
<b>COURANTS (moins de 1 personne sur 10, mais plus de 1 personne sur 100)</b>			
<p>Infection virale herpétique</p> <p>L'infection peut se manifester sous forme de feu sauvage. Les symptômes peuvent comprendre : lésion sur les lèvres ou dans la bouche, ampoules douloureuses sur la peau, fièvre, fatigue, courbatures, éruption cutanée ou taches rouges et ampoules sur l'ensemble du corps.</p> <p>L'infection peut aussi se manifester sous forme de zona, une infection causée par le virus de l'herpès qui touche les nerfs et dont les symptômes peuvent comprendre une éruption cutanée douloureuse composée de petites vésicules se formant le long du trajet d'un nerf dans une ou plusieurs des régions atteintes.</p>	✓		
<p>Battements de cœur rapides ou irréguliers</p> <p>Les symptômes peuvent comprendre : accélération du rythme cardiaque, rythme cardiaque irrégulier, étourdissements, essoufflement et douleur à la poitrine.</p>		✓	
<p>Carcinome épidermoïde cutané</p> <p>Peut apparaître sous forme de nodule rouge et ferme ou encore de lésion aplatie présentant une plaque rugueuse et squameuse (écailleuse) sur la peau, les lèvres ou l'intérieur de la bouche.</p>		✓	
<p>Embolie pulmonaire</p> <p>Les symptômes peuvent comprendre : essoufflement soudain, vive douleur à la poitrine, toux, accélération du rythme cardiaque, transpiration, anxiété et évanouissement.</p>			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Problèmes cardiaques Peuvent apparaître sous la forme de difficultés à respirer, d'une toux ou d'une enflure des jambes lorsque Sarclisa est administré avec le carfilzomib et la dexaméthasone.		✓	
<b>RARE (jusqu'à 1 personne sur 100)</b>			
Réaction allergique grave (réaction anaphylactique), qui peut comprendre éruption cutanée, démangeaisons, difficulté à respirer, essoufflement, enflure du visage, de la bouche, de la gorge ou de la langue, peau froide et moite, palpitations, étourdissements, faiblesse ou évanouissement			✓
Syndrome de lyse tumorale (dégradation rapide des cellules cancéreuses) : battements cardiaques irréguliers, convulsions, confusion, crampes musculaires ou diminution du débit urinaire			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ;

ou

- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur l'étiquette et la boîte.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de Sarclisa :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant sanofi-aventis Canada ([www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Sarclisa<sup>®</sup> est une marque déposée de Sanofi S.A., France, utilisée sous licence.

Dernière révision : 12 janvier 2024