

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrSARCLISA®

Isatuximab pour injection

100 mg/5 ml de solution à diluer pour perfusion

500 mg/25 ml de solution à diluer pour perfusion

20 mg/ml d'isatuximab

Norme reconnue

Antinéoplasique, anticorps monoclonal

Code de l'ATC : L01FC02

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

Date de révision :
2025-04-17

Numéro de contrôle: 286449

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Indications	2025-04
Gériatrie	2025-04
Considérations posologiques	2025-04
Posologie recommandée et ajustement posologique	2025-01
Mises en garde et précautions	2025-01
Personnes âgées (≥ 65 ans)	2025-04
Mises en garde et précautions	2024-01

Table des matières

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières	2
Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé	4
1 Indications	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 Contre-indications	4
4 Posologie et administration	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	8
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	10
5 Surdose	10
6 Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement	10
7 Mises en garde et précautions	10
Généralités	10
Cancérogenèse et génotoxicité	11
Conduite et utilisation de machines	11
Santé reproductive	11
Surveillance et examens de laboratoire	11
Système endocrinien et métabolisme	12
Système immunitaire	12
Système sanguin et lymphatique	13
7.1 Populations particulières	14

7.1.1	Grossesse	14
7.1.2	Allaitement.....	14
7.1.3	Enfants et adolescents (< 18 ans) :	14
7.1.4	Personnes âgées (≥ 65 ans).....	14
8	Effets indésirables	15
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	17
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	25
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	26
8.5	Effets indésirables observées après la commercialisation	27
9	Interactions médicamenteuses	27
9.4	Interactions médicament-médicament.....	27
9.5	Interactions médicament-aliment	27
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	28
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	28
10	Pharmacologie clinique	29
10.1	Mode d'action.....	29
10.2	Pharmacodynamie	29
10.3	Pharmacocinétique.....	30
10.4	Immunogénicité.....	32
11	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	33
12	Particularités de manipulation du produit	33
Partie 2 : Renseignements scientifiques		34
13	Renseignements pharmaceutiques	34
14	Études cliniques	36
14.1	Études cliniques par indication.....	36
15	Microbiologie.....	48
16	Toxicologie non clinique	48
17	Monographies de référence.....	48
Renseignements destinés aux patient·e·s.....		49

Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé

1 Indications

SARCLISA (isatuximab pour injection), est indiqué :

- en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas admissibles à une greffe autologue de cellules souches.
- 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 le 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 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de Sarclisa ont été évaluées, mais n'ont pas été établies chez les enfants atteints d'un cancer (voir 7 [Mises en garde et précautions](#), Généralités); par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication pour une utilisation pédiatrique.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence globale en matière d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Cependant, des différences en matière d'innocuité ont été observées. (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

Sarclisa 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, teneurs, composition et conditionnement](#).

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)	<ul style="list-style-type: none"> - Patients < 75 ans : 40 mg par voie orale ou i.v. - Patients ≥ 75 ans : 20 mg par voie orale ou i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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)	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	
Sarclisa en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (Isa-VRd)	<ul style="list-style-type: none"> - Patients < 75 ans : 20 mg par voie i.v. les jours de perfusion de Sarclisa, et par voie orale les jours 2, 4, 5, 9, 11, 12, 23, 25, 26, 30, 32 et 33 des cycles 1 à 4 et par voie orale les jours 8 et 22 des cycles 2 à 4 - Patients ≥ 75 ans : 20 mg par voie i.v. les jours de perfusion de Sarclisa, et par voie orale les jours 4, 11, 25 et 32 des cycles 1 à 4 et par voie orale les jours 8 et 22 des cycles 2 à 4 pour les patients âgés de 75 ans ou plus. 	

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 herpès-zona

La mise en route d'une prophylaxie antibactérienne et antivirale (comme la prophylaxie du virus herpès-zona) doit être envisagée pendant le traitement (voir 8 [Effets indésirables](#), 8.2 [Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), *Infections*).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de Sarclisa est de 10 mg/kg de poids corporel et s'administre par perfusion intraveineuse (voie i.v.) en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone (Isa-Pd) ou en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (Isa-Kd), ou en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (Isa-VRd), suivant les schémas présentés au [Tableau 1](#) et au [Tableau 2](#).

Tableau 1 : Schéma d'administration de Sarclisa en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone (Isa-Pd) ou en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (Isa-Kd)

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.

Tableau 2 : Schéma d'administration de Sarclisa en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (Isa-VRd)

Cycles	Calendrier
Cycle 1 (cycle de 42 jours)	Jours 1, 8, 15, 22 et 29
Cycles 2 à 4 (cycles de 42 jours)	Jours 1, 15 et 29 (toutes les 2 semaines)
Cycles 5 à 17 (cycles de 28 jours)	Jours 1 et 15 (toutes les 2 semaines)
Cycles 18 et suivants (cycles de 28 jours)	Jour 1 (toutes les 4 semaines)

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, en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, ou en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone. Pour les instructions posologiques d'autres produits médicaux qui sont administrés avec Sarclisa, voir 14 [Études cliniques](#) et les monographies de produit respectives (voir 17 [Monographies de référence](#)).

Ajustement posologique

Santé Canada n'a pas autorisé l'emploi de Sarclisa chez les enfants et Sarclisa ne doit pas être utilisé chez les enfants en dehors d'un cadre d'essai clinique (voir 1 [Indications](#) et 7 [Mises en garde et précautions](#), Généralités).

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients âgés (≥ 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](#)).

Tableau 3 : 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"> • Poursuivre la perfusion de Sarclisa, selon le jugement du médecin, et surveiller étroitement l'état clinique du patient. • La perfusion de Sarclisa peut être arrêtée en tout temps si nécessaire.
	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"> • Cesser la perfusion de Sarclisa. • 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. • 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 Tableau. • 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.
	Grave (grade 3) ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 4) Grade 3 : symptômes prolongés (p. ex., absence de réponse rapide au traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser la perfusion de Sarclisa. • 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.

Effet indésirable	Définition selon la version 4.03 des CTCAE du NCI	Modification du traitement
	<p>symptomatique ou à une brève interruption de la perfusion); réapparition des symptômes après une amélioration initiale; nécessitant une hospitalisation en raison de conséquences cliniques</p> <p>Grade 4 : conséquences menaçant le pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser le traitement par Sarclisa.
Neutropénie	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> • Il faut reporter l'administration de Sarclisa jusqu'à ce que le nombre de granulocytes neutrophiles se chiffre à au moins $1,0 \times 10^9$ cellules/L. • On peut envisager l'administration d'un facteur stimulant la formation de colonies (p. ex., G-CSF), conformément aux directives locales (voir 7 Mises en garde et précautions).

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 référence](#)).

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 ajustement 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](#) 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 Ajustement posologique, 7 [Mises en garde et précautions](#) et 8 [Effets indésirables](#)).

Tableau 4 : 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
Première perfusion	250 ml	25 ml/h	Durant 60 minutes	25 ml/h toutes les 30 minutes	150 ml/h
Deuxième perfusion	250 ml	50 ml/h	Durant 30 minutes	50 ml/h la première demi-heure, puis 100 ml/h	200 ml/h
Perfusions suivantes	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 Surdose

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 obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

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 5 : Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse (perfusion)	<p>Solution concentrée pour perfusion</p> <ul style="list-style-type: none">• 100 mg/5 ml (fiolle à usage unique de 6 ml); cartons de 1 ou 3 fioles à usage unique• 500 mg/25 ml (fiolle à usage unique de 30 ml); cartons de 1 fiolle à usage unique <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

L'innocuité et l'efficacité de Sarclisa ont été évaluées, mais n'ont pas été établies dans une étude à un seul groupe menée chez 67 patients pédiatriques âgés de 1,4 an à < 17 ans atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à lymphocytes T (LLA-T), de leucémie lymphoblastique aiguë à lymphocytes B

(LLA-B) ou de leucémie myéloïde aiguë (LMA) récidivante ou réfractaire, indépendamment du statut CD38. Les enfants ne doivent pas recevoir Sarclisa en dehors d'un cadre d'essai clinique.

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 référence](#)).

Cancérogénèse et génotoxicité

Deuxième cancer primitif

La fréquence d'un deuxième cancer primitif est accrue chez les patients recevant des schémas contenant Sarclisa. Dans les essais cliniques (IMROZ, ICARIA-MM et IKEMA), chez des patients traités par Sarclisa (N = 592), des deuxièmes cancers primitifs sont survenus chez 71 patients (12 %).

Les deuxièmes cancers primitifs les plus fréquents (≥ 1 %) dans ICARIA-MM, IKEMA et IMROZ (N = 592) comprenaient les cancers de la peau (7 % avec les schémas contenant Sarclisa et 3,1 % avec les schémas thérapeutiques comparatifs) et les tumeurs solides autres que le cancer de la peau (4,6 % avec les schémas thérapeutiques contenant Sarclisa et 2,9 % avec les schémas thérapeutiques comparatifs). Les patients atteints d'un cancer de la peau autre que le mélanome ont poursuivi le traitement après résection du cancer de la peau, sauf 2 patients dans le groupe Isa-VRd et 1 patient du groupe VRd de l'étude IMROZ (voir 8 [Effets indésirables](#)).

Les professionnels de la santé doivent surveiller attentivement les patients pour détecter le développement de deuxièmes cancers primitifs et instaurer un traitement au besoin.

Conduite et utilisation de machines

De la fatigue et des étourdissements ont été rapportés pendant l'emploi de Sarclisa. Les patients ne devraient pas conduire de véhicule ni faire fonctionner de machine jusqu'à la disparition de ces événements.

Santé reproductive

- **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](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

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-examens de laboratoire](#)). Cet effet 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. 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-examens de laboratoire](#)).

Système endocrinien et métabolisme

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.

Système immunitaire

Réactions liées à la perfusion

Dans les essais cliniques (ICARIA-MM, IKEMA et IMROZ), chez des patients traités par Sarclisa (N = 592), des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 206 patients (35 %). Parmi ces 206 patients, 92 % ont présenté des réactions liées à la perfusion pendant la première perfusion et 12 % après le premier cycle. Les plus fréquents symptômes (≥ 5 %) des réactions liées à la perfusion incluaient la dyspnée et la toux. On a rapporté des réactions liées à la perfusion de grades 1, 2 et 3 ou 4 chez 6 %, 28 %, et 1,2 % respectivement. Des réactions anaphylactiques sont survenues chez moins de 1 % des patients. La fréquence totale des interruptions de perfusion de Sarclisa était inférieure à 1 % et l'incidence des patients ayant eu au moins une interruption de perfusion de Sarclisa en raison de réactions liées à la perfusion était de 26 %. Le délai médian avant la première interruption de la perfusion de Sarclisa était de 61 minutes (intervalle de 4 à 240 minutes). Le traitement par Sarclisa a été abandonné en raison de réactions liées à la perfusion chez 1 % des patients (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 H2, 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, suspendre la perfusion de Sarclisa et offrir les soins médicaux et les mesures de soutien appropriées (voir 4 [Posologie et administration](#), 4.2 [Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). 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 progressivement de la façon présentée au [Tableau 4](#). Si les symptômes 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 (grade 3 ou 4), il faut abandonner définitivement Sarclisa et administrer le traitement approprié (voir 4 [Posologie et administration](#), 4.2 [Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Système sanguin et lymphatique

Neutropénie

Dans les essais cliniques (ICARIA-MM, IKEMA et IMROZ), chez des patients traités par Sarclisa (N = 592), une neutropénie basée sur les valeurs de laboratoire a été signalée chez 81 % des patients, avec des cas de grade 3 ou 4 signalés chez 52 % des patients. Des infections neutropéniques sont survenues chez 12 % des patients, avec un grade 3 ou 4 chez 4,9 % des patients, et une neutropénie fébrile a été observée chez 4 % des patients (voir 8 [Effets indésirables](#)).

La réalisation périodique d'un hémogramme s'impose avant d'entreprendre le traitement et pendant celui-ci. L'administration prophylactique d'antibactériens 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 ajustement posologique](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

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 référence](#)).

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 référence](#)).

7.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans) :

Sarclisa ne doit pas être utilisé chez les enfants en dehors du cadre d'un essai clinique (voir 7 [Mises en garde et précautions](#), Généralités ci-dessus).

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Sur le nombre total de patients inclus dans les études cliniques portant sur Sarclisa, 57,3 % (1 024 patients) étaient âgés de 65 ans et plus, tandis que 14,1 % (252 patients) étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune différence globale en matière d'innocuité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes (< 65 ans). Des différences d'innocuité ont été observées entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes. On a rapporté des EIT de grade ≥ 3 chez 64,6 % des patients âgés de moins de 65 ans et chez 78,8 % des patients âgés de 65 ans et plus, des EIT de grade 5 chez 5,5 % des patients âgés de moins de 65 ans et chez 8,7 % des patients âgés de 65 ans et plus, des EIT graves chez 46,7 % des patients âgés de moins de 65 ans et chez 59,3 % des patients âgés de 65 ans et plus, des EIT entraînant l'abandon définitif du traitement chez 14,4 % des patients âgés de moins de

65 ans et chez 6,0 % des patients âgés de 65 ans et plus. Dans l'étude IMROZ chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une greffe, 28,3 % des patients étaient âgés de 75 ans et plus. Des EIT de grade 5 ont été signalés chez 13,2 % des patients du groupe Sarclisa et 3,5 % des patients du groupe témoin.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué associant Sarclisa, le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (Isa-VRd) (étude IMROZ)

Les données sur l'innocuité exposées dans la section qui suit sont tirées de l'étude IMROZ, un essai clinique mené avec répartition aléatoire en mode ouvert chez des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué. Lors de de l'étude IMROZ, Sarclisa a été administré à raison de 10 mg/kg en association au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (voir 14 [Études cliniques](#)). Pour évaluer les effets indésirables, Sarclisa a été associé au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (Isa-VRd) a été comparé au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (VRd).

Dans l'étude IMROZ, les effets indésirables les plus fréquemment signalés (chez ≥ 20 % des patients traités par Isa-VRd) ont été la diarrhée (54,8 %), la neuropathie sensorielle périphérique (54,4 %), la pneumonie (39,9 %), la cataracte (38,0 %), la constipation (35,7 %), la fatigue (34,6 %), les infections des voies respiratoires supérieures (34,2 %), l'œdème périphérique (32,7 %), la neutropénie (30,0 %), la réaction à la perfusion (23,6 %), l'insomnie (22,4 %), la Covid-19 (22,4 %), la dorsalgie (22,1 %), la bronchite (22,1 %) et l'asthénie (21,7 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 70,7 % des patients recevant le schéma Isa-VRd et chez 67,4 % de ceux traités par le schéma VRd. L'effet indésirable grave le plus fréquent (touchant > 5 % des patients du groupe Isa-VRd) a été la pneumonie (29,7 % des patients du groupe Isa-VRd vs 21,0 % de ceux du groupe VRd, y compris la pneumonie liée à la Covid-19). Des effets indésirables mortels sont survenus durant le traitement (EIT de grade 5) chez 11 % des patients du groupe Isa-VRd et chez 5,5 % de ceux du groupe VRd (les effets indésirables mortels signalés à une fréquence supérieure à 1 % des patients, selon les termes privilégiés, ont été une pneumonie liée à la Covid-19 survenant chez 3,0 % de ceux du groupe Isa-VRd et une pneumonie survenant chez 1,5 % de ceux du groupe Isa-VRd et chez 1,1 % de ceux du groupe VRd). On a mis fin de façon définitive au traitement en raison d'effets indésirables chez 22,8 % et 26 % des patients traités par les schémas Isa-VRd et VRd, respectivement (Les effets indésirables les plus fréquents nécessitant un arrêt définitif du traitement chez plus de 1 % des patients, selon les termes préférés, ont été une pneumonie liée à la Covid-19 survenant chez 3,0 % de ceux du groupe Isa-VRd et chez 0,6 % de ceux du groupe VRd, pneumonie, survenant chez 2,3 % de ceux du groupe Isa-VRd et chez 2,2 % de ceux du groupe VRd, et mort subite survenant chez 1,5 % de ceux du groupe Isa-VRd).

Traitement du myélome multiple récidivant et/ou réfractaire associant Sarclisa, la pomalidomide et la dexaméthasone faiblement dosée (Isa-Pd) (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 [Études 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 au cours des études 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 récidivant et/ou réfractaire associant Sarclisa avec le carfilzomib et la dexaméthasone (Isa-Kd) (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 [Études 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 ≥ 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 au cours des études 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 nouvellement diagnostiqué associant Sarclisa, le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (Isa-VRd) (étude IMROZ)

Tableau 6 présente les effets indésirables observés pendant la période de traitement de l'étude IMROZ, chez 263 patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué traités par Sarclisa à raison de 10 mg/kg en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (Isa-VRd) par rapport au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (VRd) (voir 14 [Études cliniques](#)).

Tableau 9 présente les anomalies hématologiques biologiques découlant du traitement dans l'étude IMROZ

Tableau 6 – Effets indésirables signalés dans l'étude IMROZ – ≥ 10 % des patients et ≥ 5 % plus élevés dans le groupe Isa-VRd par rapport au groupe VRd

Étude IMROZ						
Classification par système et organe principal Terme privilégié	Sarclisa + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone (N = 263)			Bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone (N = 181)		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Réaction liée à la perfusion	23,6 %	0,4 %	0 %	1,1 %	0 %	0 %
Infections et infestations						
Pneumonie ^a	39,9 %	25,1 %	2,3 %	27,6 %	15,5 %	3,9 %
Covid-19 ^c	22,4 %	0,8 %	0 %	16,6 %	1,1 %	0,6 %
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
Neutropénie	30,0 %	19,0 %	11,0 %	21,5 %	16,0 %	4,4 %
Troubles oculaires						
Cataracte	38,0 %	15,6 %	0 %	25,4 %	11,0 %	0 %
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	54,8 %	7,2 %	0,4 %	48,6 %	8,3 %	0 %

Étude IMROZ						
Classification par système et organe principal Terme privilégié	Sarclisa + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone (N = 263)			Bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone (N = 181)		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Troubles généraux et anomalies au point d'administration						
Fatigue	34,6 %	8,0 %	0 %	26,5 %	6,6 %	0 %

^a Le terme « pneumonie » comprend les termes suivants : pneumonie atypique, aspergillose bronchopulmonaire, pneumonie liée à la Covid-19, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie bactérienne, infection à *Haemophilus influenzae*, pneumonie à *Influenza*, infection à *Klebsiella pneumoniae*, pneumonie à *Legionella*, pneumonie à virus para-influenza, pneumonie pneumococcique, pneumonie à *Pseudomonas*, pneumonie à virus respiratoire syncytial, pneumonie virale, sepsis pulmonaire et tuberculose pulmonaire, tuberculose.

^c Le terme « Covid-19 » comprend les EIT dans l'interrogation normalisée étroite « Covid-19-Narrow », à l'exception du terme « pneumonie liée à la Covid-19 ». Les termes privilégiés observés sont : Covid-19.

Version 26.0 de la terminologie MedDRA.

Lors de l'étude IMROZ, la durée médiane d'exposition est de 53,2 mois dans le groupe Isa-VRd et de 31,3 mois dans le groupe VRd

Traitement du myélome multiple récidivant et/ou réfractaire associant Sarclisa, la pomalidomide et la dexaméthasone faiblement dosée (Isa-Pd) (étude ICARIA)

Les EI observés durant le traitement chez 301 patients de l'essai ICARIA-MM sont exposés au [Tableau 7](#) (voir 14 [Études 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 7 : Résumé des effets indésirables survenus en cours de traitement de tous grades dont la fréquence est ≥ 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

Classification par système et organe principal # Terme privilégié#	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 (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
Neutropénie ^a	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)
Troubles gastro-intestinaux						
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

Tableau 7 : Résumé des effets indésirables survenus en cours de traitement de tous grades dont la fréquence est ≥ 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

Classification par système et organe principal # Terme privilégié#	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 (%)
Troubles généraux						
Œdème périphérique	16 (10,7)	0	0	20 (13,2)	1 (0,7)	0
Troubles du système immunitaire						
Réaction liée à la perfusion ^b	0	0	0	58 (38,2)	2 (1,3)	2 (1,3)
Infections et infestations						
Infection des voies respiratoires supérieures	26 (17,4)	1 (0,7)	0	43 (28,3)	5 (3,3)	0
Pneumonie ^c	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 ^d	4 (2,7)	0	0	15 (9,9)	1 (0,7)	0
Rhinopharyngite	7 (4,7)	0	0	14 (9,2)	0	0
Examens						
Diminution du poids	2 (1,3)	0	0	10 (6,6)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Baisse de l'appétit	7 (4,7)	1 (0,7)	0	15 (9,9)	2 (1,3)	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif						
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
Troubles du système nerveux						
Céphalées	8 (5,4)	0	0	15 (9,9)	0	0
Tremblements	6 (4,0)	0	0	12 (7,9)	3 (2,0)	0
Étourdissements	4 (2,7)	0	0	8 (5,3)	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Dyspnée	15 (10,1)	2 (1,3)	0	23 (15,1)	6 (3,9)	0

Tableau 7 : 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 $\geq 2\%$ durant l'étude ICARIA-MM (EFC14335) – Population évaluable sur le plan de l'innocuité

Classification par système et organe principal # Terme privilégié#	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 (%)
Pd : pomalidomide et dexaméthasone; Isa-Pd : isatuximab en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone * 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. † 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. ‡ « 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. § « 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. *Version 21.0 de la terminologie MedDRA †Version 4.03 des critères communs de dénomination des effets indésirables (CTCAE)						

Traitement du myélome multiple récidivant et/ou réfractaire associant Sarclisa avec le carfilzomib et la dexaméthasone (Isa-Kd) (étude IKEMA)

Le [Tableau](#) et le [Tableau](#) présentent les effets indésirables et les résultats anormaux des analyses de laboratoire 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 [Études cliniques](#)).

Tableau 8 : Effets indésirables signalés chez $\geq 10\%$ des patients recevant Sarclisa, du carfilzomib et de la dexaméthasone (Isa-Kd), avec une différence $\geq 5\%$ 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 ^a	45,8%	0,6%	0%	3,3%	0%	0%
Infections						
Infection des voies respiratoires supérieures ^b	66,7%	9,0%	0%	57,4%	7,4%	0%
Pneumonie ^c	36,2%	19,2%	3,4%	30,3%	14,8%	2,5%
Bronchite ^d	23,7%	2,3%	0%	13,1%	0,8%	0%
Troubles vasculaires						
Hypertension ^e	37,3%	20,3%	0,6%	32,0%	18,0%	1,6%
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Dyspnée ^f	28,8%	5,1%	0%	23,8%	0,8%	0%
Toux ^g	22,6%	0%	0%	14,8%	0%	0%

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
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	36,2%	2,8%	0%	28,7%	2,5%	0%
Vomissements	15,3%	1,1%	0%	9,0%	0,8%	0%
Troubles généraux et anomalies au point d'administration						
Fatigue ^h	41,8%	5,1%	0%	32,0%	3,3%	0%

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

^b 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.

^c 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.

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

^e Le terme « hypertension » comprend les termes suivants : tension artérielle accrue et crise hypertensive.

^f Le terme « dyspnée » comprend les termes suivants : dyspnée et dyspnée exertionnelle.

^g Le terme « toux » comprend les termes suivants : toux, toux productive et toux allergique.

^h 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 3) et 6,6 % des patients du groupe Kd (4,1 % de grade ≥ 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

Dans l'étude IMROZ, des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez 63 des patients (24,0 %) qui recevaient le schéma Isa-VRd. On a rapporté des réactions liées à la perfusion de grades 1, 2, 3 et 4 chez 1,9 %, 21,3 %, 0,4 % et 0,4 % des patients qui recevaient le schéma Isa-VRd, respectivement. Les signes et les symptômes de réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4 ont compris l'hypertension, le bronchospasme et l'hypoxie. Le traitement par isatuximab a été abandonné en raison de réactions liées à la perfusion chez 0,8 % des patients.

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.

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.

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 et 1 patient (0,4 %) a présenté une réaction anaphylactique (réaction liée à la perfusion de grade 4) au cours de l'essai clinique IMROZ.

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.

Infections

Pendant l'étude IMROZ, la fréquence des infections de grade 3 ou plus élevée a été de 44,9 % dans le groupe Isa-VRd et de 38,1 % dans le groupe VRd (0,174 contre 0,171 cas par année-patient, respectivement). La pneumonie a été l'infection grave rapportée le plus souvent; elle a été de grade 3 chez 25,1 % des patients du groupe Isa-VRd comparativement à 15,5 % chez ceux du groupe VRd, et de grade 4 chez 2,3 % et 3,9 % de ces patients, respectivement. Une pneumonie de grade 5, selon le terme privilégié, est survenue chez 1,5 % des patients du groupe Isa-VRd comparativement à 1,1 % chez ceux du groupe VRd. Les infections ont entraîné l'abandon du traitement chez 8,4 % et 9,4 % des patients recevant respectivement les schémas Isa-VRd et VRd. Les infections se sont révélées mortelles chez 6,5 % et 4,4 % des patients recevant respectivement les schémas Isa-VRd et VRd.

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. Au cours des essais cliniques sur le myélome multiple nouvellement diagnostiqué, on a rapporté des cas de zona chez 3,3 % des patients. Pendant l'étude IMROZ, la fréquence du zona a été de 5,7 % et de 5,5 %, respectivement, dans les groupes recevant les schémas Isa-VRd et VRd.

Neutropénie

Lors de l'étude IMROZ, la neutropénie a été considérée comme une anomalie biologique chez 87,5 % des patients et comme un effet indésirable chez 30 % des patients, une neutropénie de grade 3 à 4 étant considérée comme une anomalie biologique chez 54,4 % des patients (dont 35,7 % de grade 3 et 18,6 % de grade 4) et comme un effet indésirable chez 30 % des patients. Des complications neutropéniques ont été observées chez 12,5 % des patients; 2,3 % des patients présentés une neutropénie fébrile, et 10,6 % des infections neutropéniques.

Pendant l'étude ICARIA-MM, on a rapporté des neutropénies de grade 3 et 4 comme des anomalies biologiques chez 24,3 % et 60,5 % des patients traités par Sarclisa en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (Isa-Pd). Les complications neutropéniques comprenaient la neutropénie fébrile (11,8 % des patients) et les infections neutropéniques (25 % des patients). 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.

Deuxième cancer primitif

Dans l'étude IMROZ, à une période de suivi moyenne de 59,7 mois, des cas de deuxième cancer primitif ont été signalés chez 16,0 % des patients du groupe Isa-VRd et chez 8,8 % des patients du groupe VRd. Les cas de deuxième cancer primitif étaient des cancers de la peau chez 8,4 % des patients du groupe Isa-VRd et chez 3,9 % des patients du groupe VRd, des tumeurs solides autres que le cancer de la peau chez 6,5 % des patients du groupe Isa-VRd et chez 3,9 % des patients du groupe VRd, et des tumeurs malignes hématologiques chez 1,1 % des patients de chaque groupe de traitement. Les patients atteints d'un cancer de la peau en tant que deuxième cancer primitif ont poursuivi le traitement après résection du cancer de la peau, sauf un patient dans chaque groupe de traitement. Dans le groupe Isa-VRd (6/263), 2,3 % des patients (4 atteints d'une tumeur solide autre que le cancer de la peau, 1 atteint d'un cancer de la peau et 1 atteint d'une tumeur maligne hématologique) et (3/181) 1,7 % des patients du groupe VRd (1 atteint d'une tumeur solide autre que le cancer de la peau, 1 atteint d'un cancer de la peau et 1 atteint d'une tumeur maligne hématologique) ont interrompu le traitement en raison d'un deuxième cancer primitif. Des cas de deuxième cancer primitif mortel ont été signalés chez (6/263) 2,3 % des patients du groupe Isa-VRd (carcinome neuro-endocrinien de la peau, mélanome malin, carcinome épidermoïde de la peau, carcinome épidermoïde du poumon, cancer colorectal et adénocarcinome rectal) et chez (2/181) 1,1 % des patients du groupe VRd (métastases au péritoine et adénocarcinome du côlon).

Dans l'étude ICARIA-MM, des cas de deuxième cancer primitif ont été signalés après une période de suivi médiane de 52,4 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 l'étude IKEMA, à une période de suivi moyenne de 20,7 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. Des cancers de la peau sont survenus chez 9 (5,1 %) patients du groupe Isa-Kd et chez 3 (2,5 %) des patients du groupe Kd, tandis que des tumeurs solides autres que le cancer de la peau sont survenues chez 5 (2,8 %) patients du groupe Isa-Kd et chez 4 (3,3 %) 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 du cancer de la peau.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Autres EIT d'importance clinique observés dans le groupe Isa-Kd 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.

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

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.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Tableau 9 : Anomalies hématologiques biologiques observées en cours de traitement chez les patients recevant le schéma Isa-VRd par rapport à ceux recevant le schéma VRd – Étude IMROZ

Paramètre biologique	Sarclisa + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone (N = 263)			Bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone (N = 181)		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Anémie	98,9%	17,5 %	0 %	97,8 %	16,0 %	0 %
Lymphopénie	95,4 %	44,9 %	15,2 %	92,3 %	37,6 %	15,5 %
Thrombocytopénie	95,4 %	14,8 %	15,2 %	84,5 %	19,3 %	8,3 %
Neutropénie	87,5 %	35,7 %	18,6 %	80,1 %	28,2 %	8,8 %

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 CTCAE : 4.03.

Tableau 10 : 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 (%) ^a	Grade 3 n (%) ^a	Grade 4 n (%) ^a	Tous grades* n (%) ^a	Grade 3 n (%) ^a	Grade 4 n (%) ^a
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)

Tableau 10 : 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 (%) ^a	Grade 3 n (%) ^a	Grade 4 n (%) ^a	Tous grades* n (%) ^a	Grade 3 n (%) ^a	Grade 4 n (%) ^a

^a 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 CTCAE : 4.03.

Tableau 11 : 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
Anémie	99,4 %	22,0 %	0 %	99,2 %	19,7 %	0 %
Lymphopénie	94,4 %	52,0 %	16,9 %	95,1 %	43,4 %	13,9 %
Thrombocytopénie	94,4 %	18,6 %	11,3 %	87,7 %	15,6 %	8,2 %
Neutropénie	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 CTCAE : 4.03.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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 l'isatuximab et de la pomalidomide ou du bortézomib ou du lénalidomide 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-examens 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⁺, des lymphocytes T CD4⁺ 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⁺low CD56⁺bright inflammatoires et les cellules NK CD16⁺bright CD56⁺dim cytotoxiques), de lymphocytes B CD19⁺, de lymphocytes T CD4⁺ et de lymphocytes T régulateurs (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺ et CD127⁺).

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⁺low CD56⁺bright inflammatoires et les cellules NK CD16⁺bright CD56⁺dim cytotoxiques) et de lymphocytes B CD19⁺ a été observée dans le sang périphérique. Une augmentation du nombre de lymphocytes T CD4⁺ et de lymphocytes T régulateurs (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺ et CD127⁺) 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_{max}) 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.

Pendant l'étude IMROZ (Sarclisa en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone), la concentration plasmatique maximale moyenne C_{max} prévue (coefficient de variation) et l'ASC_{2semaines} à l'état d'équilibre se sont chiffrées à 494 µg/ml (25,5 %) et à 119 000 µg•h/ml (31,8 %), 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 et adolescents :** Sarclisa ne doit pas être utilisé chez les enfants en dehors du cadre d'un essai clinique (voir 7 [Mises en garde et précautions](#), Généralités ci-dessus).
- **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 Sarclisa 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 Sarclisa 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] ≥ 60 mais < 90 ml/min/1,73 m²), 163, d'insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 mais < 60 ml/min/1,73 m²) et 12, d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²). 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.

Une analyse pharmacocinétique menée auprès de 22 patients atteints d'une insuffisance rénale terminale, y compris des patients sous dialyse (DFGe < 15 ml/min/1,73 m²) n'a montré aucun effet cliniquement significatif de l'insuffisance rénale terminale sur la pharmacocinétique de l'isatuximab par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale, légère ou modérée. Aucun ajustement de la dose de Sarclisa n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, grave ou terminale.

10.4 Immunogénicité

À l'instar de toutes les protéines thérapeutiques, Sarclisa pourrait avoir un pouvoir immunogène. La fréquence regroupée de formation d'Ac anti-isatuximab en cours de traitement s'est chiffrée à < 2 % pendant les 9 études cliniques portant sur l'emploi de Sarclisa seul ou en association en présence de myélome multiple récidivant ou réfractaire (MMRR), incluant les études ICARIA-MM et IKEMA (N = 1 023). Pendant les études ICARIA-MM et IKEMA, on n'a détecté la formation d'Ac dirigés contre le médicament chez aucun patient Il n'a donc pas été possible de se prononcer sur la formation d'Ac neutralisants. Dans le MMRR, les Ac anti-isatuximab n'ont pas eu d'incidence manifeste sur le comportement pharmacocinétique, l'innocuité ou l'efficacité de Sarclisa.

Dans trois études cliniques sur le myélome multiple nouvellement diagnostiqué (MMND) traité par Sarclisa en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, y compris l'étude IMROZ, la fréquence des Ac anti-isatuximab variait de 8,7 % à 21,6 %. Dans l'étude IMROZ, parmi les 263 patients atteints de MMND traités par Sarclisa en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, 253 étaient évaluable pour la formation d'Ac anti-isatuximab, 22 patients (8,7 %) ont été testés positifs pour les Ac anti-isatuximab liés au traitement, dont 21 patients considérés comme

ayant obtenu une réponse temporaire aux Ac anti-isatuximab et 1 une réponse indéterminée. Parmi ces 22 patients positifs aux Ac anti-isatuximab, 13 (5,9 %) présentaient des anticorps neutralisants. Dans l'étude IMROZ, on a observé une tendance à une exposition plus faible chez les patients positifs aux Ac dirigés contre le médicament, ce qui n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent, car aucune incidence manifeste des anticorps sur l'innocuité ou l'efficacité de Sarclisa n'a été observée chez les patients présentant des Ac anti-Sarclisa, y compris ceux présentant des anticorps neutralisants.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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 Particularités de manipulation du produit

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 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	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 G₀F-G₀F)</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 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Sarclisa (isatuximab pour injection) est indiqué en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas admissibles à une greffe autologue de cellules souches.

Étude IMROZ (EFC12522)

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

N ^o de l'essai	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement		Nbre de sujets (n)	Âge moyen, ans (extrêmes)	Sexe
IMROZ EFC12522	Phase 3 Étude multicentrique et multinationale, avec répartition aléatoire en mode ouvert dans deux groupes de patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches.	Période d'induction : cycles de 42 jours Isa-VRd; Sarclisa (10 mg/kg; voie i.v.) ^a + bortézomib (1,3 mg/m ² ; s.c.) ^b + lénalidomide (25 mg; v.o.) ^c + dexaméthasone (20 mg; i.v. ou v.o.) ^d	Période continue : cycles de 28 jours Isa-Rd : Sarclisa (10 mg/kg; i.v.) ^e + lénalidomide (25 mg; v.o.) ^f + dexaméthasone (20 mg; i.v. ou v.o.) ^g	Total : 446 Isa-VRd : 265 VRd : 181	72 (extrêmes : 60 à 80)	Masculin : 237 (53,1 %) Féminin : 209 (46,9 %)
		VRd : bortézomib (1,3 mg/m ² ; s.c.) ^b + lénalidomide (25 mg; v.o.) ^c + dexaméthasone (20 mg; i.v. ou v.o.) ^d	Rd : lénalidomide (25 mg; v.o.) ^f + dexaméthasone (20 mg; i.v. ou v.o.) ^g			

^a Administré les jours 1, 8, 15, 22 et 29, durant premier cycle et les jours 1, 15 et 29 des cycles 2 à 4

^b Administré les jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32 de chaque cycle

^c Administré du jour 1 au jour 14 et du jour 22 au jour 35 de chaque cycle

^d Administrée par voie i.v. les jours des perfusions d'isatuximab et par v.o. les autres jours; les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 et 33 de chaque cycle, et administrée les jours 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 et 32 de chaque cycle pour les patients âgés de ≥ 75 ans

^e Administré les jours 1 et 15 des cycles 5 à 17, et le jour 1 du cycle 18

^f Administré du jour 1 au jour 21 de chaque cycle

^g Administrée par voie i.v. les jours d'administration de l'isatuximab, et par v.o. les autres jours; les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle

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

L'efficacité et l'innocuité de Sarclisa administré en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone ont été évaluées dans le cadre de l'étude IMROZ (EFC12522), une étude de phase III multicentrique, multinationale, menée avec répartition aléatoire en mode ouvert dans deux groupes de patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches.

Suivant une répartition aléatoire dans un rapport de 3:2, au total, 446 patients ont reçu Sarclisa en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (Isa-VRd, 265 patients) ou le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (VRd, 181 patients) administrés dans les deux groupes pendant 4 cycles de 42 jours pendant la période d'induction. Après la fin du cycle 4, les patients sont entrés dans la période de traitement continu à partir du cycle 5, des cycles de 28 jours administrés jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Pendant la période de traitement continu, les patients du groupe Isa-VRd ont reçu Sarclisa en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (Isa-Rd), et les patients du groupe VRd ont reçu du lénalidomide et de la dexaméthasone (Rd).

Pendant la période d'induction (cycles 1 à 4, cycles de 42 jours), Sarclisa a été administré par voie i.v. à raison de 10 mg/kg les jours 1, 8, 15, 22 et 29, au cours du premier cycle et les jours 1, 15 et 29, des cycles 2 à 4. Le bortézomib a été administré par voie sous-cutanée à raison de 1,3 mg/m² les jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32 de chaque cycle. Le lénalidomide a été administré par voie orale à raison de 25 mg/jour du jour 1 au jour 14 et du jour 22 au jour 35 de chaque cycle. La dexaméthasone a été administrée (par voie i.v. les jours d'administration de l'isatuximab, et par v.o. les autres jours) à une dose de 20 mg/jour les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 et 33 de chaque cycle, et administrée les jours 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 et 32 de chaque cycle chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Pendant la période de traitement continu (à partir du cycle 5, cycles de 28 jours), Sarclisa a été administré par perfusion i.v. à raison de 10 mg/kg les jours 1 et 15 des cycles 5 à 17, et le jour 1 du cycle 18. Le lénalidomide a été administré par voie orale à raison de 25 mg/jour du jour 1 au jour 21 de chaque cycle. La dexaméthasone a été administrée (par voie i.v. les jours d'administration de l'isatuximab, et par v.o. les autres jours) à raison de 20 mg les jours 1, 8, 15, et 22 de chaque cycle.

Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient généralement comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 72 ans (extrêmes : 60 et 80), 26 % des patients avaient 75 ans ou plus. 24,9 % et 34,3 % des sujets recevant respectivement les schémas Isa-VRd et VRd étaient atteints d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m²). Au moment de l'admission dans l'étude, le myélome multiple était de stade I, II et III – selon le système révisé international de stadification (*Revised International Staging System*, R-ISS) – chez respectivement 24,9 %, 61,5 % et 10,2 % des patients. Dans l'ensemble, 15,1 % des patients étaient porteurs d'anomalies chromosomiques comportant un risque élevé à leur admission dans l'étude; la délétion del(17p) et les translocations t(4;14) et t(14;16) avaient été mises au jour chez 5,7 %, 7,9 % et 1,9 % des patients, respectivement. De plus, 1q21+ était présent chez 35,8 % des patients.

La durée médiane du traitement a été de 53,2 mois et 31,3 mois dans les groupes recevant respectivement les schémas Isa-VRd et VRd.

Résultats de l'étude

La survie sans progression (SSP) était le paramètre d'efficacité principal retenu de l'étude IMROZ. 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). Les principaux paramètres d'évaluation secondaires comprenaient le taux de

réponse complète (RC), le taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (MRM) chez les patients présentant une RC, le taux de très bonne réponse partielle (TBRP) ou mieux, et la survie globale (SG).

Avec une durée médiane de suivi de 59,73 mois, la deuxième analyse intermédiaire prévue de la SSP a montré une amélioration statistiquement significative de la SSP, ce qui se traduit par une réduction de 40,4 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par le schéma Isa-VRd par rapport à ceux traités par le schéma VRd.

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 1](#) :

Tableau 12 : Efficacité du schéma Sarclisa-bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone et du schéma bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple (analyse en intention de traiter)

Paramètre	Sarclisa + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone N = 265	Bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone N = 181
Survie sans progression^a		
Médiane (mois)	NA	54,34
[IC à 95 %]	[NA-NA]	[45,21-NA]
Risque relatif ^b [IC à 98,5 %]	0,596 [0,406 à 0,876]	
Valeur de <i>p</i> (test du log rank stratifié, unilatéral) ^b	0,0005	
RC ou supérieure (RCs et RC)	74,7 %	64,1 %
[IC à 95 %] ^c	[0,690 à 0,798]	[0,566 à 0,711]
Valeur de <i>p</i> (test du log rank stratifié, unilatéral) ^b	0,0080	
Négativité de la maladie résiduelle minimale^d RC	55,5 %	40,9 %
[IC à 95 %] ^c	[0,493 à 0,616]	[0,337 à 0,484]
Valeur de <i>p</i> (test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel, unilatéral) ^b	0,0013	

^a Les résultats de la SSP ont été évalués par un comité indépendant d'évaluation des réponses, à partir des données sur la protéine M issues d'un laboratoire central et des clichés radiologiques, en s'appuyant sur les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG).

^b Stratification par âge (< et ≥ 70 ans) et le stade du Revised International Staging System (R-ISS) (I ou II c. III ou non classifié), selon l'IRT.

^c Évaluation fondée sur la méthode de Clopper-Pearson.

^d Basé sur un seuil de sensibilité de 10⁻⁵ par séquençage de nouvelle génération auprès de la population en intention de traiter.

RC : réponse complète; RCs : réponse complète stricte

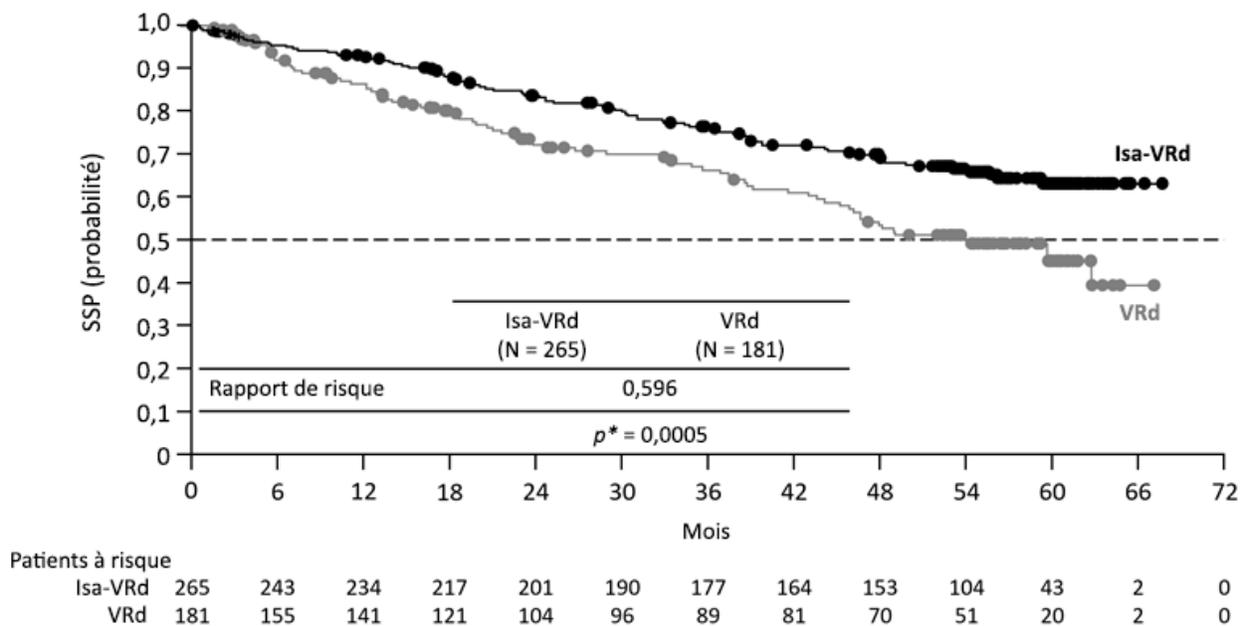
Date limite de collecte des données : 26 septembre 2023. Durée médiane de suivi : 59,73 mois.

NA : non atteint.

Le taux de réponse globale (TRG) était de 91,3 % dans le groupe IVRd et de 92,3 % dans le groupe VRd. Un taux de réponse complète (RC), y compris les réponses complètes strictes (RCs), statistiquement significativement plus élevé, a été observé dans le groupe IVRd (74,7 %) comparativement au groupe VRd (64,1 %). Les taux de très bonne réponse partielle (TBRP) et de réponse partielle (RP) étaient respectivement de 14,3 % et 2,3 % dans le groupe IVRd, comparativement à 18,8 % et 9,4 % dans le groupe VRd.

À un suivi médian de 59,73 mois, la survie globale médiane n'a pas été atteinte dans l'un ou l'autre des groupes de traitement, et 26,0 % des patients du groupe Isa-VRd et 32,6 % des patients du groupe VRd étaient décédés (RR = 0,776; IC à 99,97 % : 0,407 à 1,48). Les taux estimés de survie à 60 mois étaient respectivement de 72,3 % (IC à 95 % : 66,1 à 77,5) dans le groupe Isa-VRd et de 66,3 % (IC à 95 % : 58,5 à 73,1) dans le groupe VRd.

Figure 1 : Courbes de SSP de Kaplan-Meier dans la population en intention de traiter – étude IMROZ (évaluées par le CEI)



*valeur de p unilatérale dérivée d'un test de log-rank stratifié

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 le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome. Étude ICARIA-MM (EFC14335)

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

Tableau 13 Résumé des données démographiques des patients dans l'étude ICARIA-MM (EFC14335)

N° de l'étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	N ^{bre} 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.) ^a + pomalidomide (4 mg; v.o.) ^b + dexaméthasone en faible dose (40 mg v.o. ou i.v.; 20 mg si patients ≥ 75 ans) ^c Pd : Pomalidomide (4 mg; v.o.) ^b + dexaméthasone en faible dose (40 mg v.o. ou i.v.; 20 mg si patients ≥ 75 ans) ^c Cycles de 28 jours	Total : 307 Isa-Pd : 154 Pd : 153	67 (36 et 86)	Masculin : 148 (48,2 %) Féminin : 159 (51,8 %)

^a Administré par perfusion 1 fois par semaine durant le 1^{er} cycle et toutes les 2 semaines par la suite.

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

^c 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 le 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 le 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 ≥ 75 000 cellules/mm³, un nombre absolu de granulocytes neutrophiles ≥ 1 × 10⁹/L, une clairance de la créatinine ≥ 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 m²). 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 le 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 le 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 le 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 14, Figure 2).

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

Tableau 14 : 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)
Survie sans progression		
Médiane (mois) [IC à 95 %]	11,5 [8,9-13,9]	6,5 [4,5-8,3]
Risque relatif ^a [IC à 95 %]	0,596 [0,44-0,81]	
Valeur de p (test du log-rank stratifié) ^a	0,0010	
Taux de réponse globale^b		
Répondeurs (RCs + RC + TBRP + RP), n (%) [IC à 95 %] ^c	93 (60,4) [0,522-0,682]	54 (35,3) [0,278-0,434]
Valeur de p (test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel) ^a	< 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.

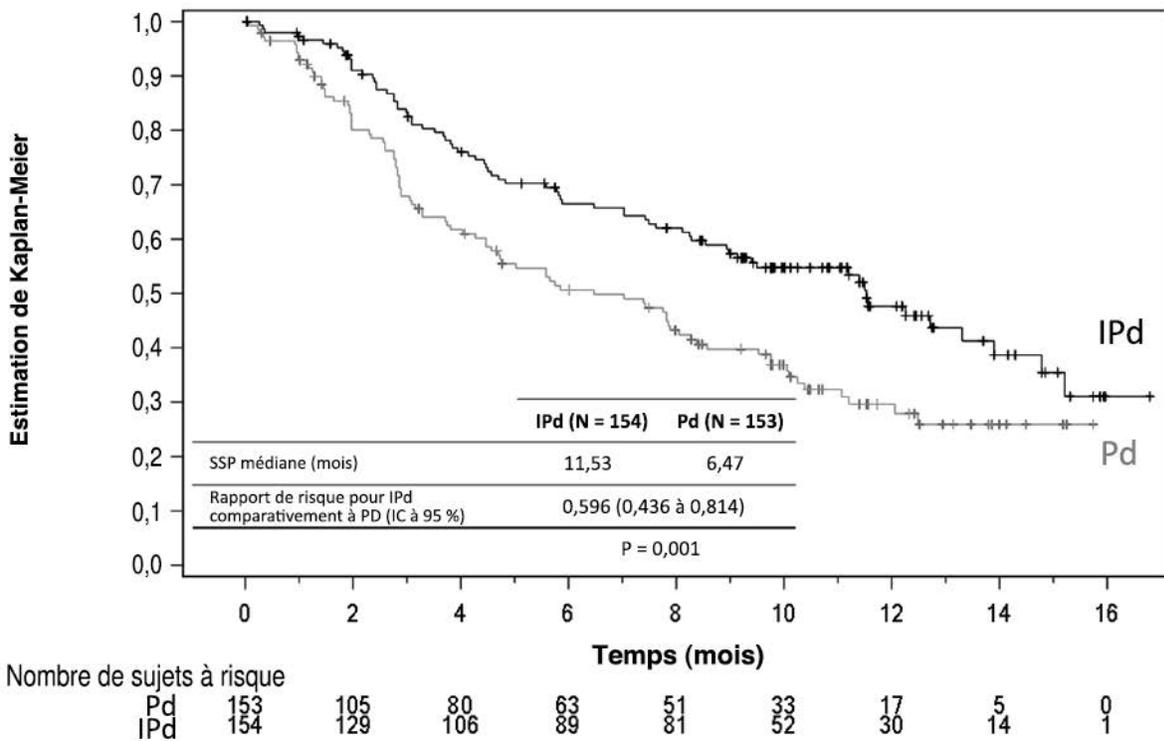
IC : intervalle de confiance. Calcul des IC relatifs aux paramètres évalués par méthode de Kaplan-Meier : transformation bilogarithmique de la fonction de survie et méthodes de Brookmeyer et Crowle.

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 m², les sujets ayant déjà reçu > 3 traitements d'intentions précédentes, les patients réfractaires à le lénalidomide ou à l'inhibiteur du protéasome et les patients réfractaires à le 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 2 : Courbes de SSP 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.

SARCLISA (isatuximab pour injection) est indiqué 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.

Étude IKEMA (EFC15246)

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

Tableau 15 Résumé des données démographiques des patients dans l'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.) ^a + carfilzomib i.v. ^d + dexaméthasone (20 mg i.v. ou v.o.) ^e Kd : carfilzomib i.v. ^d + dexaméthasone (20 mg i.v. ou v.o.) ^e Cycle de 28 jours	Total : 302 Isa-Kd : 179 Kd : 123	63,1 (33 et 90)	Masculin : 169 (56 %) Féminin : 133 (44 %)

^a Administré par perfusion 1 fois par semaine durant le 1^{er} cycle et toutes les 2 semaines par la suite.

^b 20 mg/m² les jours 1 et 2, 56 mg/m² les jours 8, 9, 15 et 16 du 1^{er} cycle, et 56 mg/m² les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 des cycles subséquents de 28 jours.

^c 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/ μL , $< 50\%$ des cellules nucléées de moelle osseuse composées de plasmocytes avec $\geq 30\ 000$ cellules/ μL , $\geq 50\%$ 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 ≥ 15 ml/min/1,73 m² (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/m² les jours 1 et 2, de 56 mg/m² les jours 8, 9, 15 et 16 du 1^{er} cycle et de 56 mg/m² 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 m²). 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 le 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 le 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).

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés au [Tableau 16](#), et la courbe de Kaplan-Meier de la SSP, à la [Figure 3](#) :

Tableau 16 : 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) *

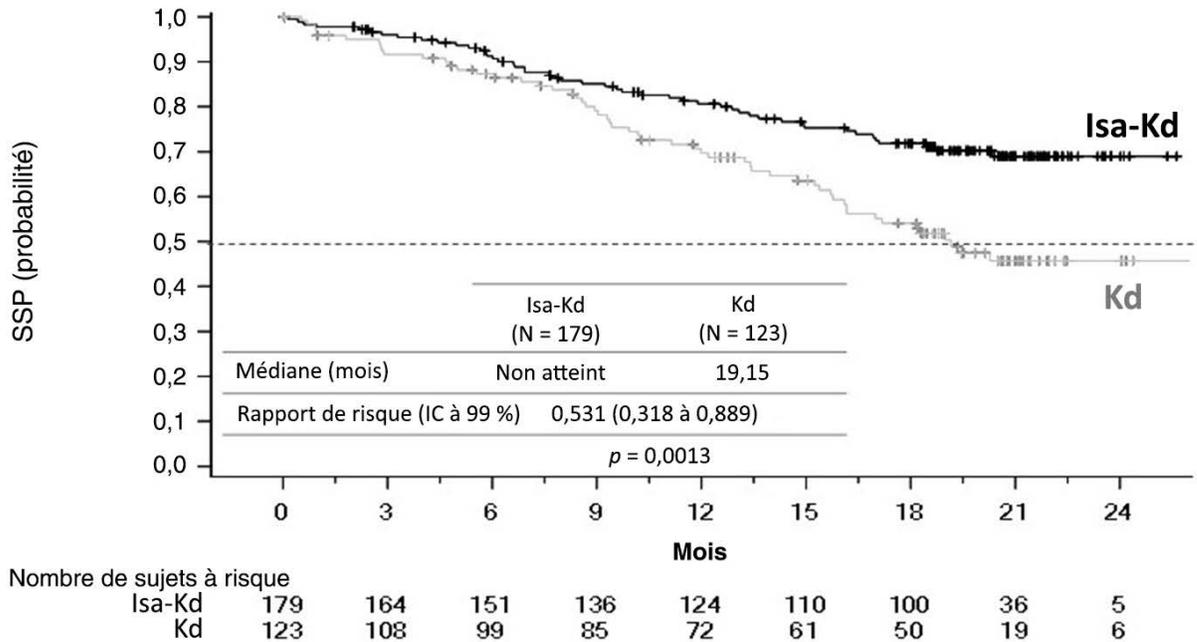
Critère d'évaluation	Sarclisa + carfilzomib + dexaméthasone N = 179	Carfilzomib + dexaméthasone N = 123
Survie sans progression^a		
Médiane (mois) [IC à 95 %]	NA [NA-NA]	19,15 [15,77-NA]
Risque relatif ^b [IC à 99 %]	0,531 [0,318-0,889]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank stratifié) ^b	0,0013	
Taux de réponse globale^c		
Répondeurs (RCs + RC + TBRP + RP) n (%) [IC à 95 %] ^d	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) ^b	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 préséparée. Date limite de collecte des données : 7 février 2020.
Durée médiane du suivi : 20,7 mois

NA : non atteint.

Figure 3 : Courbes de SSP de Kaplan-Meier dans la population en intention de traiter – étude IKEMA (évaluées par le CEI)



À un suivi médian de 44 mois, l'analyse finale de la SSP a montré une SSP médiane de 35,6 mois (IC à 95 % : 25,8 à 44) pour le groupe Isa-Kd par rapport à 19,2 mois (IC à 95 % : 15,8 à 25,0) 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-examens 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.

À un suivi médian de 56,6 mois, la survie globale médiane n'a pas été atteinte dans le groupe Isa-Kd (IC à 95 % : 52,2-NA) et était de 50,60 mois dans le groupe Kd (IC à 95 % : 38,9-NA) (RR = 0,855; IC à 95 % : 0,6-1,2).

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 m², 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.

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 référence

1. Monographie de Pomalyst® (pomalidomide)¹ (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)². Date d'approbation initiale : 27 janvier 2021.
4. Monographie de produit de Velcade® (bortézomib pour injection)³. Date de révision : 7 février 2022
5. Monographie de produit du lénalidomide

¹ Pomalyst® est une marque déposée de Celgene Corporation.

² Kyprolis est une marque déposée d'Onyx Pharmaceuticals, Inc.

³ Velcade® est une marque déposée de Janssen, Inc.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **SARCLISA**®

Isatuximab pour injection

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **Sarclisa**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **Sarclisa**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert **Sarclisa** :

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 utilisé en association avec deux autres médicaments chez les patients qui ont déjà reçu des traitements pour traiter le myélome multiple :

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

Sarclisa est utilisé en association avec trois autres médicaments chez les patients ayant récemment reçu un diagnostic de myélome multiple :

- le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone.

Comment fonctionne **Sarclisa** :

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.

Les ingrédients de **Sarclisa** sont :

Ingrédient médicamenteux : isatuximab

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

Sarclisa se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

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).

N'utilisez pas Sarclisa dans les cas suivants :

- 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 d'utiliser Sarclisa, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de 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 :

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. Sarclisa peut fausser les résultats de cette analyse sanguine. 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

Sarclisa ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, sauf dans le cadre d'un essai clinique.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

De la fatigue et des étourdissements ont été rapportés pendant l'emploi de Sarclisa. 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 sont 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 : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

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 utiliser 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

Lorsque Sarclisa est utilisé en association avec trois autres médicaments, le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, les cycles de traitement durent 42 jours (6 semaines) à partir des cycles 1 à 4 et durent 28 jours (4 semaines) à partir du cycle 5.

- Cycle 1 : perfusion de Sarclisa les jours 1, 8, 15, 22 et 29,
- Du cycle 2 au cycle 4 : perfusion de Sarclisa toutes les 2 semaines, les jours 1, 15 et 29,
- Du cycle 5 au cycle 17 : perfusion de Sarclisa toutes les 2 semaines, les jours 1 et 15,
- Cycle 18 et suivants : perfusion de Sarclisa toutes les 4 semaines, le jour 1.

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

Surdose :

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.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de 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
- Covid-19
- Opacification de votre œil (cataracte)

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT (1 personne sur 10)			
Cataracte		✓	
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"> les plaquettes (thrombopénie; symptômes possibles : saignements ou tendance inhabituelle à avoir des bleus) les globules blancs (neutropénie ou lymphopénie) les globules rouges (anémie; symptômes possibles : fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement) 		✓	
Infection des poumons, comme la pneumonie, la bronchite et les infections des voies respiratoires inférieures 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).		✓	
Deuxième cancer primitif		✓	
Essoufflement		✓	
FRÉQUENT (moins de 1 personne sur 10, mais plus de 1 personne sur 100)			
Infection virale herpétique 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. 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.	✓		

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Battements de cœur rapides ou irréguliers Les symptômes peuvent comprendre : accélération du rythme cardiaque, rythme cardiaque irrégulier, étourdissements, essoufflement et douleur à la poitrine.		✓	
Autres cancers, principalement des cancers de la peau (p. ex., carcinomes épidermoïdes) avec quelques nouvelles tumeurs solides et cancers du sang. Les cancers de la peau peuvent apparaître sous forme de bosses rouges et fermes ou encore de lésions aplaties présentant des plaques rugueuses et squameuses (écailleuse) sur la peau, les lèvres ou l'intérieur de la bouche.		✓	
Embolie pulmonaire Les symptômes peuvent comprendre : essoufflement soudain, vive douleur à la poitrine, toux, accélération du rythme cardiaque, transpiration, anxiété et évanouissement.			✓
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.		✓	
PEU FRÉQUENT (moins de 1 personne sur 100, mais plus de 1 personne sur 1 000)			
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			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
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 à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

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 plus sur Sarclisa :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du sanofi-aventis Canada <https://www.sanofi.com/fr/canada/>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 265-7927.

Le présent feuillet été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Date d'approbation : 2025-04-17

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