

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SARCLISA 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 20 mg d'isatuximab.

Chaque flacon contient 100 mg d'isatuximab dans 5 ml de solution à diluer (100 mg/5ml).

Chaque flacon contient 500 mg d'isatuximab dans 25 ml de solution à diluer (500 mg/25 ml).

L'isatuximab est un anticorps monoclonal (AcM) de type immunoglobuline G1(IgG1) produit dans une lignée de cellules de mammifères (ovaire de hamster chinois, [Chinese Hamster Ovary] CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution incolore à légèrement jaune, pratiquement exempte de particules visibles.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

SARCLISA est indiqué :

- en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

- en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

SARCLISA doit être administré par un professionnel de santé, dans un environnement où des dispositifs de réanimation sont disponibles.

Prémédication

Une prémédication doit être mise en place avant la perfusion de SARCLISA avec les médicaments suivants afin de réduire le risque et la gravité des réactions liées à la perfusion :

- Dexaméthasone 40 mg par voie orale ou intraveineuse (ou 20 mg par voie orale ou intraveineuse pour les patients \geq 75 ans) lors de l'administration en association avec isatuximab et pomalidomide,

Dexaméthasone 20 mg (par voie intraveineuse les jours de perfusion d'isatuximab et/ou de carfilzomib, et par voie orale les autres jours) lors de l'administration en association avec isatuximab et carfilzomib.

- Paracétamol 650 mg à 1000 mg par voie orale (ou équivalent).
- Diphénhydramine 25 mg à 50 mg par voie intraveineuse ou orale (ou équivalent [par ex. cétirizine, prométhazine, dexchlorphéniramine]). La voie intraveineuse est privilégiée, au moins en ce qui concerne les 4 premières perfusions.

La dose de dexaméthasone évoquée ci-dessus (par voie orale ou intraveineuse) correspond à la dose totale devant être administrée en une seule fois avant la perfusion dans le cadre de la prémédication et du schéma thérapeutique principal, avant l'administration d'isatuximab et de pomalidomide et avant l'administration d'isatuximab et de carfilzomib.

Les médicaments de prémédication recommandés doivent être administrés 15 à 60 minutes avant de démarrer la perfusion de SARCLISA. Les besoins en matière de prémédication pourront être reconsidérés pour les patients qui ne présentent pas de réaction à la perfusion lors des 4 premières administrations de SARCLISA.

Gestion de la neutropénie

L'utilisation de facteurs stimulant les colonies (par ex. G-CSF) doit être envisagée pour diminuer le risque de neutropénie. En cas de présence d'une neutropénie de grade 4, l'administration de SARCLISA doit être reportée jusqu'à ce que la numération des neutrophiles revienne à un taux d'au moins $1,0 \times 10^9/l$. (voir rubrique 4.4).

Prévention de l'infection

Une prophylaxie antibactérienne et antivirale (par exemple, prophylaxie de l'herpès zoster) peut être envisagée pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose recommandée de SARCLISA est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (Isa-Pd) ou en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (Isa-Kd), conformément au calendrier d'administration présenté dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Schéma posologique de SARCLISA en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone ou en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone

Cycles	Schéma posologique
Cycle 1	Jours 1, 8, 15 et 22 (hebdomadaire)
Cycle 2 et suivants	Jours 1 et 15 (toutes les 2 semaines)

Chaque cycle de traitement correspond à une période de 28 jours. Le traitement est renouvelé jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Pour les autres médicaments qui sont administrés avec SARCLISA, voir la rubrique 5.1 et le résumé des caractéristiques des produits correspondants en vigueur.

Le calendrier d'administration doit être respecté scrupuleusement. En cas d'oubli d'une dose prévue de SARCLISA, administrer la dose dès que possible et ajuster le schéma thérapeutique en conséquence, afin de maintenir l'intervalle de traitement.

Ajustements de la posologie

Aucune diminution de dose de SARCLISA n'est recommandée.

Des ajustements au niveau de l'administration doivent être effectués si les patients présentent des réactions liées à la perfusion (voir « Mode d'administration » ci-dessous).

En ce qui concerne les autres médicaments administrés avec SARCLISA, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant en vigueur.

Populations particulières

Personnes âgées

D'après l'analyse de pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les personnes âgées.

Patients avec une insuffisance rénale

D'après l'analyse pharmacocinétique de population et de sécurité clinique, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (voir rubrique 5.2).

Patients avec une insuffisance hépatique

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Les données disponibles sont limitées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée et sévère (voir rubrique 5.2), mais aucune donnée probante ne tend à suggérer qu'un ajustement de la posologie est requis chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de SARCLISA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

SARCLISA est destiné à un usage intraveineux. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Débits de perfusion

Après la dilution, la perfusion de SARCLISA doit être administrée par voie intraveineuse aux débits présentés dans le tableau 2 (voir rubrique 5.1). L'augmentation progressive du débit de perfusion ne peut être envisagée qu'en absence de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.8).

Tableau 2 : Débits de perfusion lors de l'administration de SARCLISA

	Volume de dilution	Débit initial	Absence de réaction à la perfusion	Augmentation du débit	Débit maximum
Première perfusion	250 ml	25 ml/heure	Pendant 60 minutes	25 ml/heure toutes les 30 minutes	150 ml/heure
Deuxième perfusion	250 ml	50 ml/heure	Pendant 30 minutes	50 ml/heure pendant 30 minutes, puis augmentation de 100 ml/heure	200 ml/heure
Perfusions suivantes	250 ml	200 ml/heure	—	—	200 ml/heure

Des ajustements d'administration doivent être effectués si les patients présentent des réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4).

- Chez les patients ayant besoin d'un ajustement (réactions liées à la perfusion modérées, de grade 2), une interruption temporaire de la perfusion doit être envisagée et un traitement symptomatique supplémentaire peut être administré. Après amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 (réactions légères), la perfusion de SARCLISA pourra être reprise à la moitié du débit initial sous surveillance étroite et avec des soins de support si nécessaire. Si les symptômes ne

réapparaissent pas après 30 minutes, le débit de perfusion pourra être augmenté jusqu'au débit initial, puis augmenté progressivement comme indiqué dans le tableau 2.

- Si les symptômes ne disparaissent pas rapidement ou ne s'améliorent pas à un grade ≤ 1 après l'interruption de la perfusion de SARCLISA, s'ils persistent ou s'aggravent malgré un traitement adapté, nécessitent une hospitalisation ou menacent le pronostic vital, le traitement par SARCLISA doit être définitivement arrêté et un traitement de support supplémentaire doit être administré si nécessaire.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tracabilité

Afin d'améliorer la tracabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées à la perfusion (RLP)

Des réactions liées à la perfusion, pour la plupart légères ou modérées, ont été observées chez 38,2 % des patients traités par SARCLISA dans l'étude ICARIA-MM et chez 45,8 % des patients traités par Isa-Kd dans l'étude IKEMA (voir rubrique 4.8). Dans l'étude ICARIA-MM, toutes les réactions liées à la perfusion sont apparues au cours de la première perfusion de SARCLISA, et se sont résolues le jour-même pour 98 % des perfusions. Les symptômes les plus fréquents de RLP comprenaient dyspnée, toux, frissons et nausées. Les signes et symptômes sévères les plus fréquents incluaient hypertension, dyspnée et bronchospasme. Dans l'étude IKEMA, les réactions liées à la perfusion sont apparues le jour de la perfusion pour 99,2 % des épisodes. Chez les patients traités par Isa-Kd, 94,4 % de ceux ayant présenté une RLP l'ont présentée au cours du premier cycle de traitement. Toutes les réactions liées à la perfusion se sont résolues. Les symptômes les plus fréquents de réaction liée à la perfusion comprenaient toux, dyspnée, congestion nasale, vomissements et nausées. Les signes et les symptômes sévères les plus fréquents incluaient hypertension et dyspnée (voir rubrique 4.8).

Cependant, des réactions graves liées à la perfusion incluant des réactions anaphylactiques sévères ont également été rapportées après l'administration de SARCLISA.

Pour diminuer les risques et la gravité des réactions liées à la perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par paracétamol, diphénhydramine ou équivalent avant la perfusion de SARCLISA ; la dexaméthasone doit être utilisée à la fois en tant que prémédication et comme traitement anti-myélome (voir rubrique 4.2). Les signes vitaux doivent être fréquemment surveillés pendant toute la durée de la perfusion de SARCLISA. Lorsque nécessaire, interrompre la perfusion de SARCLISA et apporter des mesures médicales et de soutien adaptées (voir rubrique 4.2). En cas de non-amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 après l'interruption de la perfusion de SARCLISA, de persistance ou d'aggravation malgré l'utilisation de médicaments adaptés, de nécessité d'hospitalisation ou de menace du pronostic vital, arrêter le traitement par SARCLISA de manière définitive et mettre en place une prise en charge adaptée.

Neutropénie

Chez les patients traités par Isa-Pd, des cas de neutropénie ont été signalés comme des anomalies biologiques chez 96,1 % des patients et comme des effets indésirables ⁽¹⁾ chez 46,7 % des patients, avec des cas de neutropénie de grade 3-4 signalés comme des anomalies biologiques chez 84,9 % des patients et comme des effets indésirables chez 45,4 % des patients. Des complications neutropéniques ont été observées chez 30,3 % des patients, dont 11,8 % de neutropénies fébriles et 25,0 % d'infections neutropéniques. Chez les patients traités par Isa-Kd, des cas de neutropénie ont été signalés comme des anomalies biologiques chez 54,8 % des patients et comme des effets indésirables ⁽¹⁾ chez 4,5 % des patients, avec des cas de neutropénie de grade 3-4 signalés comme des anomalies biologiques chez 19,2 % des patients (dont 17,5 % de grade 3 et 1,7 % de grade 4) et comme des effets indésirables chez 4,0 % des patients. Des complications neutropéniques ont été observées chez 2,8 %

des patients, dont 1,1 % de neutropénies fébriles et 1,7 % d'infections neutropéniques (voir rubrique 4.8).

La numération formule sanguine doit être surveillée périodiquement pendant le traitement. Les patients atteints de neutropénie doivent faire l'objet d'une surveillance de tout signe d'infection. Aucune diminution de la dose de SARCLISA n'est recommandée. Il convient d'envisager des reports de doses de SARCLISA et l'utilisation de facteurs de croissance (par ex., G-CSF) pour diminuer le risque de neutropénie (voir rubrique 4.2).

- ⁽¹⁾ Les valeurs hématologiques de laboratoire étaient enregistrées comme effets indésirables seulement si elles conduisaient à un arrêt de traitement et/ou une modification de la dose et/ou remplissaient un critère de gravité.

Infection

Une incidence plus élevée d'infections, y compris des infections de grade ≥ 3 , principalement des pneumonies, des infections des voies aériennes supérieures et des bronchites, a été observée avec SARCLISA (voir rubrique 4.8). Les patients recevant SARCLISA doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'infection et un traitement standard approprié doit être instauré.

Une prophylaxie antibactérienne et antivirale (par exemple, prophylaxie de l'herpès zoster) peut être envisagée pendant le traitement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Cancers secondaires

Dans l'étude ICARIA-MM, des cancers secondaires ont été rapportés à une durée médiane de suivi de 52,44 mois chez 10 patients (6,6 %) traités par Isa-Pd et chez 3 patients (2 %) traités par Pd. Les cancers secondaires étaient des cancers de la peau chez 6 patients traités par Isa-Pd et chez 3 patients traités par Pd, des tumeurs solides autres que le cancer de la peau chez 3 patients traités par Isa-Pd (un patient avait également un cancer de la peau) et un cancer hématologique (syndrome myélodysplasique) chez 1 patient traité par Isa-Pd (voir rubrique 4.8). Les patients ont poursuivi le traitement après résection du nouveau cancer, à l'exception de deux patients traités par Isa-Pd. Un patient a développé un mélanome métastatique et l'autre un syndromemyélodysplasique. Le bénéfice global d'Isa-Pd reste favorable (voir rubrique 5.1). Dans l'étude en cours IKEMA, à une durée médiane de suivi de 20,73 mois, des cancers secondaires ont été rapportés chez 13 patients (7,3 %) traités par Isa-Kd et chez 6 patients (4,9 %) traités par Kd. Les cancers secondaires étaient des cancers de la peau chez 9 patients (5,1 %) traités par Isa-Kd et chez 3 patients (2,5 %) traités par Kd, et étaient des tumeurs solides autres que le cancer de la peau chez 5 patients (2,8 %) traités par Isa-Kd et chez 4 patients (3,3 %) traités par Kd. Un patient (0,6 %) du groupe Isa-Kd et un patient (0,8 %) du groupe Kd présentaient à la fois un cancer de la peau et des tumeurs solides autres que le cancer de la peau (voir rubrique 4.8). Les patients atteints d'un cancer de la peau ont poursuivi le traitement après résection du cancer de la peau. Des tumeurs solides autres que le cancer de la peau ont été diagnostiquées dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement chez 3 patients (1,7 %) traités par Isa-Kd et chez 2 patients (1,6 %) traités par Kd. L'incidence globale des cancers secondaires chez tous les patients exposés au SARCLISA est de 4,1 %. Les médecins doivent soigneusement évaluer les patients avant et pendant le traitement conformément aux directives de l'IMWG (International Myeloma Working Group) pour la survenue d'un cancer secondaire et initier le traitement indiqué.

Syndrome de lyse tumorale

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

Interférence avec les tests sérologiques (test indirect à l'antiglobuline)

SARCLISA se lie au CD38 sur les globules rouges (GR) et peut entraîner un faux positif au test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect). Afin d'éviter d'éventuels problèmes avec la transfusion de GR, chez les patients traités par SARCLISA, le groupe sanguin doit être déterminé et des tests de dépistage effectués avant la première perfusion. Le phénotypage peut être envisagé avant de commencer le traitement par SARCLISA selon la pratique locale. Si le traitement par SARCLISA a déjà commencé, le centre de transfusion sanguine doit être informé. Les patients doivent être surveillés pour prévenir le risque théorique d'hémolyse. Si une transfusion d'urgence est nécessaire, des

concentrés de globules rouges ABO/RhD compatibles, sans épreuve directe de compatibilité, peuvent être administrés, conformément aux pratiques locales des établissements de transfusion sanguine (voir rubrique 4.5). Il n'existe actuellement aucune information disponible concernant la durée de l'interférence avec le test indirect de Coombs après la dernière perfusion de SARCLISA. Selon les données relatives à la demi-vie d'isatuximab, il est anticipé qu'un test indirect de Coombs positif médié par isatuximab puisse persister environ 6 mois après la dernière perfusion.

Interférence avec la détermination de la réponse complète

L'isatuximab est un anticorps monoclonal IgG kappa qui peut être détecté sur l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) et de l'immunofixation (IFE) utilisées pour la surveillance clinique de la protéine M endogène (voir rubrique 4.5). Cette interférence peut avoir un impact sur l'exactitude de la détermination de la réponse complète chez certains patients ayant un myélome à IgG kappa. Vingt-deux patients dans le bras Isa-Pd qui remplissaient les critères de Très Bonne Réponse Partielle (TBRP) avec seulement une immunofixation positive résiduelle ont été soumis à un test d'interférence. Les échantillons de sérum provenant de ces patients ont été testés par spectrométrie de masse pour séparer le signal d'isatuximab du signal de la protéine M du myélome. Dans le bras Isa-Kd, sur les 27 patients identifiés comme présentant une interférence potentielle et testés par spectrométrie de masse au niveau de sensibilité du test d'immunofixation (25 mg/dl), 15 patients présentant une réponse non complète (non-RC) selon le comité de réponse indépendant (Independent Review Committee, IRC) n'ont montré aucune protéine M du myélome résiduelle détectable. Parmi ces 15 patients, 11 patients présentaient un taux de plasmocytes < 5 % dans la moelle osseuse. Cela indique que 11 patients supplémentaires sur les 179 patients du bras Isa-Kd (6,1 %) pourraient présenter une RC comme meilleure réponse, entraînant un taux de RC potentiel de 45,8 % (voir rubrique 4.5).

Personnes âgées

Les données sont limitées chez les personnes âgées de ≥ 85 ans (voir rubrique 4.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'isatuximab n'a aucun impact sur la pharmacocinétique du pomalidomide ou du carfilzomib, ou vice versa.

Interférence avec les analyses sérologiques

Comme la protéine CD38 s'exprime à la surface des globules rouges, isatuximab, un anticorps anti-CD38, peut interférer avec les tests sérologiques des centres de transfusion sanguine en induisant potentiellement des résultats faux positifs aux tests indirects à l'antiglobuline (tests de Coombs indirect), aux tests de détection d'anticorps (dépistage), aux panels d'identification des anticorps et aux tests anti « immunoglobuline-humaine » (AGH) chez les patients traités par isatuximab (voir rubrique 4.4).

Les méthodes d'atténuation de l'interférence comprennent le traitement des panels de globules rouges par du dithiothréitol (DTT) pour perturber la liaison avec isatuximab ou toutes autres méthodes validées localement. Le système de groupe sanguin Kell étant également sensible au traitement par DTT, des unités Kell négatives doivent être fournies après avoir exclu ou identifié la présence d'allo-anticorps en utilisant des GR traités par DTT.

Interférence avec les tests d'électrophorèse de protéine sérique et d'immunofixation

L'isatuximab peut être détecté sur les tests d'électrophorèse de protéines sériques (EPS) et d'immunofixation (IFE) utilisés pour surveiller l'immunoglobuline monoclonale du myélome (la protéine M), et pourrait interférer avec une classification exacte de la réponse basée selon les critères de l'« International Myeloma Working Group » (IMWG) (voir rubrique 4.4). Chez les patients présentant une très bonne réponse partielle persistante, lorsqu'une interférence avec isatuximab est suspectée, considérer le recours à une méthode validée de dosage d'IFE spécifique à l'isatuximab pour distinguer l'isatuximab de toute protéine M endogène présente dans le sérum du patient, afin de faciliter la détermination d'une réponse complète.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer traitées par isatuximab doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 5 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation d'isatuximab chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction animale n'a été menée avec isatuximab. Les anticorps monoclonaux IgG1 sont connus pour traverser le placenta après le premier trimestre de grossesse. L'utilisation d'isatuximab chez la femme enceinte n'est pas recommandée.

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible concernant l'excrétion d'isatuximab dans le lait maternel. Les IgG humaines sont connues pour être excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours suivant la naissance et leurs taux diminuent jusqu'à de faibles concentrations peu après ; cependant, le risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu pendant cette courte période juste après la naissance. Pendant cette période spécifique, il convient de décider si l'allaitement doit être interrompu ou si le traitement par isatuximab doit être arrêté en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme. Par la suite, isatuximab peut être utilisé pendant l'allaitement si cela est cliniquement nécessaire.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée chez l'homme ni chez l'animal pour déterminer les effets potentiels d'isatuximab sur la fertilité chez l'homme et la femme (voir rubrique 5.3).

Pour les autres médicaments administrés avec SARCLISA, veuillez consulter le résumé actuel des caractéristiques du produit correspondant.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

SARCLISA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans l'étude ICARIA-MM, les effets indésirables les plus fréquents (chez ≥ 20 % des patients) sont la neutropénie (46,7 %), les réactions liées à la perfusion (38,2 %), la pneumonie (30,9 %), l'infection des voies aériennes supérieures (28,3 %), la diarrhée (25,7 %) et la bronchite (23,7 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 61,8 % des patients recevant Isa-Pd. Les effets indésirables graves les plus fréquents sont la pneumonie (25,7 %) et la neutropénie fébrile (6,6 %). Un arrêt définitif du traitement en raison d'effets indésirables a été rapporté chez 7,2 % des patients traités par Isa-Pd. Des effets indésirables d'issue fatale au cours du traitement ont été rapportés chez 7,9 % des patients traités par Isa-Pd (ceux survenus chez plus de 1 % des patients étaient la pneumonie, survenue chez 1,3 % des patients, et d'autres infections, survenues chez 2,0 % des patients).

Dans l'étude IKEMA, les effets indésirables les plus fréquents (chez ≥ 20 % des patients) sont les réactions liées à la perfusion (45,8 %), l'hypertension (36,7 %), la diarrhée (36,2 %), l'infection des voies aériennes supérieures (36,2 %), la pneumonie (28,8 %), la fatigue (28,2 %), la dyspnée (27,7 %), l'insomnie (23,7 %), la bronchite (22,6 %) et la douleur dorsale (22,0 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 59,3 % des patients recevant Isa-Kd. L'effet indésirable grave le plus fréquent est la pneumonie (21,5 %). Un arrêt définitif du traitement en raison d'effets indésirables a été rapporté chez 8,5 % des patients traités par Isa-Kd. Des effets indésirables à d'issue fatale au cours du traitement ont été rapportés chez 3,4 % des patients traités par Isa-Kd (ceux survenus chez plus de 1 % des patients étaient la pneumonie et l'insuffisance cardiaque, toutes deux survenues chez 1,1 % des patients).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables ont été décrits à l'aide des Critères Communs de Toxicité du NCI, des termes du COSTART et de MedDRA. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables ont été rapportés chez les 152 patients ayant reçu Isa-Pd avec une durée médiane d'exposition de 41 semaines dans l'étude ICARIA-MM (voir rubrique 5.1).

Tableau 3^a – Effets indésirables rapportés chez des patients présentant un myélome multiple traités par isatuximab en association avec du pomalidomide et de la dexaméthasone (ICARIA-MM)^b

Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel	Effets indésirables	Fréquence	Incidence (%) (N=152)	
			Tous grades	Grade ≥ 3
Infections et infestations	Pneumonie ^{c d}	Très fréquent	47 (30.9)	40 (26.3)
	Infection des voies aériennes supérieures*	Très fréquent	43 (28.3)	5 (3.3)
	Bronchite*	Très fréquent	36 (23.7)	5 (3.3)
	Herpès zoster	Fréquent	7 (4,6)	1 (0,7)
Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes)^e	Cancer de la peau	Fréquent	6 (3,9)	4 (2,6)
	Tumeur solide (autre que le cancer de la peau)	Fréquent	3 (2,0)	2 (1,3)
	Cancer hématologique	Peu fréquent	1 (0,7)	1 (0,7)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^f	Très fréquent	71 (46.7)	70 (46.1)
	Neutropénie fébrile	Très fréquent	18 (11.8)	18 (11.8)
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique ^g	Peu fréquent	5 (0.3)	5 (0.3)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit*	Fréquent	15 (9.9)	2 (1.3)
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire	Fréquent	7 (4.6)	3 (2.0)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée*	Très fréquent	23 (15.1)	6 (3.9)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée*	Très fréquent	39 (25.7)	3 (2.0)
	Nausées*	Très fréquent	23 (15.1)	0
	Vomissements*	Très fréquent	18 (11.8)	2 (1.3)
Investigations	Perte de poids*	Fréquent	10 (6.6)	0
Lésion, intoxication et complications d'intervention	Réaction à la perfusion ^d	Très fréquent	58 (38.2)	4 (2.6)

^a Seuls les événements indésirables survenus sous traitement (TEAE) sont reportés dans le tableau 3. Les valeurs hématologiques de laboratoire sont reportées dans le tableau 5.

^b Date de clôture des données : 11-Oct-2018. Durée médiane de suivi = 11,60 mois.

^c Le terme pneumonie est un regroupement des termes suivants : pneumonie atypique, aspergillose broncho-pulmonaire, pneumonie, pneumonie à *Haemophilus*, pneumonie à *Influenza*, pneumonie à pneumocoque, pneumonie à streptocoque, pneumonie virale, pneumonie bactérienne, infection à *Haemophilus*, infection pulmonaire, pneumonie fongique, et pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*.

^d Voir « Description de certains effets indésirables »

^e Date de clôture des données : 14-Mar-2022. Durée médiane de suivi = 52,44 mois. Sur la base des cancers secondaires rapportés pendant la période de traitement et la période post-traitement.

^f Les valeurs hématologiques de laboratoire étaient enregistrées comme TEAE seulement si elles conduisaient à un arrêt de traitement ou une modification de la dose et/ou remplissaient un critère de gravité.

^g Basé sur les essais cliniques dans le myélome multiple

* pas de grade 4

Les effets indésirables ont été rapportés chez les 177 patients ayant reçu Isa-Kd avec une durée médiane d'exposition de 80,0 semaines dans l'étude IKEMA (voir rubrique 5.1).

Tableau 4^a : Effets indésirables rapportés chez des patients présentant un myélome multiple traités par isatuximab en association avec du carfilzomib et de la dexaméthasone (Étude IKEMA)

Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel	Effets indésirables	Fréquence	Incidence (%) (N = 177)	
			Tous grades	Grade ≥ 3
Infections et infestations	Pneumonie ^{b c}	Très fréquent	28,8 %	20,9 %
	Infection des voies aériennes supérieures*	Très fréquent	36,2 %	3,4 %
	Bronchite*	Très fréquent	22,6 %	2,3 %
	Herpès zoster	Fréquent	2,3 %	0,6 %
Affections vasculaires	Hypertension*	Très fréquent	36,7 %	20,3 %
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Cancers de la peau*	Fréquent	5,1 %	0,6%
	Tumeurs solides autres que le cancer de la peau	Fréquent	3.4%	1,7 %

Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^d	Fréquent	4,5%	4,0%
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique ^e	Peu fréquent	5 (0,3 %)	5 (0,3 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée*	Très fréquent	27,7 %	5,1 %
	Toux*	Très fréquent	19,8 %	0 %
Affections gastro-intestinales	Diarrhée*	Très fréquent	36,2 %	2,8%
	Vomissements*	Très fréquent	15,3 %	1,1 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue*	Très fréquent	28,2 %	3,4 %
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction à la perfusion ^{c*}	Très fréquent	45,8 %	0,6%

^a Seuls les TEAE sont reportés dans le tableau 4. Les valeurs hématologiques de laboratoire sont reportées dans le tableau 6.

^b Le terme pneumonie est un regroupement des termes suivants : pneumonie atypique, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie grippale, pneumonie à légionelles, pneumonie streptococcique, pneumonie virale et sepsis pulmonaire.

^c Voir « Description de certains effets indésirables »

^d Les valeurs hématologiques de laboratoire étaient enregistrées comme TEAE seulement si elles conduisaient à un arrêt de traitement ou une modification de la dose ou remplissaient un critère de gravité.

^e Basé sur les essais cliniques dans le myélome multiple

* Pas de grade 4 ou 5.

Description de certains effets indésirables

Réactions liées à la perfusion

Dans l'étude ICARIA-MM, des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 58 patients (38,2 %) traités par SARCLISA. Tous les patients ayant présenté des réactions liées à la perfusion les ont présentés pendant la première perfusion de SARCLISA, avec 3 patients (2,0 %) ayant également présenté des réactions liées à la perfusion lors de leur deuxième perfusion, et 2 patients (1,3 %) lors de leur quatrième perfusion. Des réactions liées à la perfusion de grade 1 ont été rapportées chez 3,9 % des patients, de grade 2 chez 31,6 %, de grade 3 chez 1,3 %, et de grade 4 chez 1,3 % des patients. Toutes les réactions liées à la perfusion étaient réversibles et ont été résolues le jour même dans 98 % des épisodes. Les signes et symptômes des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4 incluaient la dyspnée, l'hypertension et les bronchospasmes.

L'incidence des interruptions de la perfusion dues à des réactions liées aux perfusions était de 28,9 %. Le délai médian jusqu'à l'interruption de la perfusion était de 55 minutes.

Des interruptions du traitement dues à une réaction à la perfusion ont été rapportées chez 2,6 % des patients dans le bras de traitement par Isa-Pd.

Dans l'étude IKEMA, des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 81 patients (45,8 %) traités par Isa-Kd. Des réactions liées à la perfusion de grade 1 ont été rapportées chez 13,6 % des patients, de grade 2 chez 31,6 % et de grade 3 chez 0,6 % des patients traités par Isa-Kd. Toutes les réactions liées à la perfusion étaient réversibles ; elles ont été résolues le jour-même pour 73,8 % des épisodes chez les patients du bras Isa-Kd et en plus de 2 jours pour 2,5 % des épisodes chez les patients du bras Isa-Kd. Les signes et symptômes des réactions liées à la perfusion de grade 3 incluaient la dyspnée et l'hypertension. L'incidence des interruptions de la perfusion d'isatuximab

dues à des réactions liées à la perfusion était de 29,9 %. Le délai médian jusqu'à l'interruption de la perfusion d'isatuximab était de 63 minutes. L'isatuximab a été arrêté chez 0,6 % des patients en raison de réactions liées à la perfusion (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Infections

Dans l'étude ICARIA-MM, l'incidence des infections de grade 3 ou plus était de 42,8 %. La pneumonie était l'infection sévère la plus fréquemment rapportée avec un grade 3 signalé chez 21,7 % des patients dans le groupe Isa-Pd comparé à 16,1 % dans le groupe Pd, et un grade 4 chez 3,3 % des patients dans le groupe Isa-Pd comparé à 2,7 % dans le groupe Pd. Des interruptions du traitement dues à une infection ont été rapportées chez 2,6 % des patients dans le groupe Isa-Pd comparé à 5,4 % dans le groupe Pd. Des infections d'issues fatales ont été rapportées chez 3,3 % des patients dans le groupe Isa-Pd et 4,0 % dans le groupe Pd. Dans l'étude IKEMA, l'incidence des infections de grade 3 ou plus était de 38,4 %. La pneumonie était l'infection sévère la plus fréquemment rapportée avec un grade 3 signalé chez 15,8 % des patients dans le groupe Isa-Kd comparé à 10,7 % dans le groupe Kd, et un grade 4 chez 3,4 % des patients dans le groupe Isa-Kd comparé à 2,5 % dans le groupe Kd. Le traitement a été interrompu en raison d'une infection chez 2,8 % des patients dans le groupe Isa-Kd comparé à 4,9 % dans le groupe Kd. Des infections d'issues fatales ont été rapportées chez 2,3 % des patients dans le groupe Isa-Kd et 0,8 % dans le groupe Kd (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques sur le myélome multiple en rechute et réfractaire, l'herpès zoster a été signalé chez 2,0 % des patients. Dans l'étude ICARIA-MM, l'incidence de l'herpès zoster était de 4,6 % dans le groupe Isa-Pd contre 0,7 % dans le groupe Pd ; dans l'étude IKEMA, l'incidence était de 2,3 % dans le groupe Isa-Kd contre 1,6 % dans le groupe Kd.

Insuffisance cardiaque

Dans l'étude IKEMA, une insuffisance cardiaque (comprenant insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque chronique, insuffisance ventriculaire gauche et œdème pulmonaire) a été rapportée chez 7,3 % des patients dans le groupe Isa-Kd (4,0 % de grade \geq 3) et chez 6,6 % des patients dans le groupe Kd (4,1 % de grade \geq 3). Une insuffisance cardiaque grave a été observée chez 4,0 % des patients dans le groupe Isa-Kd et chez 3,3 % des patients dans le groupe Kd. Une insuffisance cardiaque d'issue fatale sous traitement a été rapportée chez 1,1% des patients du groupe Isa-Kd, et aucune n'a été rapportée dans le groupe Kd (voir les informations de prescription actuelles pour le carfilzomib).

Valeurs hématologiques de laboratoire

Tableau 5 : Anomalies hématologiques chez les patients recevant isatuximab en association avec pomalidomide et dexaméthasone versus pomalidomide et dexaméthasone (ICARIA-MM)

Paramètre biologique	SARCLISA + Pomalidomide + dexaméthasone n (%) (N = 152)			Pomalidomide + dexaméthasone n (%) (N = 147)		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Anémie	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropénie	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Lymphopénie	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Thrombopénie	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Le dénominateur utilisé pour le calcul du pourcentage est le nombre de patients ayant été évalués au moins 1 fois (examen biologique) pendant la période d'observation considérée.

Tableau 6 : Anomalies hématologiques chez les patients recevant isatuximab en association avec carfilzomib et dexaméthasone versus carfilzomib et dexaméthasone (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 %
Neutropénie	54,8 %	17,5 %	1,7 %	43,4 %	6,6 %	0,8 %
Lymphopénie	94,4 %	52,0 %	16,9 %	95,1 %	43,4 %	13,9 %
Thrombopénie	94,4 %	18,6 %	11,3 %	87,7 %	15,6%	8,2 %

Le dénominateur utilisé pour le calcul du pourcentage est le nombre de patients ayant été évalués au moins 1 fois (examen biologique) pendant la période d'observation considérée.

Immunogénicité

Dans 9 études cliniques sur le myélome multiple (MM) avec des traitements par isatuximab en monothérapie et en association, y compris ICARIA-MM et IKEMA (n = 1018), l'incidence du développement d'anticorps anti-médicament (AAM) après introduction du traitement était de 1,9 %. Aucun effet des AAM n'a été observé sur la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi ou l'efficacité d'isatuximab.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Il n'y a eu aucun cas de surdosage d'isatuximab lors des études cliniques. Des doses jusqu'à 20 mg/kg d'isatuximab par voie intraveineuse ont été administrées lors des études cliniques.

Prise en charge

Il n'existe aucun antidote connu spécifique à utiliser en cas de surdosage avec SARCLISA. En cas de surdosage, surveiller les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et prendre toutes les mesures adaptées immédiatement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : L01FC02.

Mécanisme d'action

L'isatuximab est un anticorps monoclonal de type IgG1 qui se lie à un épitope extracellulaire spécifique du récepteur CD38. Le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire fortement exprimée sur les cellules du myélome multiple.

In vitro, isatuximab agit par des mécanismes dépendant du Fc de l'IgG, notamment la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC), la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) et la cytotoxicité dépendante des compléments (CDC). De plus, isatuximab peut aussi déclencher la mort des cellules tumorales par l'induction de l'apoptose via un mécanisme indépendant du Fc.

In vitro, isatuximab bloque l'activité enzymatique du CD38 qui catalyse la synthèse et l'hydrolyse de l'ADP-ribose cyclique (ADPRc), un agent mobilisant le calcium. L'isatuximab inhibe la production d'ADPRc à partir de Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD) extracellulaire dans les cellules du myélome multiple.

In vitro, isatuximab peut activer les cellules NK (Natural killer) en l'absence de cellules tumorales CD38 cibles positives.

In vivo, une diminution de la numération absolue des cellules NK totales CD16+ et CD56+, des lymphocytes B CD19+, des lymphocytes T CD4+ et des TREG (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-) a été observée dans le sang périphérique des patients traités par isatuximab en monothérapie.

Chez les patients atteints de myélome multiple, SARCLISA en monothérapie a induit une expansion clonale du répertoire des récepteurs des lymphocytes T, indiquant une réponse immunitaire adaptative.

L'association *in vitro* d'isatuximab et de pomalidomide améliore, par rapport à isatuximab seul, la lyse des cellules myélomateuses exprimant le CD38 par le biais de cellules effectrices (ADCC) et par la destruction directe des cellules tumorales. Les expériences *in vivo* chez l'animal utilisant un modèle de xélogreffe de myélome multiple humain chez la souris ont démontré que l'association d'isatuximab et de pomalidomide entraînait une amélioration de l'activité antitumorale par rapport à l'activité d'isatuximab ou du pomalidomide seul.

Efficacité et sécurité cliniques

ICARIA-MM (EFC14335)

L'efficacité et la sécurité d'emploi de SARCLISA en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone ont été évaluées dans l'étude ICARIA-MM (EFC14335), une étude de phase III multicentrique, internationale, randomisée, en ouvert, comparative en groupes parallèles, menée chez des patients atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire. Les patients avaient reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur de protéasome, et présentaient une progression de la maladie sous traitement ou au plus tard 60 jours après la fin du traitement précédent. Les patients atteints d'une maladie réfractaire primaire étaient exclus.

Un total de 307 patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit SARCLISA en association avec du pomalidomide et de la dexaméthasone (Isa-Pd, 154 patients), soit du pomalidomide et de la dexaméthasone (Pd, 153 patients). Le traitement a été administré dans les deux groupes par cycles de 28 jours jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. SARCLISA 10 mg/kg a été administré par perfusion IV chaque semaine au cours du premier cycle puis toutes les deux semaines par la suite. Le pomalidomide 4 mg a été pris par voie orale une fois par jour du jour 1 au jour 21 de chaque cycle de 28 jours. La dexaméthasone (par voie orale/intraveineuse) 40 mg (20 mg pour les patients âgés de ≥ 75 ans) a été administrée les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

Dans l'ensemble, à l'inclusion les caractéristiques démographiques et celles de la maladie étaient similaires entre les deux bras de traitement, avec quelques différences mineures. L'âge médian des patients était de 67 ans (intervalle de 36 à 86 ans) ; 19,9 % des patients étaient âgés de ≥ 75 ans. L'indice de performance ECOG était de 0 chez 35,7 % des patients dans le bras isatuximab et 45,1 % dans le bras comparateur, de 1 chez 53,9 % des patients dans le bras isatuximab et 44,4 % dans le bras comparateur, et de 2 chez 10,4 % des patients dans le bras isatuximab et 10,5 % dans le bras comparateur, 10,4 % des patients dans le bras isatuximab contre 10,5 % dans le bras comparateur ont intégré l'étude avec des antécédents de BPCO ou d'asthme, et 38,6 % contre 33,3 % des patients présentant une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min/1,73 m²) ont été inclus dans le bras isatuximab par rapport au bras comparateur, respectivement. Selon le système de classification international (International Staging System, ISS), le stade de la maladie à l'entrée dans l'étude était de I chez 37,5 % (41,6 % dans le bras isatuximab et 33,3 % dans le bras comparateur), de II chez 35,5 % (34,4 % dans le bras isatuximab et 36,6 % dans le bras comparateur) et de III chez 25,1 % (22,1 % dans le bras isatuximab et 28,1 % dans le bras comparateur) des patients. Dans l'ensemble, 19,5 % des patients (15,6 % dans le bras isatuximab et 23,5 % dans le bras comparateur) présentaient des anomalies des chromosomes à haut risque à l'entrée dans l'étude ; del(17p), t(4;14) et t(14;16) étaient présents chez 12,1 % (9,1 % dans le bras isatuximab et 15,0 % dans le bras comparateur), 8,5 % (7,8 % dans le bras isatuximab et 9,2 % dans le bras comparateur) et 1,6 % (0,6 % dans le bras isatuximab et 2,6 % dans le bras comparateur) des patients, respectivement.

Le nombre médian de lignes antérieures de traitements était de 3 (intervalle de 2 à 11). Tous les patients avaient reçu au préalable un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide, et 56,4 % des patients avaient fait l'objet d'une greffe de cellules souches. La majorité des patients (92,5 %) étaient réfractaires au lénalidomide, 75,9 % à un inhibiteur du protéasome, 72,6 % à un immunomodulateur et à un inhibiteur du protéasome, et 59 % des patients étaient réfractaires au lénalidomide en traitement de dernière ligne.

La durée médiane de traitement était de 41 semaines pour le groupe Isa-Pd et de 24 semaines pour le groupe Pd.

La survie sans progression (SSP) était le critère d'évaluation principal de l'efficacité de l'étude ICARIA-MM. L'amélioration de SSP représentait une diminution de 40,4 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par Isa-Pd.

Les résultats en matière d'efficacité sont présentés dans le Tableau 7 et les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP et la SG sont représentées aux Figures 1 et 2 :

Tableau 7 : Efficacité de SARCLISA en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone par rapport à l'association pomalidomide et dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple (analyse de la population en intention de traiter)

Critère d'évaluation	SARCLISA + pomalidomide + dexaméthasone N = 154	Pomalidomide + dexaméthasone N = 153
Survie sans progression^{a b}		
Médiane (mois) [IC à 95 %]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Hazard Ratio ^c [IC à 95 %]	0,596 [0,436-0,814]	
Valeur p (test logarithmique par rangs stratifié) ^c	0,0010	
Taux de réponse globale^d Répondeurs (RCs+RC+TBRP+RP) n (%) [IC à 95 %] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Odds ratio par rapport au comparateur [IC exact à 95 %]	2,795 [1,715-4,562]	
Valeur p (test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel) ^e	< 0,0001	
Réponse complète stringente (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)
TBRP ou mieux n (%) [IC à 95 %] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Odds ratio par rapport au comparateur [IC exact à 95 %]	5,026 [2,514-10,586]	

Critère d'évaluation	SARCLISA + pomalidomide + dexaméthasone N = 154	Pomalidomide + dexaméthasone N = 153
Valeur p (test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	< 0,0001	
Durée de la réponse ^{f *} Médiane en mois [IC à 95 %] ^g	13,27 [10,612-NA]	11,07 [8,542-NA]

^a Les résultats en matière de SSP ont été évalués par un comité de réponse indépendant (Independent Review Committee, IRC) en fonction des données du laboratoire central pour la protéine M et de l'examen central des clichés radiologiques à l'aide des critères du IMWG.

^b Les patients qui n'ont pas présenté de progression de la maladie ou d'issue fatale avant la date de clôture des données d'analyse ou la date d'instauration d'un autre traitement anti-myélome ultérieur ont été censurés à la date de la dernière évaluation valide de la maladie n'indiquant pas la progression de la maladie avant l'instauration d'un autre traitement anti-myélome (le cas échéant) ou la date de clôture des données d'analyse, selon la première éventualité.

^c Stratifié selon l'âge (< 75 ans contre ≥ 75 ans) et le nombre de lignes antérieures de traitement (2 ou 3 contre > 3) selon la théorie de réponse aux items (IRT)

^d Les RCs, RC, TBRP et RP ont été évaluées par l'IRC selon les critères de réponse IMWG.

^e Estimé en utilisant la méthode de Clopper-Pearson.

^f La durée de réponse a été déterminée pour les patients ayant obtenu une réponse ≥ RP (93 patients dans le bras isatuximab et 54 patients dans le bras comparateur). Estimations de Kaplan-Meier de la durée de la réponse.

^g Les IC pour les estimations de Kaplan-Meier sont calculés avec une transformation bi logarithmique de la fonction de survie et les méthodes de Brookmeyer et Crowley.

* Date de clôture des données : 11 octobre 2018. Durée médiane de suivi = 11,60 mois. Le HR < 1 est en faveur du bras de traitement par Isa-Pd.

NA : non atteint

Chez les patients présentant de hauts risques cytogénétiques (évaluation du laboratoire central), la SSP médiane était de 7,49 (IC à 95 % : 2,628 à NC) dans le groupe Isa-Pd et de 3,745 (IC à 95 % : 2,793 à 7,885) dans le groupe Pd (HR = 0,655 ; IC à 95 % : 0,334 à 1,283). Des améliorations de la SSP ont aussi été observées dans le groupe Isa-Pd chez les patients ≥ 75 ans (HR = 0,479 ; IC à 95 % : 0,242 à 0,946), avec un stade ISS III à l'entrée dans l'étude (HR = 0,635 ; IC à 95 % : 0,363 à 1,110), avec une clairance de la créatinine de référence < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,502 ; IC à 95 % : 0,297 à 0,847), avec > 3 lignes antérieures de traitements (HR = 0,590 ; IC à 95 % : 0,356 à 0,977), chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par lénalidomide (HR = 0,593 ; IC à 95 % : 0,431 à 0,816) ou par inhibiteur du protéasome (HR = 0,578 ; IC à 95 % : 0,405 à 0,824) et chez ceux réfractaires au lénalidomide à leur dernière ligne de traitement avant d'intégrer l'étude (HR = 0,601 ; IC à 95 % : 0,436 à 0,828).

Les données disponibles sont insuffisantes pour conclure sur l'efficacité du régime Isa-Pd chez les patients traités par daratumumab (1 patient dans le bras isatuximab et aucun patient dans le bras comparateur).

Le délai médian jusqu'à la première réponse chez les répondeurs était de 35 jours dans le groupe Isa-Pd contre 58 jours dans le groupe Pd. A une durée médiane de suivi de 52,44 mois, la survie globale médiane finale était de 24,57 mois dans le groupe Isa-Pd et de 17,71 mois dans le groupe Pd (HR=0,776 ; IC à 95 % : 0,594-1,015).

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la SSP – Population ITT – Étude ICARIA-MM (évaluation par l'IRC)

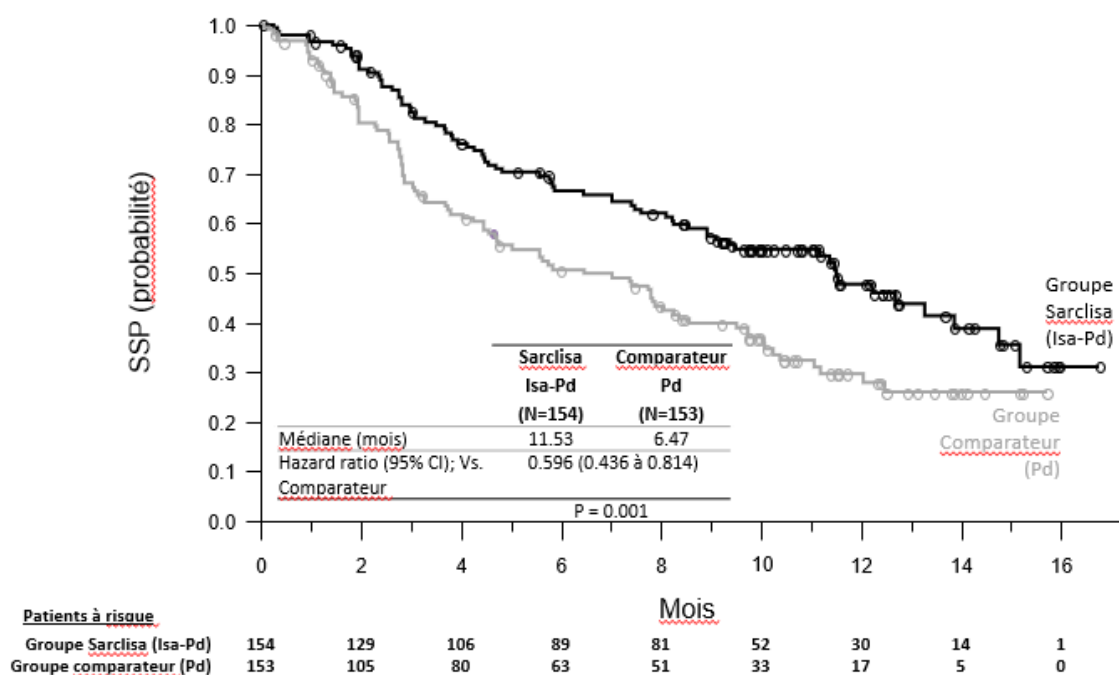
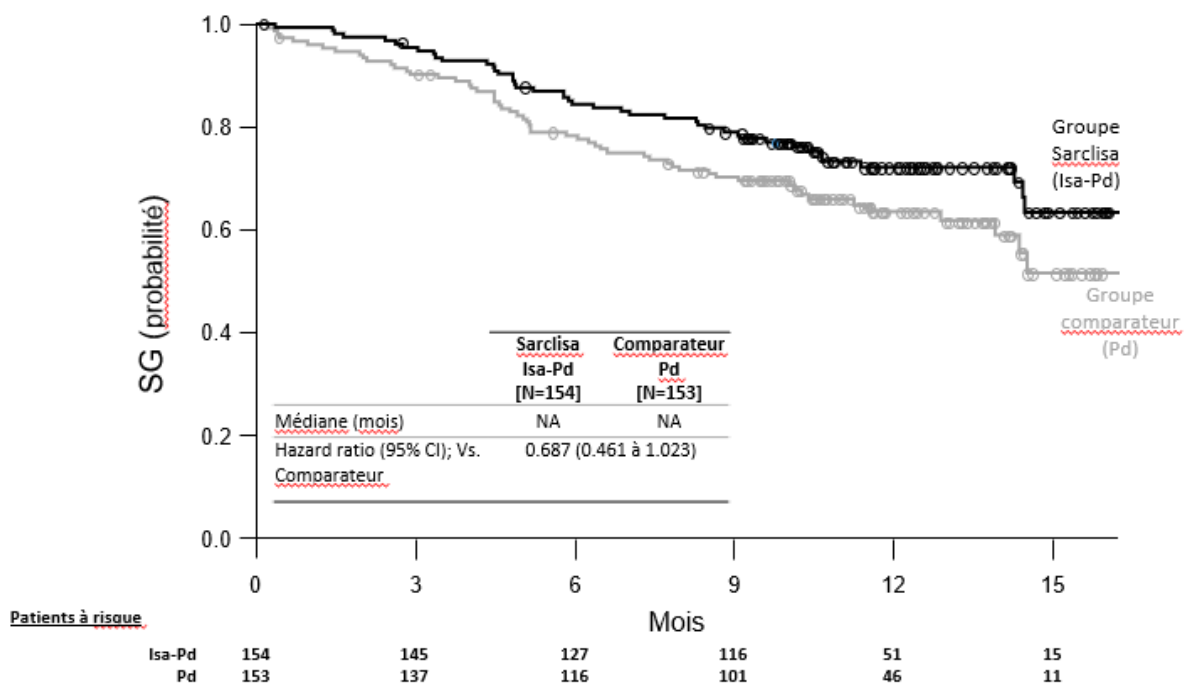


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la SG – Population ITT– Étude ICARIA-MM



Date de clôture des données : 11 octobre 2018

Dans l'étude ICARIA-MM (EFC14335), un volume basé sur le poids a été utilisé pour la perfusion d'isatuximab. La méthode de perfusion de volume fixe décrite dans la rubrique 4.2 a été évaluée dans la Partie B de l'étude TCD14079, et les simulations pharmacocinétiques ont confirmé des différences

minimales dans la pharmacocinétique après l'injection entre un volume basé sur le poids du patient et un volume fixe de 250 ml (voir rubrique 5.2). Dans la Partie B de l'étude TCD14079, aucun nouveau signal de sécurité et aucune différence au niveau de l'efficacité et de la sécurité d'emploi n'ont été observés par rapport à l'étude ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

L'efficacité et la sécurité d'emploi de SARCLISA en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone ont été évaluées dans l'étude IKEMA (EFC15246), une étude de phase III multicentrique, internationale, randomisée, en ouvert, avec 2 bras, menée chez des patients atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire. Les patients avaient reçu un à trois traitements antérieurs. Les patients atteints d'une maladie réfractaire primaire, qui avaient déjà été traités par carfilzomib ou qui étaient réfractaires à un traitement antérieur par anticorps monoclonaux anti-CD38 étaient exclus.

Un total de 302 patients ont été randomisés selon un rapport de 3:2 pour recevoir soit SARCLISA en association avec du carfilzomib et de la dexaméthasone (groupe Isa-Kd, 179 patients), soit du carfilzomib et de la dexaméthasone (groupe Kd, 123 patients). Le traitement a été administré dans les deux groupes par cycles de 28 jours jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. SARCLISA 10 mg/kg a été administré par perfusion IV chaque semaine au cours du premier cycle puis toutes les deux semaines par la suite. Le carfilzomib a été administré par perfusion IV à la dose de 20 mg/m² les jours 1 et 2 et de 56 mg/m² les jours 8, 9, 15 et 16 du cycle 1 ; et à la dose de 56 mg/m² les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 au cours des cycles suivants de 28 jours. La dexaméthasone (par voie IV les jours de perfusion d'isatuximab et/ou de carfilzomib, et par voie orale les autres jours) 20 mg a été administrée les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 de chaque cycle de 28 jours.

Dans l'ensemble, à l'inclusion, les caractéristiques démographiques et celles de la maladie étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 64 ans (intervalle de 33 à 90 ans) ; 8,9 % des patients étaient âgés de ≥ 75 ans. L'indice de performance ECOG était de 0 chez 53,1 % des patients dans le groupe Isa-Kd et 59,3 % dans le groupe Kd, de 1 chez 40,8 % des patients dans le groupe Isa-Kd et 36,6 % dans le groupe Kd, de 2 chez 5,6 % des patients dans le groupe Isa-Kd et 4,1 % dans le groupe Kd, et de 3 chez 0,6 % des patients dans le groupe Isa-Kd et 0 % dans le groupe Kd. La proportion de patients présentant une atteinte de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/1,73 m²) était de 24,0 % dans le groupe Isa-Kd contre 14,6 % dans le groupe Kd. Selon le système de classification international (International Staging System, ISS), le stade de la maladie à l'entrée dans l'étude était de I chez 53,0 %, de II chez 31,1 % et de III chez 15,2 % des patients. Le stade de la maladie à l'entrée dans l'étude selon le système ISS révisé (Revised-ISS, R-ISS) était de I chez 25,8 %, de II chez 59,6 % et de III chez 7,9 % des patients. Dans l'ensemble, 24,2 % des patients présentaient des anomalies chromosomiques à haut risque à l'entrée dans l'étude ; des del(17p), t(4;14) et t(14;16) étaient présents chez 11,3 %, 13,9 % et 2,0 % des patients, respectivement. En outre, l'acquisition (1q21) était présente chez 42,1 % des patients.

Le nombre médian de lignes antérieures de traitement était de 2 (intervalle de 1 à 4), 44,4 % des patients ayant reçu 1 ligne antérieure de traitement. Dans l'ensemble, 89,7 % des patients avaient précédemment reçu des inhibiteurs du protéasome, 78,1 % avaient précédemment reçu des immunomodulateurs (dont 43,4 % ayant reçu au préalable du lénalidomide) et 61,3 % avaient fait l'objet au préalable d'une greffe de cellules souches. Dans l'ensemble, 33,1 % des patients étaient réfractaires aux inhibiteurs du protéasome précédemment reçus, 45,0 % étaient réfractaires aux immunomodulateurs précédemment reçus (dont 32,8 % réfractaires au lénalidomide) et 20,5 % étaient réfractaires à la fois à un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur.

La durée médiane de traitement était de 80,0 semaines pour le groupe Isa-Kd contre 61,4 semaines pour le groupe Kd.

La survie sans progression (SSP) était le critère d'évaluation principal de l'efficacité de l'étude IKEMA. Avec une durée médiane de suivi de 20,73 mois, l'analyse primaire de la SSP a montré une amélioration statistiquement significative de la SSP représentée par une diminution de 46,9 % du

risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par Isa-Kd par rapport aux patients traités par Kd.

Les résultats en matière d'efficacité sont présentés dans le tableau 8 et les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP sont représentées à la Figures 3 :

Tableau 8 : Efficacité de SARCLISA en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone par rapport à l'association carfilzomib et dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple (analyse de la population 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 %] Hazard Ratio ^b [IC à 99 %] Valeur p (test logarithmique par rangs stratifié) ^b	NA [NA-NA]	19,15 [15,77-NA]
		0,531 [0,318-0,889] 0,0013
Taux de réponse globale^c Répondeurs (RCs + RC + TBRP + RP) [IC à 95 %] ^d Valeur p (test stratifié de Cochran- Mantel-Haenszel) ^b Réponse complète (RC) Très bonne réponse partielle (TBRP) Réponse partielle (RP)	86,6 % [0,8071-0,9122] 39,7 % 33,0% 14,0 %	82,9 % [0,7509-0,8911] 27,6 % 28,5 % 26,8 %
		0,3859
TBRP ou mieux (RCs + RC + TBRP) [IC à 95 %] ^d Valeur p (test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel) ^{b e} RC^f [IC à 95 %] ^d	72,6 % [0,6547-0,7901] 39,7 % [0,3244-0,4723]	56,1 % [0,4687-0,6503] 27,6 % [0,1996 à 0,3643]
		0,0021
Taux négatif de maladie résiduelle minimale^g [IC à 95 %] ^d Valeur p (test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel) ^{b e}	29,6 % [0,2303-0,3688]	13,0 % [0,0762-0,2026]
		0,0008
Durée de la réponse^h * (RP ou mieux) Médiane en mois [IC à 95 %] ⁱ Hazard Ratio ^b [IC à 95 %]	NA [NA-NA]	NA [14,752-NA]
		0,425 [0,269-0,672]

^a Les résultats en matière de SSP ont été évalués par un comité de réponse indépendant en fonction des données du laboratoire central pour la protéine M et de l'examen central des clichés radiologiques à l'aide des critères de l'IMWG (International Myeloma Working Group).

^b Stratifié selon le nombre de lignes antérieures de traitement (1 versus > 1) et le stade R-ISS (I ou II versus III versus non classifié) selon la théorie IRT.

^c Les RCs, RC, TBRP et RP ont été évaluées par l'IRC selon les critères de réponse IMWG.

^d Estimé en utilisant la méthode de Clopper-Pearson.

^e Valeur p nominale.

^f RC à tester lors de l'analyse finale.

^g Sur la base d'un niveau de sensibilité de 10^{-5} par séquençage de nouvelle génération (NGS) dans la population ITT.

^h Sur la base des répondeurs dans la population ITT. Estimations de Kaplan-Meier de la durée de la réponse.

ⁱ Les IC pour les estimations de Kaplan-Meier sont calculés avec une transformation bilogarithmique de la fonction de survie et les méthodes de Brookmeyer et Crowley.

* Date de clôture des données : 7 février 2020. Durée médiane de suivi = 20,73 mois. Le HR < 1 est en faveur du bras Isa-Kd.

NA : non atteint.

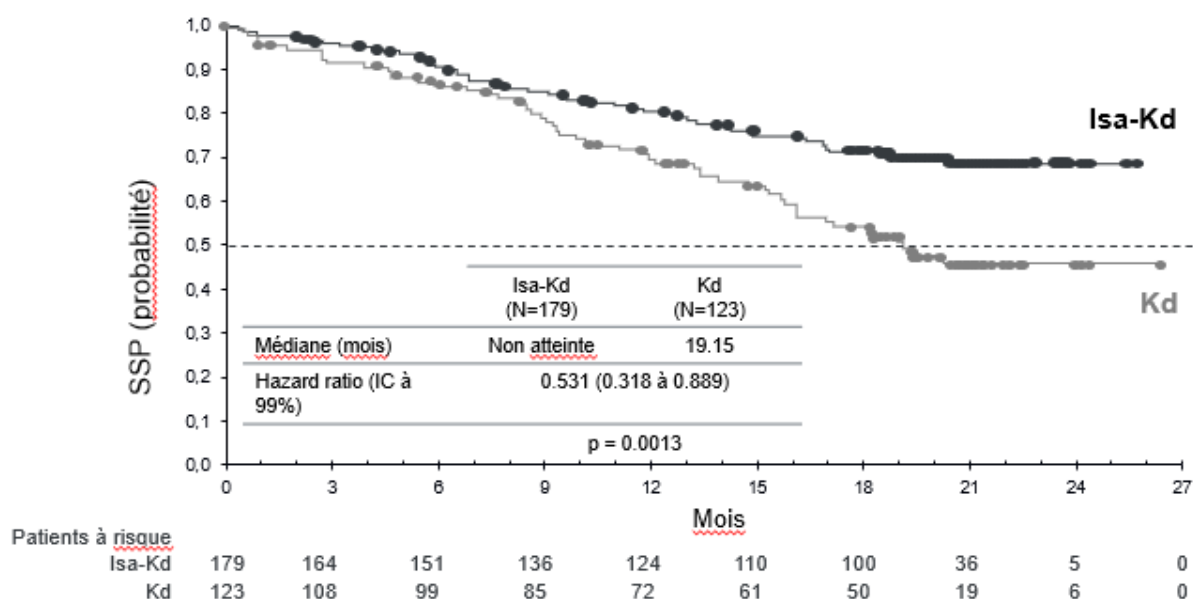
Des améliorations de la SSP dans le groupe Isa-Kd ont été observées chez les patients présentant de hauts risques cytogénétiques (évaluation du laboratoire central, HR = 0,724 ; IC à 95 % : 0,361 à 1,451), présentant une anomalie chromosomique se traduisant par une acquisition (1q21) (HR = 0,569 ; IC à 95 % : 0,330 à 0,981), ayant ≥ 65 ans (HR = 0,429 ; IC à 95 % : 0,248 à 0,742), avec un débit de filtration glomérulaire de référence (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,273 ; IC à 95 % : 0,113 à 0,660), avec > 1 ligne de traitement antérieure (HR = 0,479 ; IC à 95 % : 0,294 à 0,778), avec un stade ISS III à l'entrée dans l'étude (HR = 0,650 ; IC à 95 % : 0,295 à 1,434), et chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par lénalidomide (HR = 0,598 ; IC à 95 % : 0,339 à 1,055).

Dans l'analyse de sensibilité réalisée sans censurer d'autre traitement contre le myélome, la SSP médiane n'a pas été atteinte (NA) dans le groupe Isa-Kd, contre 19,0 mois (IC à 95 % : 15,38 à NA) dans le groupe Kd (HR = 0,572 ; IC à 99 % : 0,354 à 0,925, p = 0,0025).

Les données disponibles sont insuffisantes pour conclure sur l'efficacité du traitement par Isa-Kd chez les patients traités au préalable par daratumumab (1 patient dans le bras isatuximab et aucun patient dans le bras comparateur).

Le délai médian jusqu'à la première réponse était de 1,08 mois dans le groupe Isa-Kd et de 1,12 mois dans le groupe Kd. Après un suivi d'une durée médiane de 20,73 mois, 17,3 % des patients dans le bras Isa-Kd et 20,3 % des patients dans le bras Kd étaient décédés.

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de la SSP – Population ITT – Étude IKEMA (évaluation par l'IRC)



Date de clôture des données = 7 février 2020.

Parmi les patients présentant un débit de filtration glomérulaire (MDRD) de référence < 50 ml/min/1,73 m², une réponse rénale complète (≥ 60 ml/min/1,73 m² lors de ≥ 1 évaluation post-référence) a été observée chez 52,0 % (13/25) des patients dans le groupe Isa-Kd et 30,8 % (4/13) dans le groupe Kd. Une réponse rénale complète soutenue (≥ 60 jours) est survenue chez 32,0 % (8/25) des patients dans le groupe Isa-Kd et 7,7 % (1/13) dans le groupe Kd. Chez les 4 patients du groupe Isa-Kd et les 3 patients du groupe Kd présentant une insuffisance rénale sévère à l'état de référence (débit de filtration glomérulaire (MDRD) > 15 à < 30 ml/min/1,73 m²), une réponse rénale minimale (≥ 30 à < 60 ml/min/1,73 m² lors de ≥ 1 évaluation post-référence) a été observée chez 100 % des patients dans le groupe Isa-Kd et 33,3 % des patients dans le groupe Kd.

À une durée médiane de suivi de 43,96 mois, l'analyse finale de la SSP a montré une SSP médiane de 35,65 mois pour le groupe Isa-Kd, contre 19,15 mois pour le groupe Kd, avec un hazard ratio de 0,576 (IC à 95,4 % : 0,418 à 0,792). La réponse complète finale, déterminée à l'aide d'un test IFE validé spécifique à l'isatuximab (Sebia Hydrashift) (voir section 4.5), était de 44,1 % dans le groupe Isa-Kd contre 28,5 % dans le groupe Kd, avec un odds ratio de 2,094 (IC à 95 % : 1,259 à 3,482, p descriptif = 0,0021). Chez 26,3 % des patients du groupe Isa-Kd, la négativité de la MRD et la RC ont été atteintes, contre 12,2 % dans le groupe Kd, avec un odds ratio de 2,571 (IC à 95 % : 1,354 à 4,882, p descriptif = 0,0015).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec SACRLISA dans un ou plusieurs des sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des tumeurs malignes des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'isatuximab a été évaluée chez 476 patients atteints de myélome multiple et traités par perfusion intraveineuse d'isatuximab en monothérapie ou en association avec du pomalidomide/dexaméthasone à des doses allant de 1 à 20 mg/kg, administrés soit une fois par semaine ; toutes les 2 semaines, ou toutes les 2 semaines pendant 8 semaines puis toutes les 4 semaines ; ou toutes les semaines pendant 4 semaines puis toutes les 2 semaines.

L'isatuximab affiche une pharmacocinétique non linéaire avec une disponibilité du médicament médiée par la cible due à sa fixation au récepteur du CD38.

L'exposition à isatuximab (Aire Sous la Courbe -ASC- de concentration plasmatique-temps sur l'intervalle de dose) augmente plus que de manière proportionnelle à la dose pour des doses allant de 1 à 20 mg/kg toutes les 2 semaines, alors qu'aucun écart à la proportionnalité selon la dose n'est observé à des doses allant de 5 à 20 mg/kg selon un schéma d'injection toutes les semaines pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines. Cela est dû à la forte contribution de la clairance non linéaire médiée par la cible par rapport à la clairance totale à des doses inférieures à 5 mg/kg, qui devient négligeable à des doses plus élevées. Après l'administration d'isatuximab 10 mg/kg toutes les semaines pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines, le délai médian pour atteindre un état d'équilibre était de 18 semaines avec une accumulation multipliée par 3,1. Dans l'étude ICARIA-MM, un essai clinique mené chez des patients atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire et traités par isatuximab en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, la concentration plasmatique maximale moyenne prévue (CV %) et l'ASC à l'état d'équilibre étaient respectivement de 351 µg/ml (36,0 %) et de 72,600 µg.h/ml (51,7 %). Bien que le changement d'une méthode d'administration d'un volume basé sur le poids pour la perfusion d'isatuximab à une méthode de perfusion d'un volume fixe a conduit à des changements de t_{max} , le changement a eu un impact limité sur la pharmacocinétique d'exposition avec une C_{max} à l'état d'équilibre (283 µg/ml contre 284 µg/ml) et une C_{trough} à 4 semaines (119 µg/ml contre 119 µg/ml) simulées comparables, pour un patient de poids médian (76 kg). Pour les patients de groupe de poids différents, les C_{max} et C_{trough} étaient comparables. Dans l'étude IKEMA, un essai clinique mené chez des patients atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire et traités par isatuximab en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, la concentration plasmatique maximale moyenne prévue (CV %) et l'ASC à l'état d'équilibre étaient respectivement de 637 µg/ml (30,9 %) et de 152,000 µg.h/ml (37,8 %).

L'administration concomitante d'isatuximab et du pomalidomide, ou d'isatuximab et du carfilzomib, n'a pas eu d'influence sur leur pharmacocinétique.

Distribution

Le volume de distribution total estimé d'isatuximab est de 8,75 l.

Métabolisme

En tant que protéine de grande taille, isatuximab devrait être métabolisé par un processus de catabolisme protéolytique non saturable.

Élimination

L'isatuximab est éliminé par le biais de deux voies d'élimination parallèles, une voie non linéaire médiée par la cible prédominante à de faibles concentrations, et une voie linéaire non spécifique prédominante à des concentrations plus élevées. Dans l'intervalle des concentrations plasmatiques thérapeutiques, la voie linéaire est la principale voie d'élimination et diminue dans le temps de 50 % jusqu'à la valeur à l'état d'équilibre de 9,55 ml/heure (0,229 l/jour). Ceci est associé à une demi-vie terminale de 28 jours.

Populations particulières

Âge

Les analyses pharmacocinétiques de population de 476 patients âgés de 36 à 85 ans ont montré une exposition comparable à isatuximab chez les patients < 75 ans (n=406) et chez ceux ≥ 75 ans (n = 70).

Sexe

L'analyse pharmacocinétique de population de 207 femmes (43,5 %) et de 269 hommes (56,5 %) n'a montré aucun effet cliniquement significatif du sexe sur la pharmacocinétique de isatuximab.

Origine ethnique

L'analyse pharmacocinétique de population de 377 patients de type caucasien (79 %), 25 patients de type asiatique (5 %), 18 patients de race noire (4 %), et 33 patients d'autres origines ethniques (7 %) n'a montré aucun effet cliniquement significatif de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de isatuximab.

Poids

Selon une analyse pharmacocinétique de population utilisant les données de 476 patients, la clairance d'isatuximab augmente avec le poids croissant des patients, justifiant la posologie se basant sur le poids corporel.

Insuffisance hépatique

Aucune étude officielle n'a été menée sur isatuximab chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Sur les 476 patients pris en compte pour les analyses pharmacocinétiques de population, 65 d'entre eux ont présenté une insuffisance hépatique légère [bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou aspartate aminotransférase (ASAT) > LSN] et 1 patient a présenté une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN et ASAT à n'importe quel taux). Une insuffisance hépatique légère n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique d'isatuximab. Les effets d'une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN et ASAT à n'importe quel taux) ou grave (bilirubine totale > 3 fois la LSN et ASAT à n'importe quel taux) sur la pharmacocinétique d'isatuximab sont inconnus. Cependant, étant donné qu'isatuximab est un anticorps monoclonal, il n'est pas prévu qu'il soit éliminé par le métabolisme hépatique médié par les enzymes hépatiques, et en tant que tel, la variation de la fonction hépatique n'est pas censée affecter l'élimination d'isatuximab (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Aucune étude officielle n'a été menée sur isatuximab chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les analyses pharmacocinétiques de population menées sur 476 patients comprenaient 192 patients présentant une légère insuffisance rénale ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ débit de filtration glomérulaire estimé [DFG-e] < $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 163 patients présentant une insuffisance rénale modérée ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ DFG-e < $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et 12 patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG-e < $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Les analyses n'ont suggéré aucun effet cliniquement significatif d'une insuffisance rénale légère à sévère sur la pharmacocinétique d'isatuximab par rapport à une fonction rénale normale.

Population pédiatrique

L'isatuximab n'a pas été évalué chez les patients de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, sachant toutefois que les espèces sélectionnées n'étaient pas pharmacologiquement actives et donc la pertinence pour l'homme n'est pas connue. Aucune étude sur la génotoxicité, la cancérogenèse, et la toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Histidine
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après dilution

La stabilité chimique et physique de la solution de perfusion de SARCLISA a été démontrée pendant 48 heures entre 2 °C et 8 °C, puis pendant 8 heures (y compris le temps de perfusion) à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

La poche de perfusion ne nécessite aucune protection contre la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml de solution à diluer contenant 100 mg d'isatuximab dans un flacon en verre transparent incolore de type I de 6 ml fermé par un bouchon de bromobutyle revêtu d'ETFE (copolymère à base d'éthylène et de tétrafluoroéthylène). Les flacons sont sertis avec une capsule en aluminium et une bride amovible grise. Le volume de remplissage du flacon a été établi afin d'assurer l'extraction de 5 ml (c.à.d 5,4 ml). Emballage contenant un ou trois flacons.

25 ml de solution à diluer contenant 500 mg d'isatuximab dans un flacon en verre transparent incolore de type I de 30 ml fermé par un bouchon de bromobutyle revêtu d'ETFE (copolymère à base d'éthylène et de tétrafluoroéthylène). Les flacons sont sertis avec une capsule en aluminium et une bride amovible bleue. Le volume de remplissage du flacon a été établi afin d'assurer l'extraction de 25 ml (c.à.d 26 ml). Emballage contenant un flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation pour l'administration intraveineuse

La préparation de la solution de perfusion doit être effectuée dans des conditions aseptiques.

- La dose (mg) de solution à diluer de SARCLISA doit être calculée selon le poids du patient (mesuré avant chaque cycle pour permettre l'ajustement en conséquence de la dose à administrer, voir rubrique 4.2). Plusieurs flacons pourront être nécessaires pour obtenir la dose requise pour le patient.
- Les flacons de solution à diluer de SARCLISA doivent être inspectés visuellement avant dilution pour s'assurer que la solution ne contient pas de particules et qu'elle ne présente pas de coloration anormale.

- Ne pas secouer les flacons.
- Le volume de diluant égal au volume requis de solution à diluer de SARCLISA doit être retiré d'une poche de solution pour préparation injectable de 250 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5%.
- Le volume adéquat de solution à diluer de SARCLISA doit être prélevé du flacon de SARCLISA et dilué dans la poche de perfusion de 250 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de solution de glucose à 5 %.
- La poche de perfusion doit être fabriquée à base de polyoléfines (PO), de polyéthylène (PE), de polypropylène (PP) ou de chlorure de polyvinyle (PVC) avec du phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) ou de l'éthyl-vinyle-acétate (EVA).
- Homogénéiser doucement la solution diluée en retournant la poche. Ne pas secouer.

Administration

- La solution pour perfusion doit être administrée par perfusion intraveineuse au moyen d'un kit de perfusion avec tubule IV (en PE ou PVC avec ou sans DEHP, polybutadiène [PBD] ou polyuréthane [PU]) avec un filtre en ligne de 0,22 micron (en polyéthersulfone [PES], polysulfone ou nylon).
- La solution de perfusion doit être administrée pendant une durée qui dépendra du débit de perfusion (voir rubrique 4.2).
- La poche de perfusion ainsi préparée ne nécessite aucune protection contre la lumière dans un environnement lumineux artificiel standard.
- Ne pas perfuser la solution de SARCLISA en même temps que d'autres agents dans la même tubulure intraveineuse.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1435/001
EU/1/20/1435/002
EU/1/20/1435/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 mai 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Sanofi Chimie
9, quai Jules Guesdes, BP35
94403 Vitry-sur-Seine cedex, France

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive Portsmouth, NH 03801
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst Brueningstrasse 50
65926 Francfort sur le Main
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque (MARR)**

Avant le lancement de SARCLISA[®] dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et l'autorité compétente au niveau national conviennent du contenu et du format du programme pédagogique, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le programme pédagogique vise à :

- accroître la sensibilisation au risque d'interférence pour la détermination des groupes sanguins (antigène mineur) (test de Coombs indirect positif) et à ses éventuelles conséquences cliniques indésirables pour le patient ;
- fournir des conseils sur la façon de le gérer ; et
- renforcer la communication entre les professionnels de santé et les patients et partager des informations fiables rapidement.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assurera que, dans chaque État membre où SARCLISA[®] est commercialisé, tous les professionnels de santé sensés prescrire/distribuer SARCLISA[®] et les centres de transfusion sanguine reçoivent le kit pédagogique suivant, à diffuser par le biais d'organismes professionnels :

- Matériel pédagogique destiné aux professionnels de santé et aux établissements de transfusion sanguine
- Carte patient (pour les professionnels de santé prescrivants/distribuant SARCLISA)

1. MATÉRIEL PÉDAGOGIQUE DESTINÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ ET AUX ÉTABLISSEMENTS DE TRANSFUSION SANGUINE

Le matériel pédagogique destiné aux professionnels de santé et aux établissements de transfusion sanguine comprend les articles suivants :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- La brochure destinée aux professionnels de santé et aux établissements de transfusion sanguine
- La carte patient

1.1 Brochure destinée aux professionnels de santé et aux établissements de transfusion sanguine

La brochure destinée aux professionnels de santé et aux établissements de transfusion sanguine contiendra les informations clés suivantes :

Informations pertinentes concernant le risque important d'interférence pour la détermination des groupes sanguins (antigène mineur) (test de Coombs indirect positif) :

- L'isatuximab lié aux globules rouges (GR) peut masquer la détection d'anticorps dirigés contre des antigènes mineurs dans le sérum du patient.

- La détermination des groupes sanguins ABO et Rh d'un patient n'est pas affectée.

Détails sur la façon de réduire les risques importants concernés par les MARR grâce à des mesures appropriées :

- Tous les patients doivent faire l'objet d'une détermination du groupe sanguin et être dépistés avant de commencer un traitement par isatuximab. Le phénotypage peut être envisagé avant de commencer le traitement par isatuximab selon la pratique locale.
- Il n'existe actuellement aucune information disponible concernant le temps durant lequel l'interférence avec le test indirect de Coombs est susceptible de persister après la dernière perfusion d'isatuximab. Selon les données relatives à la demi-vie d'isatuximab, un test indirect de Coombs positif médié par isatuximab peut persister pendant environ 6 mois après la dernière perfusion d'isatuximab ; par conséquent, le professionnel de santé doit conseiller au patient de porter sur lui la carte patient jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.
- Les méthodes d'atténuation de l'interférence comprennent le traitement des panels de globules rouges par du dithiothréitol (DTT) pour perturber la liaison avec isatuximab ou toutes autres méthodes validées localement. Le système de groupe sanguin Kell étant également sensible au traitement par DTT, les unités Kell négatives doivent être fournies après avoir exclu ou identifié la présence d'allo-anticorps utilisant des GR traités par DTT.
- En cas de besoin urgent de transfusion, des unités de GR ABO/RhD compatibles n'ayant pas été soumises à l'épreuve directe de compatibilité peuvent être administrées conformément aux pratiques locales des centres de transfusion sanguines.
- En cas de transfusion planifiée, les professionnels de santé doivent informer les centres de transfusion sanguine du risque d'interférence avec les tests indirects d'antiglobuline.
- Insister sur la nécessité de consulter le RCP.
- Éduquer les professionnels de santé sur la nécessité de fournir la carte patient aux patients et de leur conseiller de consulter la notice d'utilisation.

1.2 Carte patient

La carte patient contiendra les informations brèves et concises suivantes concernant le risque d'« Interférence pour la détermination des groupes sanguins (antigène mineur) (test de Coombs indirect positif) », à l'attention des patients et des professionnels de santé consultés par les patients :

- Un message d'avertissement destiné aux professionnels de santé traitant le patient à tout moment, y compris en cas de conditions d'urgence, indiquant que le patient utilise SARCLISA (isatuximab), et que ce traitement est associé au risque important identifié d'interférence pour la détermination des groupes sanguins (antigène mineur) (test de Coombs indirect positif), qui peut persister pendant environ 6 mois après la dernière perfusion d'isatuximab.
- Une référence claire indiquant que le patient doit continuer à porter cette carte jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.
- Coordonnées du prescripteur et du patient.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SARCLISA 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion
isatuximab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg d'isatuximab dans 5 ml de solution à diluer.
Chaque flacon contient 500 mg d'isatuximab dans 25 ml de solution à diluer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 80, eau ppi

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon, 100 mg / 5 ml
3 flacons, 100 mg / 5 ml
1 flacon, 500 mg / 25 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
À usage unique
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas secouer.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine pour une protection contre la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIREs**

ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

SARCLISA 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion
isatuximab
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Sarclisa 20 mg / ml solution à diluer pour perfusion isatuximab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Sarclisa et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Sarclisa
3. Comment utiliser Sarclisa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Sarclisa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Sarclisa et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Sarclisa

Sarclisa est un médicament anticancéreux qui contient la substance active isatuximab. Il appartient à un groupe de médicaments appelés « anticorps monoclonaux ».

Les anticorps monoclonaux, tels que Sarclisa, sont des protéines conçues pour reconnaître et se fixer à une substance cible. Dans le cas de Sarclisa, la cible est une substance appelée CD38, qui se trouve sur les cellules du myélome multiple, un cancer de la moelle osseuse. En se fixant aux cellules du myélome multiple, le médicament aide les défenses naturelles de votre organisme (le système immunitaire) à les identifier et à les détruire.

Dans quels cas est utilisé Sarclisa

Sarclisa est utilisé pour traiter le myélome multiple chez les patients qui ont reçu des traitements contre le myélome multiple auparavant.

Il est utilisé en association avec deux autres associations de médicaments appelés :

- pomalidomide et dexaméthasone, ou
- carfilzomib et dexaméthasone.

Si vous avez des questions sur le mode d'action de Sarclisa ou sur la raison de votre traitement avec Sarclisa, interrogez votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Sarclisa

N'utilisez jamais Sarclisa :

- si vous êtes allergique à isatuximab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Sarclisa et suivez exactement toutes les indications de votre médecin ou infirmier/ère.

Réactions liées à la perfusion

Informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez des signes de réactions liées à la perfusion pendant ou après la perfusion de Sarclisa, voir la rubrique 4 pour la liste des signes de « réactions liées à la perfusion ».

- Avant de commencer une perfusion de Sarclisa, vous pourrez recevoir des médicaments pour réduire les réactions liées à la perfusion (voir rubrique 3).
- Les réactions liées à la perfusion peuvent survenir pendant la perfusion de Sarclisa ou après la perfusion et peuvent être graves. Ces réactions sont réversibles. Le personnel de l'hôpital surveillera étroitement votre état de santé pendant le traitement.

En cas de réaction liée à la perfusion, votre médecin ou infirmier/ère pourrait vous donner des médicaments supplémentaires pour traiter vos symptômes et prévenir des complications. Ils pourront également interrompre temporairement la perfusion de Sarclisa, la ralentir, voire l'arrêter complètement.

Fièvre et faible nombre de globules blancs

Informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez de la fièvre, car cela peut être un signe d'infection. Sarclisa peut réduire votre nombre de globules blancs, qui sont importants pour lutter contre les infections.

Votre médecin ou infirmier/ère vérifiera votre numération sanguine pendant le traitement par Sarclisa. Votre médecin pourra vous prescrire un antibiotique ou un médicament antiviral (par exemple, pour l'herpès zoster [zona]) pour aider à prévenir l'infection, ou un médicament pour aider à augmenter votre nombre de globules blancs pendant le traitement par Sarclisa.

Problèmes cardiaques

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser Sarclisa en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone si vous avez des problèmes cardiaques ou si vous avez déjà pris un médicament pour votre cœur. Contactez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous avez des difficultés à respirer, de la toux ou un gonflement des jambes.

Risque de nouveaux cancers

De nouveaux cancers sont survenus chez des patients pendant le traitement par Sarclisa lorsqu'il était utilisé avec le pomalidomide et la dexaméthasone ou avec le carfilzomib et la dexaméthasone. Votre médecin ou infirmier/ère vous surveillera pour déceler d'éventuels nouveaux cancers pendant le traitement.

Syndrome de lyse tumorale

Une dégradation rapide des cellules cancéreuses (syndrome de lyse tumorale) peut survenir. Les symptômes peuvent inclure un rythme cardiaque irrégulier, des convulsions (crises convulsives), une confusion, des crampes musculaires ou une diminution du volume urinaire. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes.

Transfusion sanguine

Si vous avez besoin d'une transfusion sanguine, on effectuera d'abord un test sanguin pour déterminer votre groupe sanguin.

Dites à la personne effectuant le test sanguin que vous êtes traité(e) par Sarclisa. Cela peut affecter les résultats de ce test sanguin.

Enfants et adolescents

Sarclisa n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Ceci en raison du fait qu'aucune étude n'a été menée dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Sarclisa

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela comprend les médicaments que l'on peut obtenir sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Si vous avez déjà pris un médicament pour votre cœur, informez-en votre médecin ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Sarclisa.

Sarclisa est utilisé en association avec deux autres associations de médicaments lors du traitement du myélome multiple :

- pomalidomide et dexaméthasone, ou
- carfilzomib et dexaméthasone.

Pour plus d'informations sur ces autres médicaments utilisés avec Sarclisa, consultez leurs notices.

Grossesse, allaitement et contraception

Grossesse

Demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Sarclisa.

L'utilisation de Sarclisa n'est pas recommandée pendant la grossesse. Si vous êtes enceinte ou que vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin sur l'utilisation de Sarclisa.

Pour les informations sur la grossesse et les autres médicaments administrés avec Sarclisa, veuillez vous reporter à la notice de ces médicaments.

Allaitement

Demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Sarclisa.

- Sarclisa pourrait passer dans le lait maternel. Ses effets sur le nourrisson ne sont pas connus.
- Votre médecin et vous déciderez si le bénéfice de l'allaitement est supérieur au risque pour votre bébé.

Contraception

Les femmes qui utilisent Sarclisa et qui sont en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une méthode de contraception. Parlez à votre médecin de la méthode de contraception que vous devez utiliser pendant cette période. Utilisez une contraception pendant le traitement et pendant 5 mois après la dernière dose de Sarclisa.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Sarclisa affecte l'appétitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, Sarclisa est utilisé avec d'autres médicaments susceptibles d'affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Veuillez consulter la notice des autres médicaments que vous prenez avec isatuximab.

3. Comment utiliser Sarclisa

Quelle est la quantité de Sarclisa administrée ?

La quantité de Sarclisa qui vous sera administrée sera calculée en fonction de votre poids. La dose recommandée est de 10 mg de Sarclisa par kilogramme de poids.

Comment Sarclisa est-il administré ?

Votre médecin ou infirmier/ère vous administrera Sarclisa sous la forme d'une perfusion goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse).

À quelle fréquence Sarclisa est-il administré ?

Sarclisa est utilisé selon des cycles de traitement de 28 jours (4 semaines). Il est donné en association avec deux médicaments, soit le pomalidomide et la dexaméthasone, soit le carfilzomib et la dexaméthasone.

- Au cours du cycle 1 : Sarclisa est administré une fois par semaine, les jours 1, 8, 15 et 22 ;
- Au cours du cycle 2 et des cycles suivants : Sarclisa est administré toutes les 2 semaines, les jours 1 et 15.

Votre médecin poursuivra votre traitement avec Sarclisa aussi longtemps que vous en bénéficierez et que les effets indésirables sont acceptables.

Médicaments administrés avant Sarclisa

Vous recevrez les médicaments suivants avant la perfusion de Sarclisa afin de contribuer à réduire les risques d'éventuelles réactions liées à la perfusion :

- médicaments pour réduire les réactions allergiques (antihistaminiques)
- médicaments pour réduire l'inflammation (corticostéroïdes)
- médicaments pour réduire la douleur et la fièvre

Si vous oubliez d'utiliser Sarclisa

Il est très important que vous vous rendiez à tous vos rendez-vous pour vous assurer de recevoir le traitement au bon moment et qu'il fonctionne correctement. Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre médecin ou infirmier/ère dès que possible pour reprogrammer le rendez-vous.

Votre médecin ou infirmier/ère décidera de la façon de poursuivre votre traitement.

Si vous avez utilisé plus de Sarclisa que vous n'auriez dû

Sarclisa vous sera administré par votre médecin ou infirmier/ère. En cas d'administration accidentelle d'une dose trop importante (surdosage), votre médecin vous traitera et surveillera les effets indésirables.

Si vous arrêtez d'utiliser Sarclisa

N'arrêtez pas votre traitement avec Sarclisa à moins d'en avoir discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Votre médecin discutera avec vous des effets indésirables de Sarclisa et vous expliquera les risques et bénéfices possibles de votre traitement avec Sarclisa.

Le personnel de l'hôpital surveillera étroitement votre état de santé pendant le traitement. Informez-le immédiatement si vous remarquez l'un de effets ci-dessous.

Réactions liées à la perfusion– Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous ne vous sentez pas bien pendant ou après la perfusion de Sarclisa.

Les signes sévères de réaction à la perfusion incluent :

- pression artérielle élevée (hypertension)
- sensation d'essoufflement
- réaction allergique grave (réaction anaphylactique pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) avec une difficulté à respirer et un gonflement du visage, de la bouche, de la gorge, des lèvres ou de la langue.

Les signe de réaction à la perfusion les plus fréquents incluent :

- sensation d'essoufflement
- toux
- frissons
- nausée

Vous pourriez aussi expérimenter d'autres effets indésirables pendant la perfusion. Votre médecin ou infirmier/ère pourrait décider d'interrompre temporairement la perfusion de Sarclisa, de la ralentir, voire de l'arrêter complètement. Ils pourraient aussi vous donner des médicaments supplémentaires pour traiter vos symptômes et prévenir des complications.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous ne vous sentez pas bien pendant ou après la perfusion de Sarclisa.

Autres effets indésirables

Adressez-vous immédiatement à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables listés ci-dessous :

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10) :

- diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- diminution du nombre de certains types de globules blancs (les neutrophiles ou les lymphocytes), qui sont importants pour lutter contre les infections
- diminution de nombre de plaquettes dans le sang (thrombopénie) -informez votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez des bleus ou des saignements inhabituel.
- infection des poumons (pneumonie)
- infection des voies respiratoires (notamment du nez, des sinus ou de la gorge)
- diarrhée
- bronchite
- sensation d'essoufflement
- nausée
- fièvre avec une réduction sévère de certains globules blancs (neutropénie fébrile) (voir rubrique 2 pour plus de détails)
- vomissements
- pression artérielle élevée (hypertension)
- toux
- fatigue

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- problèmes du cœur pouvant se présenter comme des difficultés à respirer, une toux, ou le gonflement des jambes, lorsque Sarclisa est donné en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone
- diminution de l'appétit
- perte de poids
- battements du cœur irréguliers (fibrillation auriculaire)
- herpès zoster (zona)

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous ou si vous n'êtes pas sûr, informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Sarclisa

Sarclisa sera conservé à l'hôpital ou à la clinique.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Sarclisa

- La substance active est isatuximab
- Un ml de solution à diluer contient 20 mg d'isatuximab
- Chaque flacon de solution à diluer contient soit 100 mg d'isatuximab dans 5 ml de solution à diluer soit 500 mg d'isatuximab dans 25 ml de solution à diluer.
- Les autres composants (excipients) sont : saccharose, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Comment se présente Sarclisa et contenu de l'emballage extérieur

SARCLISA est une solution à diluer pour perfusion, incolore à légèrement jaune, pratiquement exempte de particules visibles. SARCLISA est disponible en boîtes contenant 1 ou 3 flacons en verre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Fabricant

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst Brueningstrasse 50
65926 Francfort sur le Main
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

Sanofi S.r.l
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>
Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leurs traitements.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Les flacons de SARCLISA sont à usage unique. La solution pour perfusion doit être préparée dans des conditions aseptiques et administrée par un professionnel de santé dans un environnement où des dispositifs de réanimation sont disponibles.

Préparation et administration de SARCLISA

- Calculer la dose (mg) de solution à diluer de SARCLISA requise et déterminer le nombre de flacons nécessaires pour la dose de 10 mg/kg, en fonction du poids du patient. Plus d'un flacon peut s'avérer nécessaire.
- Avant la dilution, vérifier visuellement la solution à diluer de SARCLISA pour s'assurer qu'elle ne contient pas de particules et ne présente pas de coloration anormale.
- Retirer le volume de diluant égal au volume requis de solution à diluer SARCLISA d'une poche de solution pour préparation injectable de 250 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 %.
- Prélever le volume adéquat de SARCLISA du flacon de SARCLISA et le diluer dans la poche de perfusion de 250 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de solution de glucose à 5 %.
- La poche de perfusion doit être fabriquée à base de polyoléfin (PO), de polyéthylène (PE), de polypropylène (PP), de polychlorure de vinyle (PVC) contenant du phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP), ou d'éthylène-acétate de vinyle (EVA).
- Retourner délicatement la poche pour homogénéiser la solution diluée. Ne pas secouer.
- Administrer la solution pour perfusion par voie intraveineuse au moyen d'un kit de perfusion intraveineuse avec tubulure (en PE, PVC avec ou sans DEHP, polybutadiène [PBD] ou polyuréthane [PU]) et filtre en ligne de 0,22 micron (en polyéthersulfone [PES], polysulfone ou nylon).
- Administrer la solution pour perfusion sur une période qui dépendra du débit de la perfusion (voir rubrique 4.2 du RCP européen).
- Utiliser la solution pour perfusion de SARCLISA immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, le temps et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures à 2 °C - 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.
- Dans un environnement standard de lumière artificielle, la poche de perfusion ainsi préparée ne nécessite pas de protection particulière contre la lumière.
- Ne pas perfuser la solution de SARCLISA en même temps que d'autres agents dans la même tubulure intraveineuse.

Éliminer toutes les portions de solution non utilisées. L'ensemble du matériel utilisé pour la dilution et l'administration doit être éliminé conformément aux procédures standards.