

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

^{Pr}SARCLISA[®] SC
Isatuximab injection

Solution pour injection sous-cutanée, fiole à usage unique de 1 400 mg/10 mL
140 mg/mL d'isatuximab

Norme reconnue

Antinéoplasique, anticorps monoclonal

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

Date d'approbation :
2026-09-15

Numéro de contrôle : 300218

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

s-a version 1.0 datée du 15 septembre 2026

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1. Indications.....	4
1.1. Pédiatrie	4
1.2. Gériatrie.....	4
2. Contre-indications	4
4. Posologie et administration	4
4.1. Considérations posologiques	4
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4. Administration	8
4.5. Dose oubliée	10
5. Surdose	10
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	10
7. Mises en garde et précautions	11
Généralités	11
Cancérogenèse et génotoxicité	11
Conduite et utilisation de machines.....	11
Santé reproductive	12
Surveillance et examens de laboratoire.....	12
Système endocrinien et métabolisme.....	12
Système immunitaire	13
Système sanguin et lymphatique	13
7.1. Populations particulières.....	14
7.1.1. Grossesse	14
7.1.2. Allaitement.....	14
7.1.3. Enfants et adolescents (< 18 ans) :	14
7.1.4. Personnes âgées (≥ 65 ans) :	15
8. Effets indésirables.....	15

8.1.	Aperçu des effets indésirables	15
8.2.	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	19
8.3.	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	32
8.4.	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	33
9.	Interactions médicamenteuses	35
9.4.	Interactions médicament-médicament	35
9.5.	Interactions médicament-aliment.....	35
9.6.	Interactions médicament-plante médicinale	35
9.7.	Interactions médicament-examens de laboratoire	36
10.	Pharmacologie clinique	36
10.1.	Mode d'action	36
10.2.	Pharmacodynamie.....	37
10.3.	Pharmacocinétique	37
10.4.	Immunogénicité	39
11.	Conservation, stabilité et mise au rebut	40
12.	Instructions particulières de manipulation du produit	40
	Partie 2 : Renseignements scientifiques	41
13.	Renseignements pharmaceutiques	41
14.	Études cliniques.....	42
14.1.	Études cliniques par indication	42
16.	Toxicologie non clinique.....	57
	Renseignements destinés aux patient·e·s.....	59

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

SARCLISA SC (isatuximab injection) est indiqué :

- en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas admissibles à une greffe autologue de cellules souches.
- en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, dans le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire qui ont déjà reçu au moins deux formes de traitements antérieurs, incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome.
- en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire qui ont déjà reçu de 1 à 3 intentions de traitement.

1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants et adolescents \[< 18 ans\]](#)).

1.2. Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Aucune différence globale en matière d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Des différences d'innocuité clinique ont été signalées entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes (voir [7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

2. Contre-indications

SARCLISA SC est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

SARCLISA SC est destiné à un usage sous-cutané seulement. Les formulations sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV) de SARCLISA ne sont pas interchangeables. Ne pas substituer la formulation intraveineuse de SARCLISA à SARCLISA SC, ni l'inverse.

Pour éviter les erreurs de médication, vérifier l'étiquette de la fiole de SARCLISA SC pour s'assurer qu'il s'agit du bon médicament pour une utilisation sous-cutanée.

Les patients peuvent commencer le traitement par isatuximab par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Les patients recevant actuellement la formulation intraveineuse de SARCLISA peuvent passer à la formulation sous-cutanée (SARCLISA SC) à tout moment pendant leur traitement, une fois le cycle 1 terminé.

SARCLISA SC doit être administré par un professionnel de la santé. Pour la première dose seulement, un accès immédiat à du soutien médical doit être disponible pour prendre en charge les réactions systémiques liées à l'administration si elles surviennent (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

La fiole de SARCLISA SC est réservée à un usage unique.

Prémédication

Prévention d'une réaction systémique à l'administration

Les prémédications suivantes doivent être administrées 15 à 60 minutes avant l'administration de SARCLISA SC afin de réduire le risque et la gravité des réactions systémiques liées à l'administration (RSLA) :

- Dexaméthasone :
 - 40 mg (ou 20 mg pour les patients ≥ 75 ans) par voie orale ou intraveineuse en association avec le pomalidomide (Pd).
 - 20 mg par voie orale ou intraveineuse en association avec le carfilzomib (Kd), ou en association avec le bortézomib et le lénalidomide (VRd).
 - La dose recommandée correspond à la dose totale à administrer dans le cadre de la prémédication et du traitement de fond; ne pas administrer une autre dose (voir [14 Études cliniques](#)).
 - Administrer la dexaméthasone avant SARCLISA SC et les autres composants du traitement de fond (pomalidomide, carfilzomib, bortézomib et lénalidomide).
- Montélukast, 10 mg par voie orale (ou autre agent équivalent) au cycle 1 uniquement.
- Acétaminophène, de 650 à 1 000 mg par voie orale (ou autre agent équivalent).
- Diphenhydramine 25 à 50 mg par voie i.v. ou orale (ou autre agent équivalent comme la cétirizine, la prométhazine, la dexchlorphéniramine). La voie intraveineuse est privilégiée pour au moins les 4 premières administrations de SARCLISA SC.

Chez les patients qui ne présentent pas de réactions systémiques liées à l'administration après 4 administrations consécutives de SARCLISA SC, la nécessité d'une prémédication ultérieure peut être réévaluée.

Prophylaxie des infections

Une prophylaxie antibactérienne et antivirale, comme une prophylaxie contre le zona, doit être envisagée pendant le traitement (voir [8 Effets indésirables, 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Infections](#)).

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de SARCLISA SC est de 1 400 mg et s'administre par injection sous-cutanée (voie s.c.), à l'aide du système d'administration porté sur le corps (on-body delivery system, OBDS) CirCLIQ ou par le biais d'une administration manuelle, à l'aide d'une seringue et d'un dispositif de perfusion, en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (Isa SC-Pd) ou en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (Isa SC-Kd), ou en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (Isa SC-VRd).

Le traitement est répété jusqu'à ce que l'on observe la progression de la maladie ou des effets toxiques inacceptables.

Les schémas d'administration de SARCLISA SC sont présentés au [Tableau 1](#) et au [Tableau 2](#).

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

Cycles	Schéma d'administration
Cycle 1 (cycle de 28 jours)	Jours 1, 8, 15 et 22 (1 fois par semaine)
Cycles 2 et suivants (cycles de 28 jours)	Jours 1 et 15 (toutes les 2 semaines)

Tableau 2 – Schéma d'administration de SARCLISA SC en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (Isa SC-VRd) pour les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué (MMND) qui ne sont pas admissibles à une greffe autologue de cellules souches (GACS)

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

Pour les instructions posologiques d'autres produits médicaux qui sont administrés avec SARCLISA SC, voir [14 Études cliniques](#) et les monographies de produit actuelles respectives.

Ajustement posologique

Généralités

La réduction de la dose de SARCLISA SC n'est pas autorisée. Le report ou l'omission d'une dose peut être nécessaire (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

Patients pédiatriques

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [1 Indications](#) et [7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants et adolescents \(<18 ans\)](#)).

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir [10 Pharmacologie clinique, 10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [10 Pharmacologie clinique, 10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)).

Insuffisance rénale

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

Patients dont le poids corporel se situe aux extrêmes

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg ou supérieur à 100 kg (voir [10 Pharmacologie clinique](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Des ajustements à l'administration du traitement doivent être effectués si les patients présentent les effets indésirables suivants :

Réactions systémiques liées à l'administration (RSLA)

- Si une RSLA de grade 2 survient pendant l'administration de SARCLISA SC, l'administration en cours doit être interrompue et ne doit pas être terminée. Une prémédication supplémentaire doit être administrée, au besoin, pour les administrations ultérieures de SARCLISA SC (voir [4 Posologie et administration](#), [4.1 Considérations posologiques](#) et [7 Mises en garde et précautions](#)).
- Si une RSLA de grade 3 survient pendant l'administration de SARCLISA SC, l'administration en cours doit être interrompue et ne doit pas être terminée. L'administration de SARCLISA SC peut être reprise lors de la prochaine administration prévue, avec une prémédication supplémentaire.
- Si une troisième RSLA de grade 3 survient, le traitement par SARCLISA SC doit être interrompu définitivement.
- Si une RSLA de grade 4 survient, le traitement par SARCLISA SC doit être interrompu définitivement.

Réactions au point d'injection (RPI)

- Si une RPI de grade 2 survient :
 - Pendant l'administration : L'administration de SARCLISA SC doit être interrompue et ne doit être reprise que lorsque les symptômes se sont atténués jusqu'à un grade ≤ 1 avec des pauses pendant l'administration (en cas d'utilisation de l'OBDS CirCLIQ) ou une administration plus lente (en cas d'injection manuelle).
 - Après l'administration : Poursuivre le traitement par SARCLISA SC lorsque les symptômes se sont atténués jusqu'à un grade ≤ 1 .
- Si une RPI de grade 3 ou 4 survient, SARCLISA SC doit être interrompu définitivement.

Si l'administration de SARCLISA SC à l'aide de l'OBDS CirCLIQ doit être interrompue, veuillez consulter le mode d'emploi de l'OBDS.

Neutropénie

En cas de toxicité hématologique, un report ou une omission de la dose de SARCLISA SC et l'utilisation de facteurs de stimulation des colonies (p. ex., G-CSF), conformément aux directives locales, peuvent être nécessaires afin de permettre à la numération de la formule sanguine de se normaliser (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

Pour connaître les renseignements relatifs à l'ajustement posologique des produits médicaux administrés en association avec SARCLISA SC, veuillez consulter leurs monographies de produit respectives.

4.4. Administration

Préparation de l'administration sous-cutanée

- SARCLISA SC doit être préparé et administré par un professionnel de la santé.
- Pour éviter les erreurs de médication, vérifier l'étiquette de la fiole de SARCLISA SC pour s'assurer qu'il s'agit du bon médicament pour une utilisation sous-cutanée (fiole avec un bouchon vert). Ne pas administrer SARCLISA SC par voie intraveineuse.
- La dose de 1 400 mg de SARCLISA SC est uniquement destinée à une administration sous-cutanée abdominale, au moyen de l'une des options suivantes :
 - Système d'administration porté sur le corps (OBDS) CirCLIQ
ou
 - Seringue de 20 mL et dispositif de perfusion pour administration manuelle
- SARCLISA SC est prêt à l'emploi. Ne pas diluer. Préparer et administrer SARCLISA SC par voie sous-cutanée en utilisant une technique aseptique (l'utilisation d'une hotte n'est pas requise).
- Avant l'utilisation, laisser SARCLISA SC atteindre la température ambiante pendant environ 20 minutes pour atténuer la douleur pendant l'injection. Conserver la fiole non perforée dans son emballage en carton d'origine avant l'utilisation pour la protéger de la lumière. Ne pas chauffer. Ne pas agiter.
- Les fioles de SARCLISA SC doivent être inspectées visuellement avant l'utilisation. La solution peut contenir quelques particules translucides à blanches. Ne pas utiliser SARCLISA SC si la solution est trouble ou décolorée, ou si des particules autres que celles décrites ci-dessus sont présentes.
- Vérifier la date de péremption.

Préparation avec un système d'administration porté sur le corps

- Le système d'administration porté sur le corps (OBDS) CirCLIQ est fourni dans un emballage distinct de SARCLISA SC.
- Consulter le mode d'emploi de l'OBDS CirCLIQ fourni avec le dispositif pour obtenir des renseignements complets sur la préparation et l'administration.
- Une fois la fiole perforée, l'injection avec l'OBDS CirCLIQ doit être effectuée dès que possible. Si l'injection n'est pas réalisée dans les 4 heures, jeter la fiole et l'OBDS.

Préparation avec une seringue et un dispositif de perfusion pour une administration manuelle

1. Avant de commencer, rassembler le matériel :
 - La seringue doit être une seringue en polypropylène de 20 mL avec raccord Luer.
 - L'aiguille de transfert doit être une aiguille en acier inoxydable de 18G avec **filtre de 5 microns** et raccord Luer.
 - Le dispositif de perfusion sous-cutanée doit être composé d'une aiguille en acier inoxydable de 23G et d'une tubulure d'une longueur maximale de 30 cm en polyéthylène ou en polychlorure de vinyle (PVC), avec un raccord Luer.

2. Retirer le capuchon vert de la fiole et nettoyer le bouchon en caoutchouc de la fiole avec une lingette imbibée d'alcool. Laisser sécher à l'air.
3. Fixer l'aiguille de transfert et remplir la seringue.
 - À l'aide de l'aiguille de transfert, prélever l'intégralité du contenu de la fiole de SARCLISA SC dans une seringue compatible de 20 mL.

Remarque : si la seringue contenant SARCLISA SC n'est pas utilisée immédiatement :

- retirer l'aiguille de transfert et la remplacer par un capuchon de fermeture pour seringue. Étiqueter la seringue de manière adéquate, afin d'indiquer le nom et la voie d'administration du médicament, conformément aux normes de l'établissement.
- La conserver à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) et à la lumière ambiante, pendant un maximum de 4 heures, durée de l'administration comprise. Jeter après 4 heures, si elle n'est pas utilisée.

4. Fixer le dispositif de perfusion sous-cutanée à la seringue et régler la dose.
 - Amorcer la seringue et le dispositif de perfusion sous-cutanée, puis régler la dose à 10 mL.
- Remarque : Pour éviter que l'aiguille ne se bouche, fixer le dispositif de perfusion sous-cutanée à la seringue juste avant de procéder à l'injection.

Administration

- Les jours où SARCLISA SC et le carfilzomib sont administrés, administrer la dexaméthasone en premier, suivie de SARCLISA SC, puis de la perfusion de carfilzomib.
- SARCLISA SC est uniquement destiné à une administration sous-cutanée abdominale.
- Changer de site d'injection lors de chaque administration sous-cutanée.
- Ne pas injecter d'autres médicaments à l'endroit où SARCLISA SC est injecté.
- Ne pas injecter aux endroits où la peau est blessée, sensible, rouge ou chaude ni en présence de cicatrices ou là où la peau est excessivement poilue.

Administration avec un système d'administration porté sur le corps

Consulter le mode d'emploi de l'OBDS CirCLIQ fourni avec le dispositif pour obtenir des renseignements complets sur la préparation et l'administration.

Administration avec une seringue et un dispositif de perfusion pour une administration manuelle

1. Préparer le site d'injection et insérer l'aiguille.
 - Nettoyer le site d'injection avec une lingette imbibée d'alcool et le laisser sécher.
 - Éviter d'injecter à moins de 5 cm du nombril.
 - Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille.
 - Pincer la peau au point d'injection de l'abdomen. Il est important de pincer suffisamment de peau pour injecter le produit sous la peau et non pas dans le muscle.

- Insérer l'aiguille à un angle de 45 degrés d'un seul mouvement rapide, comme lorsqu'on lance une fléchette.

Remarque : Essayer de limiter le mouvement de l'aiguille et de la seringue pendant l'injection. Si nécessaire, fixer le dispositif de perfusion sous-cutanée à l'aide d'un pansement.

2. Injecter 10 mL de SARCLISA SC par voie sous-cutanée dans l'abdomen, en environ 6 minutes.

Suspendre ou ralentir le débit d'administration si le patient éprouve une douleur. Si la douleur n'est pas soulagée en interrompant ou en ralentissant le débit d'administration, un deuxième site d'injection peut être choisi du côté opposé de l'abdomen pour administrer le reste de la dose.

Mise au rebut

Jeter toute portion inutilisée de la solution. Jeter tout le matériel ayant servi à la préparation et à l'administration de la solution conformément aux procédures standard.

4.5. Dose oubliée

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

5. Surdose

Aucun cas de surdosage de l'isatuximab n'est survenu pendant les études cliniques. Des doses de SARCLISA SC atteignant 1 400 mg ont été administrées par voie sous-cutanée au cours des études cliniques. Il n'existe aucun antidote spécifique connu pour traiter la surdose d'isatuximab. En cas de surdose, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite des signes et des symptômes d'effets indésirables, et un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être instauré (voir [7 Mises en garde et précautions](#), [8 Effets indésirables](#)).

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

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 3 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée (s.c.)	Solution pour injection sous-cutanée : • 1 400 mg/10 mL (fiole à usage unique de 20 mL); emballage contenant une fiole à usage unique Chaque mL de solution de SARCLISA SC contient 140 mg d'isatuximab.	Chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, eau pour injection, histidine, poloxamère 188 et saccharose

Le système d'administration porté sur le corps (OBDS) CirCLIQ est fourni dans un emballage distinct de SARCLISA SC.

7. Mises en garde et précautions

Généralités

Comme SARCLISA SC s'administre en association avec d'autres médicaments, les contre-indications, les mises en garde et précautions et les restrictions concernant la distribution relatives à l'emploi avec ces médicaments s'appliquent également à SARCLISA SC administré en traitement d'association. Les monographies de tous les médicaments utilisés en association avec SARCLISA SC doivent être consultées avant l'instauration du traitement.

Cancérogenèse et génotoxicité

Deuxièmes cancers primitifs

La fréquence des deuxièmes cancers primitifs (DCPs) est accrue chez les patients recevant des schémas contenant de l'isatuximab. L'incidence globale des deuxièmes cancers primitifs chez les patients traités par SARCLISA SC dans les essais cliniques est de 5,1 %, dont 3,7 % de cancers cutanés et 1,5 % de cancers non cutanés (voir [8 Effets indésirables](#)). Les cancers cutanés les plus fréquemment signalés étaient le carcinome basocellulaire et le carcinome épidermoïde de la peau (1,5 % pour chacun). Le cancer non cutané le plus fréquemment signalé était l'adénocarcinome du côlon et le cancer de la prostate (0,4 % pour chacun).

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

Conduite et utilisation de machines

De la fatigue et des étourdissements ont été rapportés chez les patients traités par isatuximab. Les patients ne devraient pas conduire de véhicule ni faire fonctionner de machine jusqu'à la disparition de ces événements.

Santé reproductive

- **Fertilité**

Aucune donnée recueillie chez l'humain (hommes et femmes) ou l'animal (mâles et femelles) n'est disponible pour déterminer les effets potentiels de l'isatuximab sur la fertilité (voir [16 Toxicologie non clinique](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

Effet sur l'évaluation de la réponse

L'isatuximab est un anticorps monoclonal de type IgG kappa qui peut être détecté fortuitement au cours du suivi clinique de la protéine du myélome (protéine M) endogène réalisé par électrophorèse des protéines sériques (EPS) ou électrophorèse par immunofixation. Cet effet peut donc nuire à l'exactitude de l'évaluation de la réponse complète chez certains patients atteints de myélome exprimant une protéine M de type IgG kappa. Il peut persister pendant au moins 6 mois après la dernière administration d'isatuximab. Chez les patients présentant une très bonne réponse partielle persistante, lorsqu'une interférence est soupçonnée, envisager d'autres méthodes pour évaluer la profondeur de la réponse (voir [9 Interactions médicamenteuses, 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire](#)).

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

La liaison de l'isatuximab à la molécule CD38 à la surface des érythrocytes peut se traduire par un résultat faussement positif au test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect). Le traitement par SARCLISA n'a pas eu d'effet sur le typage sanguin ABO/RhD. Afin d'éviter d'éventuels problèmes pendant la transfusion de concentrés érythrocytaires, il convient de vérifier le groupe sanguin du patient traité par l'isatuximab et d'effectuer les autres épreuves de dépistage nécessaires avant la première administration d'isatuximab. On peut envisager de réaliser le phénotypage avant le début du traitement par l'isatuximab, conformément aux pratiques locales. Si le traitement par l'isatuximab a déjà débuté, il faut informer la banque de sang que le patient reçoit de l'isatuximab et que l'on peut éviter les erreurs d'analyse de la compatibilité sanguine imputables à l'isatuximab en utilisant des érythrocytes traités au dithiothréitol (DTT). Si le patient a besoin d'une transfusion urgente, on peut transfuser des érythrocytes compatibles ABO/RhD non soumis à l'épreuve de compatibilité croisée, conformément aux pratiques de la banque de sang locale (voir [9 Interactions médicamenteuses, 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire](#)).

Système endocrinien et métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été signalés chez des patients ayant reçu des traitements contenant de l'isatuximab administré par voie intraveineuse. Les patients doivent être surveillés de près et des précautions appropriées doivent être prises. Aucun SLT n'a été signalé dans les études cliniques sur SARCLISA SC.

Système immunitaire

Réactions systémiques liées à l'administration (RSLA)

Dans les essais cliniques (N = 455), des RSLA sont survenues chez 3,3 % des patients. Des RSLA sont survenues lors de la première administration de SARCLISA SC chez 2,2 % des patients. Elles étaient principalement de faible grade (grade 1 ou 2) et ont disparu après tout au plus 3 jours. Les symptômes signalés de RSLA (tous inférieurs à 1 %) étaient principalement la pyrexie, la dyspnée et la tachycardie sinusale. Il y a eu un épisode de RSLA de grade 3 chez un patient qui a présenté de l'hypertension et de la dyspnée.

Des réactions anaphylactiques, y compris à issue fatale, ont été signalées après l'administration intraveineuse de SARCLISA. Les signes et symptômes de réactions anaphylactiques comprennent le bronchospasme, la dyspnée, l'œdème de Quincke et l'œdème.

Afin de réduire le risque de survenue et la gravité des RSLA, les patients doivent recevoir une prémédication comportant l'administration de montélukast (au cycle 1 uniquement), d'acétaminophène, de diphenhydramine ou d'un autre agent équivalent avant l'administration de SARCLISA SC; la dexaméthasone est administrée à la fois dans le cadre de la prémédication et du traitement du myélome (voir [4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques](#)). En cas de RSLA de grade > 2, des ajustements de l'administration doivent être envisagés (voir [4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [8 Effets indésirables](#)).

Infections

Des cas d'infection ont été signalés chez des patients traités par SARCLISA SC par voie sous-cutanée en association avec Pd, Kd ou VRd. Dans les études cliniques (N = 455), des infections sont survenues chez 73,2 % des patients, y compris des infections de grade ≥ 3 signalées chez 29,2 % des patients. Il s'agissait principalement de pneumonies, d'infections des voies respiratoires supérieures et de la COVID-19 (voir [8 Effets indésirables](#)).

Les patients traités par SARCLISA SC doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe d'infection et un traitement standard approprié doit être instauré. Une prophylaxie antibactérienne et antivirale (comme une prophylaxie contre le zona) doit être envisagée pendant le traitement (voir [4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques](#)).

Système sanguin et lymphatique

Neutropénie

Des cas de neutropénie ont été signalés chez des patients traités par SARCLISA SC par voie sous-cutanée en association avec Pd, Kd ou VRd. Dans les études cliniques (N = 455), une neutropénie basée sur les valeurs de laboratoire a été signalée chez 99,3 % des patients et elle est apparue comme effet indésirable chez 39,8 % des patients. Une neutropénie de grade 3 à 4 basée sur les valeurs de laboratoire a été signalée chez 68,1 % des patients et elle est apparue comme effet indésirable chez 34,9 % des patients. Des complications neutropéniques ont été constatées chez 15,6 % des patients, dont une neutropénie fébrile chez 3,1 % et des infections neutropéniques chez 13,0 % des patients (voir [8 Effets indésirables](#)).

Surveiller périodiquement la numération de la formule sanguine complète pendant le traitement. Une prophylaxie antibactérienne et antivirale (comme une prophylaxie contre le zona) peut être envisagée pendant le traitement. En présence de neutropénie, il faut être à l'affût de signes d'infection. Aucune réduction de la dose de SARCLISA SC n'est recommandée. Il peut être nécessaire de reporter la dose de SARCLISA SC à plus tard et d'administrer un facteur stimulant la formation de colonies (p. ex., G-CSF) pour permettre le rétablissement du nombre de neutrophiles (voir [4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de l'isatuximab chez la femme enceinte. Par ailleurs, aucune étude sur l'animal n'a évalué la toxicité de l'isatuximab sur la reproduction. Les anticorps monoclonaux de type immunoglobuline G1 sont connus pour traverser la barrière placentaire. En raison du mode d'action de l'isatuximab et de ses effets sur les souris génétiquement modifiées pour ne plus exprimer CD38 (knockout), l'exposition à l'isatuximab peut être nocive pour le fœtus, et notamment causer une déplétion des cellules immunitaires, des déficits neurologiques, une diminution de la densité osseuse et des troubles métaboliques. L'emploi de l'isatuximab chez la femme enceinte est déconseillé. Toute femme apte à procréer qui reçoit de l'isatuximab doit utiliser un moyen de contraception efficace tout au long du traitement et pendant au moins 7 mois après la fin de celui-ci.

L'administration de SARCLISA SC en association avec le pomalidomide ou le lénalidomide est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui pourraient devenir enceintes, car l'emploi du pomalidomide et du lénalidomide est contre-indiqué dans cette population. Veuillez consulter les monographies du pomalidomide, du lénalidomide et de la dexaméthasone pour connaître les exigences en matière de contraception et pour plus de détails.

7.1.2. Allaitement

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

L'emploi de SARCLISA SC en association avec le pomalidomide ou le lénalidomide est contre-indiqué chez la femme qui allaite, car le pomalidomide et le lénalidomide sont contre-indiqués dans cette population. Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez consulter les monographies de produit du pomalidomide, du lénalidomide et de la dexaméthasone.

7.1.3. Enfants et adolescents (< 18 ans) :

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1 Indications](#)).

7.1.4. Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Sur le nombre total de patients inclus dans les études cliniques portant sur SARCLISA SC (N = 455), 62,0 % (282 patients) étaient âgés de 65 ans et plus, tandis que 21,3 % (97 patients) étaient âgés de 75 ans et plus. Des différences d'innocuité ont été observées entre les patients de plus de 65 ans et les patients plus jeunes. On a rapporté des effets indésirables survenus en cours de traitement (EIT) de grade > 3 chez 76,3 % des patients âgés de moins de 65 ans et chez 81,9 % des patients âgés de 65 ans ou plus, des EIT fatals pendant la période de traitement chez 3,5 % des patients âgés de moins de 65 ans et chez 7,1 % des patients âgés de 65 ans ou plus. On a rapporté des EIT graves chez 46,8 % des patients âgés de moins de 65 ans et chez 53,5 % des patients âgés de 65 ans ou plus, des EIT entraînant l'arrêt définitif du traitement chez 6,4 % des patients âgés de moins de 65 ans et chez 7,8 % des patients âgés de 65 ans ou plus.

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

Formulation sous-cutanée (SARCLISA SC) :

Dans les essais cliniques sur SARCLISA SC, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 % des patients) étaient la neutropénie (39,8 % comme effet indésirable et 99,3 % comme anomalie biologique), la diarrhée (23,7 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (21,1 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 51,0 % des patients traités par SARCLISA SC. L'effet indésirable grave le plus fréquent (chez ≥ 5 % des patients) était la pneumonie (10,3 %). Des effets indésirables à issue fatale survenus pendant le traitement ont été signalés chez 5,1 % des patients.

Un arrêt définitif du traitement en raison d'effets indésirables a été rapporté chez 7,3 % des patients traités par SARCLISA SC.

Traitement du myélome multiple récidivant et/ou réfractaire associant SARCLISA SC, le pomalidomide et la dexaméthasone (IRAKLIA, Isa-SC + Pd contre Isa-IV + Pd)

Les données sur l'innocuité présentées dans cette section sont tirées de l'étude clinique IRAKLIA, une étude de phase 3 randomisée, en mode ouvert, menée chez des patients atteints de myélome multiple récidivant et réfractaire (voir [14 Études cliniques](#)). Pour évaluer les effets indésirables, SARCLISA SC, à raison de 1 400 mg, administré par voie sous-cutanée et associé au pomalidomide et à la dexaméthasone (Isa-SC + Pd) a été comparé à SARCLISA IV, à raison de 10 mg/kg, administré par voie intraveineuse et associé au pomalidomide et à la dexaméthasone (Isa-IV + Pd).

Les effets indésirables les plus fréquents (chez ≥ 20 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes) étaient la neutropénie (31,9 % avec Isa-SC + Pd contre 31,1 % avec Isa-IV + Pd comme effet indésirable, 98,1 % avec Isa-SC + Pd contre 95,0 % avec Isa-IV + Pd comme anomalie biologique), la pneumonie (26,6 % avec Isa-SC + Pd contre 28,0 % avec Isa-IV + Pd), l'infection des voies respiratoires supérieures (22,8 % avec Isa-SC + Pd contre 23,9 % avec Isa-IV + Pd), la diarrhée (19,8 % avec Isa-SC + Pd contre 20,1 % avec Isa-IV + Pd), et les réactions systémiques liées à l'administration (1,5 % avec Isa-SC + Pd contre 25,0 % avec Isa-IV + Pd). Des effets indésirables graves sont survenus chez 52,9 % des patients traités par Isa-SC + Pd et chez 48,1 % de ceux traités par Isa-IV + Pd. L'effet indésirable grave le plus fréquent (observé chez ≥ 5 % des patients) était la pneumonie (20,5 % avec Isa-SC + Pd contre 19,7 % avec Isa-IV + Pd). Des effets indésirables d'issue fatale durant le traitement ont été signalés chez 3,8 % des patients dans le groupe Isa-SC + Pd et chez 4,2 % des patients dans le groupe Isa-IV + Pd (l'effet indésirable survenant chez plus de 1 % des patients était une pneumonie, chez 1,5 % des patients dans

le groupe Isa-SC + Pd et 3,0 % dans le groupe Isa-IV + Pd).

Un arrêt définitif du traitement à l'étude en raison d'effets indésirables a été rapporté chez 8,4 % des patients traités par Isa-SC + Pd et chez 8,7 % des patients traités par Isa-IV + Pd.

Des réactions au point d'injection associées à la voie d'administration sous-cutanée ont été signalées pour 0,37 % des injections chez 4,2 % des patients; l'incidence des réactions systémiques liées à l'administration (RLSA) était plus faible chez les patients sous Isa-SC + Pd (1,5 % contre 25 % dans le groupe Isa-IV + Pd).

Les résultats d'innocuité d'Isa-SC + Pd étaient cohérents dans toutes les catégories de poids corporel et conformes au profil d'innocuité connu d'Isa-IV + Pd (voir [10 Pharmacologie clinique](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Traitement du myélome multiple récidivant et/ou réfractaire associant SARCLISA SC avec le carfilzomib et la dexaméthasone (IZALCO, Isa-SC + Kd)

Les données sur l'innocuité présentées dans cette section sont tirées de l'étude clinique IZALCO, une étude de phase 2 séquentielle, randomisée, en mode ouvert, menée chez des patients atteints de myélome multiple récidivant et réfractaire. Dans l'étude IZALCO, SARCLISA SC, à raison de 1 400 mg, a été administré par voie sous-cutanée en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (Isa-SC + Kd). SARCLISA SC a été administré soit à l'aide de l'OBDS CirCLIQ, soit par administration manuelle, dans 3 cohortes de patients (voir [14 Études cliniques](#)).

L'effet indésirable le plus fréquent (observé chez ≥ 20 % des patients traités par Isa-SC + Kd) était les infections des voies respiratoires supérieures (37,8 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 40,5 % des patients traités par Isa-SC + Kd. L'effet indésirable grave le plus fréquent (> 5 %) était la pneumonie (10,8 %). Des effets indésirables d'issue fatale pendant le traitement ont été signalés chez 5,4 % des patients (une méningite, un œdème pulmonaire aigu, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un décès de cause inconnue ont été signalés chez 1 patient chacun).

Un arrêt définitif du traitement à l'étude en raison d'effets indésirables a été rapporté chez 8,1 % des patients traités par Isa-SC + Kd.

Des RSLA (grade 1 ou 2) sont survenues chez 2,7 % (N = 2) des patients. Les deux épisodes sont survenus lors de la première injection manuelle d'isatuximab et se sont résolus en une journée. Aucune RSLA n'a été signalée lors de l'administration à l'aide de l'OBDS CirCLIQ.

L'incidence des réactions au point d'injection était similaire lors de l'administration à l'aide de l'OBDS CirCLIQ (0,86 % des injections effectuées à l'aide de l'OBDS et 4,7 % des patients) et de l'administration manuelle (1,34 % des injections manuelles et 6,8 % des patients).

Traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué associant SARCLISA SC avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone chez des patients qui ne sont pas admissibles à une greffe autologue de cellules souches (GACS) (IsaSocut, Isa-SC + VRd)

Les données sur l'innocuité présentées dans cette section sont tirées d'IsaSocut, une étude clinique de phase 2 multicentrique, en mode ouvert, à un seul groupe, menée chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches. SARCLISA SC, à raison de 1 400 mg, a été administré par voie sous-cutanée à l'aide de l'OBDS CirCLIQ en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (Isa-SC + VRd) (voir [14 Études cliniques](#)).

Les effets indésirables les plus fréquents (observés chez ≥ 20 % des patients traités par Isa-SC + VRd) étaient la neutropénie (77,0 %), la lymphopénie (66,2 %), la neuropathie sensorielle périphérique (47,3 %), la constipation (43,2 %), la diarrhée (40,5 %), l'asthénie (31,1 %), la thrombocytopénie (29,7 %), la réaction au point d'injection (27,0 %), l'insomnie (25,7 %) et l'érythème (20,3 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 44,6 % des patients traités par Isa-SC + VRd. L'effet indésirable grave le plus fréquent (> 5 %) était la pneumonie (8,1 %). Des effets indésirables d'issue fatale pendant le traitement ont été signalés chez 2 patients (2,7 %) (arrêt cardio-respiratoire et infarctus du myocarde signalés chez 1 patient chacun).

Un arrêt définitif du traitement à l'étude en raison d'effets indésirables a été rapporté chez 4,1 % des patients.

Des réactions au point d'injection ont été signalées lors de 2,05 % des injections et chez 27,0 % des patients lors de l'administration à l'aide de l'OBDS CirCLIQ. Des réactions systémiques liées à l'administration ont été signalées chez 9,5 % des patients.

Formulation intraveineuse (SARCLISA) :

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

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

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

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

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

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

Traitement du myélome multiple récidivant et/ou réfractaire associant SARCLISA au carfilzomib et à la dexaméthasone (Isa-Kd) (étude IKEMA)

Les données sur l'innocuité exposées dans la section qui suit sont tirées de l'essai clinique IKEMA mené à répartition aléatoire en mode ouvert chez des patients adultes atteints de myélome multiple qui avaient déjà reçu un traitement. Lors de l'étude IKEMA, les patients ont reçu SARCLISA à raison de 10 mg/kg en association au carfilzomib et à la dexaméthasone (Isa-Kd) (N = 177) ou carfilzomib et de la dexaméthasone (Kd) (N = 122) (voir [14 Études cliniques](#)). Chez les patients ayant reçu le schéma Isa-Kd, la durée médiane d'exposition à SARCLISA était de 79,9 semaines (intervalle : 1 à 111 semaines).

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

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

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

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

Traitement associant SARCLISA, le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (Isa-VRd) chez des patients présentant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non admissibles à une GACS (étude IMROZ)

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

Lors de l'étude IMROZ, les effets indésirables les plus fréquemment signalés (chez ≥ 20 % des patients traités par Isa-VRd) ont été la diarrhée (54,8 %), la neuropathie sensorielle périphérique (54,4 %), la pneumonie (39,9 %), la cataracte (38,0 %), la constipation (35,7 %), la fatigue (34,6 %), les infections des voies respiratoires supérieures (34,2 %), l'œdème périphérique (32,7 %), la neutropénie (30,0 %), la réaction liée à la perfusion (23,6 %), l'insomnie (22,4 %), la Covid-19 (22,4 %), la dorsalgie (22,1 %), la bronchite (22,1 %) et l'asthénie (21,7 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 70,7 % des patients recevant le schéma Isa-VRd et chez 67,4 % de ceux traités par le schéma VRd. L'effet

indésirable grave le plus fréquent (touchant > 5 % des patients du groupe Isa-VRd) a été la pneumonie (29,7 % des patients du groupe Isa-VRd contre 21,0 % de ceux du groupe VRd, y compris la pneumonie liée à la Covid-19). Des effets indésirables d'issue fatale sont survenus durant le traitement (EIT de grade 5) chez 11 % des patients du groupe Isa-VRd et chez 5,5 % de ceux du groupe VRd (les effets indésirables mortels signalés à une fréquence supérieure à 1 % des patients, selon les termes privilégiés, ont été une pneumonie à la Covid-19 survenant chez 3,0 % de ceux du groupe Isa-VRd et une pneumonie survenant chez 1,5 % de ceux du groupe Isa-VRd et chez 1,1 % de ceux du groupe VRd). On a mis fin de façon définitive au traitement en raison d'effets indésirables chez 22,8 % et 26 % des patients traités par les schémas Isa-VRd et VRd, respectivement (les effets indésirables les plus fréquents nécessitant un arrêt définitif du traitement chez plus de 1 % des patients, selon les termes privilégiés, ont été une pneumonie liée à la Covid-19 survenant chez 3,0 % de ceux du groupe Isa-VRd et chez 0,6 % de ceux du groupe VRd, pneumonie, survenant chez 2,3 % de ceux du groupe Isa-VRd et chez 2,2 % de ceux du groupe VRd, et mort subite survenant chez 1,5 % de ceux du groupe Isa-VRd).

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

Formulation sous-cutanée (SARCLISA SC) :

Traitement du myélome multiple récidivant et/ou réfractaire associant SARCLISA SC, le pomalidomide et la dexaméthasone (IRAKLIA, Isa-SC + Pd contre Isa-IV + Pd)

Le [Tableau 4](#) présente les effets indésirables observés pendant la période de traitement chez 527 patients atteints de myélome multiple, traités par SARCLISA SC, à raison de 1 400 mg, en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (Isa-SC + Pd) contre SARCLISA IV, à raison de 10 mg/kg, en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (Isa-IV + Pd).

Le [Tableau 10](#) présente les anomalies hématologiques biologiques survenues en cours de traitement dans l'étude IRAKLIA.

Tableau 4 – Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients dans le groupe Isa-SC + Pd ou dans le groupe Isa-IV + Pd – IRAKLIA

Classification par système et organe Terme privilégié	Isatuximab par voie sous-cutanée + pomalidomide + dexaméthasone (N = 263)			Isatuximab par voie intraveineuse + pomalidomide + dexaméthasone (N = 264)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Infections et infestations						
Pneumonie ^a	26,6 %	16,3 %	2,3 %	28,0 %	17,8 %	2,7 %
Infection des voies respiratoires supérieures	22,8 %	1,5 %	0 %	23,9 %	1,5 %	0 %
COVID-19	12,5 %	1,9 %	0,4 %	15,2 %	1,9 %	0 %
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie ^b	31,9 %	11,4 %	20,2 %	31,1 %	13,3 %	17,8 %

Tableau 4 – Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients dans le groupe Isa-SC + Pd ou dans le groupe Isa-IV + Pd – IRAKLIA

Classification par système et organe Terme privilégié	Isatuximab par voie sous-cutanée + pomalidomide + dexaméthasone (N = 263)			Isatuximab par voie intraveineuse + pomalidomide + dexaméthasone (N = 264)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Affections psychiatriques						
Insomnie	14,8 %	2,7 %	0 %	14,8 %	4,5 %	0 %
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	19,8 %	1,5 %	0 %	20,1 %	0,8 %	0 %
Constipation	14,4 %	0 %	0 %	12,9 %	0 %	0 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue	19,4 %	3,8 %	0 %	14,0 %	1,1 %	0 %
Œdème périphérique	8,4 %	0 %	0 %	11,7 %	1,1 %	0 %
Investigations						
Diminution de la numération des neutrophiles ^b	18,3 %	4,2 %	14,1 %	15,5 %	3,4 %	12,1 %
Lésions, intoxications et complications d'interventions						
Réaction systémique liée à l'administration	1,5 %	0,4 %	0 %	25,0 %	1,1 %	0 %

^a Le terme « pneumonie » regroupe les termes suivants : pneumonie, pneumonie liée à la COVID-19, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie à *Influenza*, pneumonie à virus para-influenza, pneumonie bactérienne, pneumonie atypique, pneumonie à coronavirus, pneumonie à métapneumovirus, pneumonie à *Escherichia*, pneumonie à *Haemophilus*, pneumonie à virus respiratoire syncytial, pneumonie virale, pneumonie à virus herpès simplex, pneumonie à *Acinetobacter*, pneumonie à adénovirus, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à *Legionella*, pneumonie à *Mycoplasma*, pneumonie pneumococcique et pneumonie à *Pseudomonas*.

^b Les valeurs hématologiques de laboratoire n'ont été consignées comme EIT que si elles ont entraîné l'arrêt du traitement et/ou une modification de la dose et/ou répondaient à un critère de gravité.

Version 27.0 de la terminologie MedDRA.

Remarque : Des événements de pneumonie de grade 5 ont été signalés chez 5 (1,9 %) et 4 (1,5 %) patients des groupes Isa-IV + Pd et Isa-SC + Pd, respectivement. Un événement de grade 5 de COVID-19 (0,4 %) a été signalé dans le groupe Isa-SC + Pd. Aucun événement de grade 5 n'a été signalé pour les autres TP inclus dans ce tableau.

Traitement du myélome multiple récidivant et/ou réfractaire associant SARCLISA SC avec le carfilzomib et la dexaméthasone (IZALCO, Isa-SC + Kd)

Le [Tableau 5](#) présente les effets indésirables observés durant la période de traitement chez 74 patients atteints de myélome multiple et traités par SARCLISA SC, à raison de 1 400 mg, en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (ISA-SC + Kd) (voir [14 Études cliniques](#)).

Le [Tableau 11](#) présente les anomalies hématologiques biologiques survenues en cours de traitement dans l'étude IZALCO.

Tableau 5 – Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients – IZALCO

Classification par système et organe Terme privilégié	Isatuximab par voie sous-cutanée + carfilzomib + dexaméthasone (N = 74)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	37,8 %	1,4 %	0 %
Pneumonie ^a	17,6 %	9,5 %	0 %
Covid-19	12,2 %	0 %	0 %
Affections vasculaires			
Hypertension	13,5 %	4,1 %	0 %
Affections psychiatriques			
Insomnie	12,2 %	2,7 %	0 %
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	10,8 %	0 %	0 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Pyrexie	10,8 %	1,4 %	0 %

^a Le terme « pneumonie » regroupe les termes suivants : Pneumonie, aspergillose bronchopulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et pneumonie à virus respiratoire syncytial.
Version 27.0 de la terminologie MedDRA.

Traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué associant SARCLISA SC avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone chez des patients qui ne sont pas admissibles à une greffe autologue de cellules souches (GACS) (IsaSocut, Isa-SC + VRd)

Le [Tableau 6](#) présente les effets indésirables observés pendant la période de traitement de l'étude IsaSocut chez 74 patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et traités par SARCLISA SC, à raison de 1 400 mg, en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (Isa-SC + VRd).

Le [Tableau 12](#) présente les anomalies hématologiques biologiques survenues en cours de traitement dans l'étude IsaSocut.

Tableau 6 – Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients – IsaSocut

Classification par système et organe Terme privilégié	Isatuximab par voie sous-cutanée + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone (N = 74)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Infections et infestations			
Pneumonie ^a	14,9 %	6,8 %	1,4 %
Bronchite	13,5 %	0 %	0 %
Grippe	12,2 %	0 %	0 %
Affections hématologiques et du système lymphatique^b			
Neutropénie	77,0 %	36,5 %	13,5 %
Lymphopénie	66,2 %	39,2 %	27,0 %
Thrombocytopénie	29,7 %	14,9 %	10,8 %
Anémie	18,9 %	9,5 %	0 %
Affections psychiatriques			
Insomnie	25,7 %	0 %	0 %
Affections du système nerveux			
Neuropathie sensorielle périphérique	47,3 %	2,7 %	0 %
Affections gastro-intestinales			
Constipation	43,2 %	2,7 %	0 %
Diarrhée	40,5 %	0 %	0 %
Nausées	14,9 %	0 %	0 %
Vomissements	10,8 %	0 %	0 %
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané			
Érythème	20,3 %	0 %	0 %
Exanthème maculaire	10,8 %	1,4 %	0 %
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Douleur dorsale	16,2 %	0 %	0 %
Spasmes musculaires	13,5 %	0 %	0 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Asthénie	31,1 %	2,7 %	0 %
Réaction au point d'injection	27,0 %	0 %	0 %
Œdème périphérique	18,9 %	1,4 %	0 %
Pyrexie	10,8 %	0 %	0 %
Investigations			
Diminution du poids	13,5 %	0 %	0 %

^a Le terme « pneumonie » comprend les termes suivants : pneumonie liée à la COVID-19, pneumonie, pneumonie bactérienne et pneumonie virale.

^b Toutes les neutropénies (grades 1 à 5) et tous les événements hématologiques de grade > 3 ont systématiquement été consignés comme EIT, même s'ils n'étaient pas cliniquement significatifs.

Version 27.0 de la terminologie MedDRA.

Description de certains effets indésirables

Insuffisance cardiaque

Chez les patients traités par l'isatuximab par voie sous-cutanée en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, deux cas d'insuffisance cardiaque (2,7 %, un cas grave) ont été signalés.

Infections

Dans les études cliniques sur SARCLISA SC (N = 455), les infections les plus fréquemment signalées (≥ 10 %) étaient les infections des voies respiratoires supérieures (21,1 %), la pneumonie (14,9 %) et la COVID-19 (12,7 %). Des infections de grade > 3 ont été signalées chez 29,2 % des patients, dont 10,5 % de pneumonies de grade ≥ 3 , 2,2 % de COVID-19 de grade > 3 et 1,1 % d'infections des voies respiratoires supérieures de grade ≥ 3 . Des infections graves ont été signalées chez 29,9 % des patients. L'infection grave la plus fréquente (≥ 5 %) était la pneumonie (15,8 %). Les infections ont entraîné l'arrêt du traitement chez 3,1 % des patients. Des infections mortelles ont été signalées chez 2,9 % des patients.

Réactions au point d'injection (RPI)

Dans les études cliniques sur SARCLISA SC (N = 455), des réactions au point d'injection (RPI) lors de l'administration sous-cutanée d'isatuximab ont été signalées chez 12,3 % des patients (10,5 % de grade 1 et 1,8 % de grade 2) et lors de 1,52 % des injections (148 épisodes sur 9 743 injections). Aucune RPI de grade 3, 4 ou 5 n'a été signalée. Les RPI sont survenues le jour de l'administration chez 86,0 % des patients. Toutes les RPI se sont résolues, dont 76,7 % le jour même. 5 % des patients dans le groupe Isa-SC + Pd et dans le groupe Isa-SC + Kd ont présenté des symptômes de RPI (informations non recueillies dans les études portant sur Isa-VRd). Les symptômes les plus fréquents (> 1 %) de RPI étaient l'érythème au point d'injection (3,1 %) et l'ecchymose au point d'injection (1,3 %).

Dans l'étude IZALCO, l'incidence de RPI (8,1 % des patients) était similaire lors de l'administration à l'aide de l'OBDS CirCLIQ (0,86 % des injections effectuées par le dispositif) et de l'administration manuelle (1,34 % des injections effectuées manuellement).

Dans l'étude IRAKLIA, parmi les 11 patients (4,2 %) ayant reçu au moins une administration de SARCLISA SC à domicile (55 administrations [1,1 %]), 1 RPI a été signalée. La RPI était un épisode unique de grade 1 qui s'est résolu le jour même.

Deuxièmes cancers primitifs (DCPs)

Dans les études cliniques sur SARCLISA SC (N = 455), des deuxièmes cancers primitifs (DCPs) ont été signalés chez 5,1 % des patients. Ceux-ci comprenaient un cancer de la peau chez 3,7 % des patients, des tumeurs solides autres que le cancer de la peau chez 1,5 % des patients et un cancer hématologique chez 0,2 % des patients. L'arrêt complet et permanent du traitement en raison d'un deuxième cancer primitif est survenu chez 2 patients (0,4 %) (1 patient avec un carcinome mammaire invasif et 1 patient avec un syndrome myélodysplasique).

Réactions systémiques liées à l'administration (RSLA)

Dans les essais cliniques sur SARCLISA SC (N = 455), des RSLA associées à SARCLISA SC ont été signalées chez 3,3 % des patients. Des RSLA sont survenues lors de la première administration chez 2,2 % des patients et lors des administrations suivantes chez 1,3 % des patients. Chez les patients ayant présenté des RSLA, des RSLA sont survenues le jour de l'administration (44,4 % des patients) et jusqu'à 3 jours après l'administration (16,7 % des patients). Des RSLA de grades 1, 2 et 3 ont été signalées chez 2,0 %, 1,1 % et 0,2 % des patients, respectivement. Aucune RSLA de grade 4 ou 5 n'a été signalée. Toutes les RSLA se sont résolues dans les 3 jours. Les symptômes les plus fréquemment signalés de RSLA (tous inférieurs à 1 %) étaient la pyrexie, la dyspnée et la tachycardie sinusale, tandis que les symptômes de grade > 3 étaient l'hypertension et la dyspnée avec Isa-SC + Pd et Isa-SC + Kd (informations non recueillies dans les études portant sur Isa-VRd). Aucune administration sous-cutanée d'isatuximab n'a été temporairement ou définitivement interrompue en raison de RSLA (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

Dans les essais cliniques sur l'isatuximab par voie intraveineuse dans le traitement du myélome multiple, des réactions anaphylactiques sont survenues chez < 1 % des patients.

Formulation intraveineuse (SARCLISA) :

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

Les EI observés durant la période de traitement chez 301 patients de l'essai ICARIA-MM sont exposés au [Tableau 7](#) (voir [14 Études cliniques](#)). Au moment de l'analyse, la durée médiane d'exposition était de 41 semaines (intervalle : 1,3 à 76,7) dans le groupe Isa-Pd et de 24 semaines (intervalle : 1,0 à 73,7) dans le groupe Pd. Le [Tableau 13](#) présente les anomalies hématologiques biologiques survenues en cours de traitement dans l'étude ICARIA-MM.

Tableau 7 – Résumé des effets indésirables survenus en cours de traitement ayant une incidence tous grades confondus ≥ 5 % dans le groupe Isa-Pd et une différence d'incidence tous grades confondus ≥ 2 % entre les groupes Isa-Pd et Pd au cours de l'étude ICARIA-MM (EFC14335) – Population évaluable sur le plan de l'innocuité

	Pd (N = 149)			Isa-Pd à 10 mg/kg (N = 152)		
Classification par système et organe [#] Terme privilégié [#]	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie ^a	50 (33,6)	25 (16,8)	23 (15,4)	71 (46,7)	24 (15,8)	45 (29,6)
Neutropénie fébrile	3 (2,0)	2 (1,3)	1 (0,7)	18 (11,8)	16 (10,5)	2 (1,3)
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	29 (19,5)	1 (0,7)	0	39 (25,7)	3 (2,0)	0
Nausées	14 (9,4)	0	0	23 (15,1)	0	0
Vomissements	5 (3,4)	0	0	18 (11,8)	2 (1,3)	0
Stomatite	4 (2,7)	0	0	10 (6,6)	1 (0,7)	0
Troubles généraux						
Œdème périphérique	16 (10,7)	0	0	20 (13,2)	1 (0,7)	0
Infections et infestations						

Tableau 7 – Résumé des effets indésirables survenus en cours de traitement ayant une incidence tous grades confondus $\geq 5\%$ dans le groupe Isa-Pd et une différence d'incidence tous grades confondus $\geq 2\%$ entre les groupes Isa-Pd et Pd au cours de l'étude ICARIA-MM (EFC14335) – Population évaluable sur le plan de l'innocuité

	Pd (N = 149)			Isa-Pd à 10 mg/kg (N = 152)		
Classification par système et organe[#] Terme privilégié[#]	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Infection des voies respiratoires supérieures	26 (17,4)	1 (0,7)	0	43 (28,3)	5 (3,3)	0
Pneumonie ^c	34 (22,8)	24 (16,1)	4 (2,7)	47 (30,9)	33 (21,7)	5 (3,3)
Bronchite	13 (8,7)	1 (0,7)	0	36 (23,7)	5 (3,3)	0
Infection virale herpétique ^d	4 (2,7)	0	0	15 (9,9)	1 (0,7)	0
Rhinopharyngite	7 (4,7)	0	0	14 (9,2)	0	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions						
Réaction liée à la perfusion ^b	0	0	0	58 (38,2)	2 (1,3)	2 (1,3)
Investigations						
Diminution du poids	2 (1,3)	0	0	10 (6,6)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Baisse de l'appétit	7 (4,7)	1 (0,7)	0	15 (9,9)	2 (1,3)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Douleur thoracique musculosquelettique	7 (4,7)	0	0	13 (8,6)	0	0
Douleur osseuse	8 (5,4)	2 (1,3)	0	12 (7,9)	1 (0,7)	0
Faiblesse musculaire	7 (4,7)	0	0	11 (7,2)	1 (0,7)	0
Myalgie	5 (3,4)	0	0	10 (6,6)	0	0
Affections du système nerveux						
Maux de tête	8 (5,4)	0	0	15 (9,9)	0	0
Tremblements	6 (4,0)	0	0	12 (7,9)	3 (2,0)	0
Étourdissements	4 (2,7)	0	0	8 (5,3)	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Dyspnée	15 (10,1)	2 (1,3)	0	23 (15,1)	6 (3,9)	0

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

^a Une neutropénie de grade 5 a été signalée chez 1 patient (0,7 %) dans le groupe Isa-Pd; elle a été jugée comme n'étant pas liée au traitement à l'étude.

^b La réaction liée à la perfusion était un EIT considéré comme étant lié à la perfusion par les investigateurs, et survenant généralement moins de 24 heures après le début de la perfusion.

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

^d « Infection virale herpétique » comprend les termes suivants : herpès simplex, zona, zona disséminé, herpès buccal et varicelle.

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

[#]Version 21.0 de la terminologie MedDRA

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

Traitement du myélome multiple récidivant et/ou réfractaire associant SARCLISA au carfilzomib et à la dexaméthasone (Isa-Kd) (étude IKEMA)

Le [Tableau 8](#) et le [Tableau 14](#) présentent les effets indésirables et les résultats anormaux des analyses de laboratoire observés durant la période de traitement de l'étude IKEMA chez 299 patients atteints de myélome multiple et traités par SARCLISA à raison de 10 mg/kg en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (Isa-Kd) comparativement à ceux observés chez les patients qui ont reçu le carfilzomib et la dexaméthasone (Kd) (voir [14 Études cliniques](#)).

Tableau 8 – Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients recevant SARCLISA, du carfilzomib et de la dexaméthasone (Isa-Kd), avec une différence ≥ 5 % entre les groupes par rapport au groupe témoin dans l'étude IKEMA

Effets indésirables	SARCLISA + carfilzomib + dexaméthasone (Isa-Kd) (N = 177)			Carfilzomib + dexaméthasone (Kd) (N = 122)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	36,2 %	2,8 %	0 %	28,7 %	2,5 %	0 %
Vomissements	15,3 %	1,1 %	0 %	9,0 %	0,8 %	0 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue ^h	41,8 %	5,1 %	0 %	32,0 %	3,3 %	0 %
Infections						
Infection des voies respiratoires supérieures ^b	66,7 %	9,0 %	0 %	57,4 %	7,4 %	0 %
Pneumonie ^c	36,2 %	19,2 %	3,4 %	30,3 %	14,8 %	2,5 %
Bronchite ^d	23,7 %	2,3 %	0 %	13,1 %	0,8 %	0 %
Lésions, intoxications et complications d'interventions						
Réaction liée à la perfusion ^a	45,8 %	0,6 %	0 %	3,3 %	0 %	0 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Dyspnée ^f	28,8 %	5,1 %	0	23,8 %	0,8 %	0 %
Toux ^g	22,6 %	0 %	0 %	14,8 %	0 %	0 %
Affections vasculaires						
Hypertension ^e	37,3 %	20,3 %	0,6 %	32,0 %	18,0 %	1,6 %

Tableau 8 – Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients recevant SARCLISA, du carfilzomib et de la dexaméthasone (Isa-Kd), avec une différence ≥ 5 % entre les groupes par rapport au groupe témoin dans l'étude IKEMA

Effets indésirables	SARCLISA + carfilzomib + dexaméthasone (Isa-Kd) (N = 177)			Carfilzomib + dexaméthasone (Kd) (N = 122)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4

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

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

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

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

^e Le terme « hypertension » comprend : hypertension, augmentation de la tension artérielle et crise hypertensive.

^f Le terme « dyspnée » comprend : dyspnée et dyspnée d'effort.

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

^h Le terme « fatigue » comprend : fatigue et asthénie.

Traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué associant SARCLISA au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (Isa-VRd) chez des patients qui ne sont pas admissibles à une greffe autologue de cellules souches (GACS) (étude IMROZ)

Le [Tableau 9](#) présente les effets indésirables observés pendant la période de traitement de l'étude IMROZ, chez 263 patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et traités par SARCLISA à raison de 10 mg/kg en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (Isa-VRd) par rapport au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (VRd) (voir [14 Études cliniques](#)). Le [Tableau 15](#) présente les anomalies hématologiques biologiques survenues en cours de traitement dans l'étude IMROZ.

Tableau 9 – Effets indésirables signalés dans l'étude IMROZ : ≥ 10 % des patients et ≥ 5 % plus élevés dans le groupe Isa-VRd par rapport au groupe VRd

Classification par système et organe Terme privilégié	SARCLISA + bortézomib+ lénalidomide + dexaméthasone (N = 263)			Bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone (N = 181)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie	30,0 %	19,0 %	11,0 %	21,5 %	16,0 %	4,4 %
Affections oculaires						
Cataracte	38,0 %	15,6 %	0 %	25,4 %	11,0 %	0 %
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	54,8 %	7,2 %	0,4 %	48,6 %	8,3 %	0 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						

Tableau 9 – Effets indésirables signalés dans l'étude IMROZ : ≥ 10 % des patients et ≥ 5 % plus élevés dans le groupe Isa-VRd par rapport au groupe VRd

Classification par système et organe Terme privilégié	SARCLISA + bortézomib+ lénalidomide + dexaméthasone (N = 263)			Bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone (N = 181)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Fatigue	34,6 %	8,0 %	0 %	26,5 %	6,6 %	0 %
Affections du système immunitaire						
Réaction anaphylactique	0,4 %	0 %	0,4 %	0 %	0 %	0 %
Infections et infestations						
Pneumonie ^a	39,9 %	25,1 %	2,3 %	27,6 %	15,5 %	3,9 %
Covid-19 ^c	22,4 %	0,8 %	0 %	16,6 %	1,1 %	0,6 %
Lésions, intoxications et complications d'interventions						
Réaction liée à la perfusion	23,6 %	0,4 %	0 %	1,1 %	0 %	0 %

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

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

Version 26.0 de la terminologie MedDRA.

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

Description de certains effets indésirables

Arythmies cardiaques

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

Insuffisance cardiaque

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

Réactions liées à la perfusion (RLPs)

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

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

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

Au cours des essais cliniques sur le myélome multiple, des réactions anaphylactiques ont été rapportées en association avec des réactions liées à la perfusion chez 5 patients (0,3 %). Les signes et symptômes de réactions anaphylactiques comprennent le bronchospasme, la dyspnée, l'œdème de Quincke et l'œdème. Aucune réaction anaphylactique n'a été signalée au cours des essais cliniques ICARIA-MM et IKEMA; 1 patient (0,4 %) a présenté une réaction anaphylactique (réaction liée à la perfusion de grade 4) au cours de l'essai clinique IMROZ.

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

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

Infections

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

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

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

Au cours des essais cliniques portant sur le myélome multiple récidivant et réfractaire, on a rapporté des cas de zona chez 2,0 % des patients. Pendant l'étude ICARIA-MM, la fréquence du zona a été de 4,6 % et de 0,7 %, respectivement, dans les groupes recevant les schémas Isa-Pd et Pd, tandis qu'elle a été de 2,3 % et de 1,6 %, respectivement, chez les participants à l'étude IKEMA qui recevaient les schémas Isa-Kd et Kd. Au cours des essais cliniques sur le myélome multiple nouvellement diagnostiqué, on a rapporté des cas de zona chez 3,3 % des patients. Pendant l'étude IMROZ, la fréquence du zona a été de 5,7 % et de 5,5 %, respectivement, dans les groupes recevant les schémas Isa-VRd et VRd.

Neutropénie

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

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

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

Deuxièmes cancers primitifs (DCPs)

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

Dans l'étude ICARIA-MM, des cas de deuxième cancer primitif ont été signalés après une période de suivi médiane de 52,4 mois chez 10 patients (6,6 %) du groupe Isa-Pd et chez 3 patients (2,0 %) du groupe Pd. Les cas de deuxième cancer primitif étaient le plus souvent le cancer de la peau (3,9 % des patients du groupe Isa-Pd et 2,0 % des patients du groupe Pd). D'autres tumeurs solides sont survenues chez 2,0 % des patients du groupe Isa-Pd (un patient souffrait également d'un cancer de la peau) comparativement à aucun patient du groupe Pd. Une tumeur maligne hématologique est survenue dans le groupe Isa-Pd (syndrome myélodysplasique [0,7 %]). Deux patients ont interrompu le traitement par Isa-Pd en raison d'un deuxième cancer primitif (un avec mélanome métastatique, un avec syndrome myélodysplasique). Le reste du traitement a été poursuivi après la résection de la nouvelle tumeur maligne.

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

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les autres EIT d'importance clinique observés dans l'étude IRAKLIA comprennent :

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile.

Affections gastro-intestinales : distension abdominale, douleur abdominale, dyspepsie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réaction au point d'injection, malaise.

Affections du système immunitaire : hypogammaglobulinémie.

Infections et infestations : bronchite, zona, rhinopharyngite, candidose buccale, infection par le virus para-influenza.

Investigations : augmentation du poids.

Affections du système nerveux : hypoesthésie.

Affections psychiatriques : agitation, anxiété, nervosité.

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

Conclusions des essais cliniques

Formulation sous-cutanée (SARCLISA SC) :

Tableau 10 – Anomalies des analyses hématologiques biologiques observées en cours de traitement chez les patients recevant le schéma Isa-SC + Pd par rapport à ceux recevant le schéma Isa-IV + Pd – IRAKLIA

Paramètre de laboratoire	Isatuximab par voie sous-cutanée + pomalidomide + dexaméthasone (N = 263)			Isatuximab par voie intraveineuse + pomalidomide + dexaméthasone (N = 264)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Neutropénie	98,1 %	33,7 %	51,0 %	95,0 %	30,7 %	43,7 %
Anémie	96,2 %	17,6 %	0 %	94,6 %	19,5 %	0 %
Lymphopénie	94,3 %	39,8 %	9,6 %	88,9 %	36,8 %	5,4 %
Thrombocytopénie	85,1 %	12,6 %	13,4 %	83,5 %	12,3 %	10,7 %

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

Version CTCAE : 5

Tableau 11 – Anomalies des analyses hématologiques biologiques observées en cours de traitement chez les patients recevant le schéma Isa-SC + Kd – IZALCO

Paramètre de laboratoire	Isatuximab par voie sous-cutanée + carfilzomib + dexaméthasone (N = 74)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Anémie	100 %	20,5 %	0 %
Lymphopénie	90,4 %	52,1 %	6,8 %
Thrombocytopénie	89 %	11 %	8,2 %
Neutropénie	52,1 %	13,7 %	1,4 %

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

Version CTCAE : 5

Tableau 12 – Anomalies des analyses hématologiques biologiques observées en cours de traitement chez les patients recevant le schéma Isa-VRd – IsaSocut

Paramètre de laboratoire	Isatuximab par voie sous-cutanée + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone (N = 74)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Anémie	98,6 %	9,5 %	0 %
Lymphopénie	93,2 %	39,2 %	25,7 %
Thrombocytopénie	85,1 %	14,9 %	10,8 %
Neutropénie	75,7 %	35,1 %	13,5 %

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

Version CTCAE : 5

Formulation intraveineuse (SARCLISA) :

Tableau 13 – Anomalies des analyses de laboratoire hématologiques observées en cours de traitement chez les patients recevant le schéma Isa-Pd par rapport à ceux recevant le schéma Pd – Étude ICARIA-MM (EFC14335)

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

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

* Version CTCAE : 4.03.

Tableau 14 – Anomalies biologiques observées en cours de traitement chez les patients recevant le schéma Isa-Kd par rapport à ceux recevant le schéma Kd – Étude IKEMA

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

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

Version CTCAE : 4.03.

Tableau 15 – Anomalies des analyses de laboratoire hématologiques observées en cours de traitement chez les patients recevant le schéma Isa-VRd par rapport à ceux recevant le schéma VRd – Étude IMROZ

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

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

Version CTCAE : 4.03.

9. Interactions médicamenteuses

9.4. Interactions médicament-médicament

L'isatuximab n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du pomalidomide, du carfilzomib, du bortézomib ou du lénalidomide, ou vice-versa.

9.5. Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Effet sur les analyses sérologiques

La protéine CD38 s'exprimant à la surface des érythrocytes, l'anticorps anti-CD38 isatuximab pourrait interférer avec les tests sérologiques effectués par la banque de sang et provoquer, chez les patients traités par l'isatuximab, des réactions faux positifs au test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect), au dépistage des anticorps, à l'identification des anticorps à l'aide de panels d'hématies-tests, ainsi qu'à l'épreuve de compatibilité croisée à l'antiglobuline humaine (voir [7 Mises en garde et précautions](#)). Cette interférence avec le test de Coombs indirect peut persister pendant au moins 6 mois après la dernière administration d'isatuximab. Les résultats du test indirect à l'antiglobuline se sont révélés positifs pendant le traitement par Isa-SC + Pd chez 60,5 % des patients testés, pendant le traitement par Isa-IV + Pd chez 67,7 % des patients, et pendant le traitement par Isa-IV + Kd chez 63,3 % des patients. Les patients chez qui le résultat du test était positif ont reçu des transfusions sanguines sans montrer de signe d'hémolyse. Le traitement par l'isatuximab n'a pas eu d'effet sur le typage sanguin ABO/RhD.

Interférence avec les tests d'électrophorèse des protéines sériques et d'immunofixation

L'isatuximab peut être détecté fortuitement au cours du suivi de la protéine M réalisé par électrophorèse des protéines sériques (EPS) ou immunofixation, et peut donc fausser l'évaluation de la réponse au traitement fondée sur les critères du groupe international de travail sur le myélome (International Myeloma Working Group, IMWG). En raison de cette interférence, le dosage Hydrashift a été utilisé de façon courante dans les études cliniques IRAKLIA et IZALCO pour l'évaluation de l'efficacité, afin de déterminer la réponse complète chez les patients atteints d'un myélome à protéine IgG kappa. Elle peut persister pendant au moins 6 mois après la dernière administration d'isatuximab. Chez les patients présentant une très bonne réponse partielle persistante, lorsqu'une interférence est soupçonnée, envisager d'utiliser un test d'électrophorèse par immunofixation validé spécifique à l'isatuximab (Sebia Hydrashift) pour éliminer l'interférence de l'isatuximab et visualiser spécifiquement toute protéine M sérique restante, afin de faciliter la détermination de la réponse complète (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

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

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

En inhibant l'activité enzymatique de la protéine CD38, qui catalyse la synthèse et l'hydrolyse de l'ADP-ribose cyclique (cADPR), l'isatuximab pourrait contribuer aux fonctions immunorégulatrices.

L'isatuximab inhibe la production de l'ADP-ribose cyclique dépendant du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) extracellulaire dans les cellules de myélome multiple.

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

10.2. Pharmacodynamie

Numération des cellules NK, des lymphocytes B CD19⁺, des lymphocytes T CD4⁺ et des lymphocytes T régulateurs (T_{REG})

Les propriétés pharmacodynamiques de l'isatuximab employé seul ont été caractérisées. Une baisse du nombre absolu de cellules NK totales (incluant les cellules NK CD16⁺ low CD56⁺ bright inflammatoires et les cellules NK CD16⁺ bright CD56⁺ dim cytotoxiques), de lymphocytes B CD19⁺, de lymphocytes T CD4⁺ et de lymphocytes T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) a été observée dans le sang périphérique.

Le nombre de lymphocytes T_{REG} a baissé davantage chez les patients qui répondaient à l'isatuximab que chez les autres.

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

Chez les patients atteints de myélome multiple traités par l'isatuximab par voie sous-cutanée ou intraveineuse dans des schémas d'association (Pd, Kd ou VRd), une baisse du nombre absolu de cellules NK totales (incluant les cellules NK CD16⁺ low CD56⁺ bright inflammatoires et les cellules NK CD16⁺ bright CD56⁺ dim cytotoxiques) a été observée dans la moelle osseuse ou le sang périphérique, respectivement.

Un lien entre l'exposition à l'isatuximab et le taux de réponse globale pour les formulations s.c. et i.v. a été observé.

10.3. Pharmacocinétique

Dans l'étude clinique pivot sur SARCLISA SC, l'isatuximab a été administré par voie sous-cutanée à une dose fixe de 1 400 mg, selon le même calendrier d'administration que l'isatuximab 10 mg/kg administré par voie intraveineuse, chez des patients atteints de myélome multiple récidivant et réfractaire (voir [14 Études cliniques, 14.1 Études cliniques par indication](#)). La C_{min} observée de l'isatuximab à l'état d'équilibre (correspondant à la dose avant l'administration au jour 1 du cycle 6) était un critère d'évaluation coprincipal pour démontrer la non-infériorité de l'isatuximab sous-cutané par rapport à l'isatuximab intraveineux.

Chez 121 patients évaluable dans chaque groupe, la C_{min} à l'état d'équilibre a montré une non-infériorité de l'isatuximab sous-cutané 1 400 mg (426 µg/mL) par rapport à l'isatuximab intraveineux 10 mg/kg (278 µg/mL), avec un rapport géométrique moyen de 1,53 (IC à 90 % : 1,32 à 1,78).

Absorption

Après l'administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue de l'isatuximab est de 75,9 % et le délai médian pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) est d'environ 4 jours dans l'étude TCD15484.

Distribution

D'après l'analyse pharmacocinétique de la population, le volume total de distribution est de 5,68 L.

Métabolisme

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

Élimination

L'élimination de l'isatuximab dépend de deux voies parallèles : présent en faible concentration, l'isatuximab est surtout éliminé par une voie non linéaire dépendant de la cible, mais en plus grande concentration, c'est la voie linéaire aspécifique qui l'emporte. Aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, l'élimination par voie linéaire domine. La clairance de l'isatuximab diminue de 60 % au fil du temps pour atteindre une valeur à l'équilibre de 0,00445 L/h (0,107 L/jour). La demi-vie terminale de l'isatuximab est de 40 jours.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents :**

Formulation sous-cutanée : Aucune étude portant sur l'isatuximab administré par voie sous-cutanée n'a été menée chez les patients pédiatriques.

Formulation intraveineuse : Dans la population de patients pédiatriques (de 17 mois à 17 ans), après la première administration intraveineuse d'isatuximab, dans les 3 cohortes, la C_{max} moyenne variait de 322 à 433 µg/mL et l'ASC_{1 semaine} moyenne de 28 592 à 31 703 µg.h/mL. Après des administrations répétées d'isatuximab par voie intraveineuse pendant 3 semaines, l'ASC moyenne cumulative variait de 130 862 à 148 397 µg.h/mL. Les données pharmacocinétiques rapportées chez les enfants et les adolescents atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) et de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) étaient cohérentes avec celles des adultes atteints de LLA et de myélome multiple à la même dose d'isatuximab administré par voie intraveineuse.

- **Personnes âgées :** Les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population menées chez 769 patients âgés de 31 à 86 ans (17,8 % des patients âgés de ≥ 75 ans) ont montré que l'âge n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de l'isatuximab administré par voie sous-cutanée.
- **Sexe :** Selon les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population, le sexe des sujets n'a pas eu d'effet cliniquement notable sur le comportement pharmacocinétique de l'isatuximab.
- **Origine ethnique :** Selon les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population, la race des sujets (blanche : 66,5 %, asiatique : 15,2 %, noire : 2,6 % ou autre : 1,7 %) n'a pas eu d'effet sur le comportement pharmacocinétique de l'isatuximab.
- **Insuffisance hépatique :** L'emploi de l'isatuximab n'a pas été formellement étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Parmi les 769 patients inclus dans l'analyse pharmacocinétique de population, 95 patients étaient atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubinémie totale de 1,0 à 1,5 fois plus élevée que la limite supérieure normale [LSN] ou taux d'AST supérieur à la LSN) et 7 patients étaient atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubinémie totale de 1,5 à 3 fois plus élevée que la LSN, peu importe le taux d'AST). L'atteinte hépatique légère n'a pas eu d'effet cliniquement notable sur le comportement pharmacocinétique de l'isatuximab administré par voie sous-cutanée. L'effet de l'insuffisance hépatique modérée (bilirubinémie totale > 1,5 à 3 fois la LSN, peu importe le taux d'AST) et grave (bilirubinémie totale > 3 fois la LSN, peu importe le taux d'AST) sur le comportement pharmacocinétique de l'isatuximab administré par voie sous-cutanée est inconnu.

- **Insuffisance rénale** : L'emploi de l'isatuximab n'a pas été formellement étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Les analyses pharmacocinétiques de population ont porté sur 769 patients, dont 380 atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 60 mais < 90 mL/min/1,73 m²), 187 atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 mais < 60 mL/min/1,73 m²) et 8 atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²).

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

Les résultats des analyses semblent montrer que le comportement pharmacocinétique de l'isatuximab ne diffère pas de manière notable chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à grave, dont l'insuffisance rénale terminale, et les patients dont la fonction rénale est normale.

- **Poids** : L'administration à dose fixe d'isatuximab 1 400 mg en formulation sous-cutanée a permis une exposition adéquate pour tous les sous-groupes de poids corporel (18 patients de moins de 50 kg, 91 patients de moins de 65 kg, 68 patients de plus de 85 kg, 23 patients de plus de 100 kg et 5 patients de plus de 120 kg).

À l'état d'équilibre après administration sous-cutanée, la C_{min} et l'ASC prédites moyennes étaient 44 % et 41 % plus faibles, respectivement, dans le groupe de poids corporel > 100 kg, et 24 % et 26 % plus élevées, respectivement, dans le groupe de poids corporel ≤ 50 kg, comparativement aux patients dont le poids corporel était compris entre 51 et 100 kg. Cependant, l'effet de cette exposition accrue sur l'innocuité chez les patients ayant un faible poids corporel (≤ 50 kg) n'a pas été établi.

Chez le nombre limité de patients évalués ayant un poids corporel > 120 kg, il existe un potentiel d'efficacité réduite avec la formulation sous-cutanée de l'isatuximab en raison de l'effet du poids corporel sur l'exposition.

10.4. Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, l'isatuximab pourrait avoir un pouvoir immunogène.

Dans des études cliniques sur le myélome multiple récidivant et/ou réfractaire avec SARCLISA SC en traitement d'association (MMRR, 371 patients évaluable), l'incidence des anticorps anti-médicament (AAM) survenus en cours de traitement était de 4,9 %, avec une incidence de 4,3 % dans l'étude pivot IRAKLIA. L'incidence des anticorps neutralisants survenus en cours de traitement dans le MMRR était de 0,5 %.

Dans l'étude clinique sur le myélome multiple nouvellement diagnostiqué, chez des patients évaluable pour l'immunogénicité (MMND, N = 65) et traités par SARCLISA SC en association avec VRd, l'incidence des AAM survenus en cours de traitement était de 15,4 %. L'incidence des anticorps neutralisants survenus en cours de traitement était de 3,1 %.

Dans l'ensemble, la plupart des réponses d'AAM étaient transitoires (88,9 % des patients atteints de MMRR et 90,0 % des patients atteints de MMND présentant des AAM). Aucun patient n'a présenté de réponse d'AAM persistante. Dans les populations de patients atteints de MMRR et de MMND, le profil d'immunogénicité dans les études sur Isa-SC était comparable à celui des études sur Isa-IV. Chez les patients traités par SARCLISA SC, dans le petit sous-groupe de patients positifs aux AAM, aucun effet évident des AAM n'a été observé sur la pharmacocinétique, l'innocuité ou l'efficacité de l'isatuximab.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Les fioles de solution de SARCLISA SC pour injection sous-cutanée doivent être conservées au réfrigérateur (de 2 °C à 8 °C) jusqu'à 20 minutes avant l'utilisation. Les fioles non perforées peuvent être conservées à température ambiante (≤ 30 °C) pendant une période unique ne dépassant pas 24 heures. Une fois la fiole sortie du réfrigérateur, elle ne doit pas y être remise.

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Conserver la solution dans la seringue pour administration manuelle pendant un maximum de 4 heures à température ambiante (de 15 °C à 25 °C) et à la lumière ambiante, durée de l'administration comprise. Jeter après 4 heures, si elle n'est pas utilisée.

Une fois la fiole perforée, l'injection avec le système d'administration porté sur le corps CirCLIQ doit être effectuée dès que possible. Si l'injection n'est pas réalisée dans les 4 heures, jeter la fiole et l'OBDS. Pour connaître les conditions de conservation de l'OBDS CirCLIQ, veuillez consulter le mode d'emploi de l'OBDS CirCLIQ.

Mise au rebut

Jeter toute portion inutilisée de la solution. Jeter tout le matériel ayant servi à la préparation et à l'administration de la solution conformément aux procédures standard.

12. Instructions particulières de manipulation du produit

Ne jamais mélanger SARCLISA SC avec d'autres produits médicaux.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Isatuximab

Nom chimique : Immunoglobuline G1 anti-antigène CD38 humain dimérique; hu38SB19 (chaîne lourde d'anticorps monoclonal humain-murin [Mus musculus] liée par ponts disulfure à la chaîne légère hu38SB19 d'anticorps monoclonal humain-murin)

Formule moléculaire et masse moléculaire : L'isatuximab se compose de chaînes légères et de chaînes lourdes. Chaque chaîne légère comprend 214 résidus d'acides aminés et chaque chaîne lourde, 450 résidus d'acides aminés. Le résidu de glutamine N-terminal sur la chaîne lourde est entièrement converti en pyroglutamate.

La majorité du K450 C-terminal sur la chaîne lourde est tronquée (entre 9 et 11 % du K450 C-terminal, selon la cartographie des peptides réduits).

L'isatuximab contient 32 cystéines qui forment 16 ponts disulfures et deux sites de glycosylation situés sur l'asparagine N300 de la chaîne lourde.

147 825 Da (forme glycosylée G₀F-G₀F)

Formule développée : L'isatuximab est un anticorps monoclonal dérivé de l'IgG₁ qui se lie sélectivement à la protéine transmembranaire CD38 humaine.

La protéine se compose de 2 chaînes légères kappa, ayant chacune un poids moléculaire d'environ 23 kDa, et de 2 chaînes lourdes IgG1, ayant chacune un poids moléculaire d'environ 49 kDa (forme déglycosylée) liées entre elles par des ponts disulfure.

Propriétés physicochimiques : La solution pour injection sous-cutanée est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, pouvant contenir quelques particules translucides à blanches.

Norme pharmaceutique : Norme reconnue

Caractéristiques du produit :

L'isatuximab est fabriqué au moyen d'une technologie reposant sur de l'acide désoxyribonucléique (ADN) recombinant provenant d'une lignée cellulaire de mammifère (ovaire de hamster chinois [CHO]). Le procédé de fabrication de l'isatuximab compte une série d'étapes, notamment la culture, la récolte et la purification (y compris l'inactivation ou le retrait d'éventuels virus) des cellules, ainsi que l'échange de tampon nécessaire à la préparation. Le procédé de purification comprend également un ensemble d'étapes chromatographiques.

14. Études cliniques

14.1. Études cliniques par indication

SARCLISA SC

Myélome multiple récidivant et/ou réfractaire

IRAKLIA (Isa-SC + Pd contre Isa-IV + Pd)

Données démographiques et plan de l'essai

Tableau 16 – Résumé des données démographiques des patients dans l'étude IRAKLIA (Isa-SC + Pd contre Isa-IV + Pd)

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée		Nombre de sujets (n)	Âge moyen, ans (tranche)	Sexe
IRAKLIA EFC15951	Phase III Étude multicentrique et multinationale, randomisée, en mode ouvert, menée auprès de 2 groupes de patients atteints de myélome multiple récidivant et/ou réfractaire. Les patients avaient déjà reçu au moins un autre traitement incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome.	Groupe Isa-SC + Pd : SARCLISA SC ^a (1 400 mg; voie s.c. avec un système d'administration porté sur le corps [OBDS] CirCLIQ) + pomalidomide ^b (4 mg; v.o.) + dexaméthasone ^c (40 mg v.o. ou i.v.; 20 mg pour les patients ≥ 75 ans)	Groupe Isa-IV + Pd : SARCLISA ^a (10 mg/kg; voie i.v.) + pomalidomide ^b (4 mg; v.o.) + dexaméthasone ^c (40 mg v.o. ou i.v.; 20 mg pour les patients ≥ 75 ans)	Total : 531 Isa-SC + Pd : 268 Isa-IV + Pd : 263	65,2 (tranche : 31 à 86)	Masculin : 293 (55,2 %) Féminin : 238 (44,8 %)

^a Administré les jours 1, 8, 15 et 22, durant le premier cycle et les jours 1, 15 et 29 à partir du cycle 2

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

^c Administrée les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle

Tableau 16 – Résumé des données démographiques des patients dans l'étude IRAKLIA (Isa-SC + Pd contre Isa-IV + Pd)

Chaque cycle est une période de 28 jours.

i.v. = intraveineuse; *s.c.* = sous-cutanée; *v.o.* = voie orale

L'efficacité et l'innocuité de SARCLISA SC administré par voie sous-cutanée en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (Isa-SC + Pd) ont été évaluées dans le cadre de l'étude IRAKLIA (EFC15951), une étude de phase III multicentrique, multinationale, randomisée, en mode ouvert, menée auprès de deux groupes de patients atteints de myélome multiple récidivant et/ou réfractaire. Les patients avaient déjà reçu au moins un autre traitement incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome.

Au total, 531 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit SARCLISA SC à dose fixe de 1 400 mg, administré par voie sous-cutanée à l'aide de l'OBDS CirCLIQ (groupe Isa-SC + Pd, 263 patients), soit SARCLISA IV, administré par perfusion intraveineuse à raison de 10 mg/kg (groupe Isa-IV + Pd, 268 patients) en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du poids corporel (< 65 kg, > 65 à < 85 kg, > 85 kg), de l'isotype du myélome (IgG contre non-IgG) et du nombre de lignes de traitements antérieures (1 à 2 contre ≥ 3). Les deux groupes de patients ont reçu le traitement par cycles de 28 jours jusqu'à ce que l'on observe la progression de la maladie ou des manifestations de toxicité inacceptables. Dans les deux groupes de traitement, l'isatuximab a été administré chaque semaine lors du premier cycle, puis toutes les deux semaines par la suite dans des centres d'étude cliniques. Onze patients ont reçu au moins une administration sous-cutanée d'isatuximab à domicile par un professionnel de la santé après le jour 1 du cycle 6, avec un total de 55 injections. Le pomalidomide était pris par voie orale en dose de 4 mg 1 fois par jour, du jour 1 au jour 21 de chaque cycle. La dexaméthasone était administrée par voie orale à raison de 40 mg (20 mg pour les patients âgés de ≥ 75 ans) les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle.

Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques et cliniques au début de l'étude étaient comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 66 ans (tranche : 31 à 86), 17,9 % des patients étaient âgés de ≥ 75 ans; 69,4 % des patients étaient blancs, 20,9 % asiatiques et 4,2 % noirs ou afro-américains. En outre, 32 % et 23 % des patients recevant respectivement les schémas Isa-SC + Pd et Isa-IV + Pd étaient atteints d'insuffisance rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m²). À leur admission dans l'étude, 59,3 %, 26,6 % et 12,1 % des patients présentaient un myélome multiple de stade I, II et III selon le système international de stadification (International Staging System, ISS), respectivement. Dans l'ensemble, 20,5 % des patients étaient porteurs d'anomalies chromosomiques comportant un risque élevé à leur admission dans l'étude; la délétion del(17p), les translocations t(4;14) et t(14;16), et l'anomalie chromosomique 1q21 étaient présentes chez 10 %, 9,6 %, 2,1 % et 35,6 % des patients, respectivement. Le poids corporel médian était de 72 kg (intervalle : 36 à 161), avec 32 % des patients ayant un poids < 65 kg, 44,1 % ayant un poids > 65 kg à < 85 kg et 23,9 % ayant un poids > 85 kg.

Le nombre médian de lignes de traitement antérieures s'établissait à 2 (intervalle : 1 à 8); 30 % des patients avaient reçu une ligne de traitement antérieure. Tous les patients sauf 1 avaient déjà reçu un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide, et 56 % des patients avaient déjà eu une greffe de cellules souches. Dans le groupe Isa-SC + Pd, 14,1 % des patients avaient déjà été exposés au daratumumab contre 10,8 % des patients dans le groupe Isa-IV + Pd. La majorité des patients (83,6 %) étaient réfractaires au lénalidomide, 50 % étaient réfractaires à un inhibiteur du protéasome et 44 % étaient réfractaires à la fois à un immunomodulateur et à un inhibiteur du protéasome.

La durée médiane du traitement par l'isatuximab était de 34 semaines dans les deux groupes de traitement.

L'étude IRAKLIA a été conçue pour démontrer la non-infériorité du traitement par SARCLISA SC, à raison de 1 400 mg, par rapport à SARCLISA IV en fonction des critères d'évaluation de l'efficacité co-primaires, le taux de réponse globale (TRG) et le critère d'évaluation pharmacocinétique de la C_{min} à l'état d'équilibre (correspondant à la valeur avant l'administration de la dose [« prédose »] le jour 1 du cycle 6).

Un comité d'examen indépendant (CEI) a évalué le TRG à partir des données sur la protéine M issues d'un laboratoire central et sur l'examen centralisé des images radiologiques, en s'appuyant sur les critères IMWG.

Résultats des études

Les résultats ont montré qu'en ce qui concerne le TRG et la C_{min} à l'état d'équilibre, SARCLISA SC, à raison de 1 400 mg, administré par voie sous-cutanée en association avec Pd est non inférieur à SARCLISA IV, à raison de 10 mg/kg, administré par voie intraveineuse en association avec Pd.

Le TRG était de 71,1 % dans le groupe SARCLISA SC et de 70,5 % dans le groupe SARCLISA IV.

Les résultats d'efficacité sont présentés au [Tableau 17](#).

Tableau 17 – TRG évalué par le CEI de SARCLISA SC comparativement à SARCLISA IV en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire (IRAKLIA)

Critères d'évaluation	Isatuximab par voie sous-cutanée ^d + pomalidomide + dexaméthasone (Isa-SC + Pd) (N = 263)	Isatuximab par voie intraveineuse + pomalidomide + dexaméthasone (Isa-IV + Pd) (N = 268)
Taux de réponse globale (RCs, RC, TBRP ou RP) n (%) ^a [IC à 95 %] ^b Risque relatif [IC à 95 %] ^c contre Isa-IV + Pd	187 (71,1 %) [65,2 % à 76,5 %]	189 (70,5 %) [64,7 % à 75,9 %]
	1,008 [0,903 à 1,126]	
Réponse complète stricte (RCs) + réponse complète (RC) n (%)	47 (17,9 %)	55 (20,5 %)
Très bonne réponse partielle (TBRP) n (%)	75 (28,5 %)	68 (25,4 %)
Réponse partielle (RP) n (%)	65 (24,7 %)	66 (24,6 %)

Durée médiane de suivi : 12 mois

^a Le TRG était défini comme la proportion de participants présentant comme meilleure réponse globale une réponse complète stricte (RCs), une réponse complète (RC), une très bonne réponse partielle (TBRP) ou une réponse partielle (RP), selon les critères de l'IMWG de 2016.

^b Estimation fondée sur la méthode de Clopper-Pearson.

Tableau 17 – TRG évalué par le CEI de SARCLISA SC comparativement à SARCLISA IV en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire (IRAKLIA)

Critères d'évaluation	Isatuximab par voie sous-cutanée ^d + pomalidomide + dexaméthasone (Isa-SC + Pd) (N = 263)	Isatuximab par voie intraveineuse + pomalidomide + dexaméthasone (Isa-IV + Pd) (N = 268)
-----------------------	--	--

^c Estimation fondée sur la méthode de Farrington-Manning. La non-infériorité était considérée comme atteinte si la limite inférieure de l'IC à 95 % était supérieure ou égale à 0,839.

^d L'isatuximab sous-cutané a été administré à l'aide de l'OBDs CirCLIQ et la durée médiane de l'injection (Q1, Q3) était de 13 (11, 15) minutes.

SARCLISA IV

Myélome multiple récidivant et/ou réfractaire

SARCLISA (isatuximab pour injection) est indiqué en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients présentant un myélome multiple récidivant et réfractaire qui ont déjà reçu au moins deux traitements antérieurs, incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome.

Étude ICARIA-MM (EFC14335)

Plan de l'essai et données démographiques de l'étude

Tableau 18 – Résumé des données démographiques des patients dans l'étude ICARIA-MM (EFC14335)

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen, ans (tranche)	Sexe
Étude ICARIA-MM (EFC14335)	Phase III Étude clinique multicentrique et multinationale, randomisée, en mode ouvert, menée dans 2 groupes de patients atteints de myélome multiple (MM) récurrent et réfractaire	Isa-Pd : SARCLISA (10 mg/kg; voie i.v.) ^a + pomalidomide (4 mg; v.o.) ^b + dexaméthasone faiblement dosée (40 mg v.o. ou i.v.; 20 mg chez les patients ≥ 75 ans) ^c Pd : Pomalidomide (4 mg; v.o.) ^b + dexaméthasone faiblement dosée (40 mg v.o. ou i.v.; 20 mg chez les patients ≥ 75 ans) ^c	Total : 307 Isa-Pd : 154 Pd : 153	67 (tranche : 36 à 86)	Masculin : 148 (48,2 %) Féminin : 159 (51,8 %)

Tableau 18 – Résumé des données démographiques des patients dans l'étude ICARIA-MM (EFC14335)

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen, ans (tranche)	Sexe
		Cycle de 28 jours			

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

^b 4 mg par voie orale 1 fois par jour, du jour 1 au jour 21 de chaque cycle de 28 jours.

^c Administrée les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

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

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

Les principaux critères d'admissibilité à l'étude comprenaient les suivants : patients de 18 ans et plus, diagnostic connu de myélome multiple, maladie mesurable, au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP), administrés seuls ou en association, et évolution de la maladie au terme ou au cours des 60 jours suivant la fin du dernier traitement. Les patients admissibles devaient présenter un indice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) variant de 0 à 2, un nombre de plaquettes $\geq 75\,000$ cellules/mm³, un nombre absolu de neutrophiles $\geq 1 \times 10^9$ /L, une clairance de la créatinine ≥ 30 mL/min (selon la formule MDRD), ainsi qu'un taux d'aspartate aminotransférase (AST) et/ou d'alanine aminotransférase (ALT) $\leq 3 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN). Les patients atteints d'une maladie réfractaire primaire ou qui avaient déjà reçu un traitement par un anticorps anti-CD38 n'étaient pas admissibles à l'étude.

Suivant une répartition aléatoire dans un rapport de 1:1, 154 des 307 patients admis ont reçu SARCLISA en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone faiblement dosée (schéma Isa-Pd) et les 153 autres, l'association pomalidomide-dexaméthasone faiblement dosée (schéma Pd). La répartition aléatoire a fait l'objet d'une stratification par l'âge (< 75 ans contre ≥ 75 ans) et le nombre de traitements d'intentions précédentes déjà reçus (2 ou 3 contre plus de 3).

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

Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient généralement comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 67 ans (tranche : 36 et 86); 19,9 % des patients avaient 75 ans ou plus; 10,4 % des patients avaient des antécédents de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'asthme. La proportion de patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min/1,73 m²) était de 38,7 % dans le groupe Isa-Pd, contre 33,8 % dans le

groupe Pd. Au moment de son diagnostic initial, le myélome multiple était de stade I, II et III – selon le système international de stadification ISS (International Staging System) – chez respectivement 25,1, 31,6 et 28,0 % des patients. Dans l'ensemble, 19,5 % des patients étaient porteurs d'anomalies chromosomiques comportant un risque élevé à leur admission à l'étude; la délétion del(17p) et les translocations t(4;14) et t(14;16) étaient présentes chez 12,1, 8,5 et 1,6 % des patients, respectivement.

Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 (intervalle : 2 à 11). Tous les patients avaient déjà reçu un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide, 56,4 % d'entre eux avaient reçu une greffe de cellules souches et 93,5 %, des agents alkylants. La majorité des patients étaient réfractaires au lénalidomide (92,5 %), à l'inhibiteur du protéasome (75,9 %) ou à la fois à l'agent immunomodulateur et à l'inhibiteur du protéasome (72,6 %); 59 % des patients étaient réfractaires au lénalidomide prescrit dans le cadre du plus récent traitement antérieur administré.

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

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

Résultats de l'étude

La survie sans progression (SSP) a été significativement plus longue chez les participants qui recevaient le schéma Isa-Pd plutôt que le schéma Pd. La SSP médiane était de 11,6 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 8,9 à 13,9) dans le groupe Isa-Pd et de 6,5 mois (IC à 95 % : 4,5 à 8,3) dans le groupe Pd (rapport de risque [RR] : 0,596; IC à 95 % : 0,436 à 0,814; $p = 0,0010$); ce qui correspond à une réduction de 40,4 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par Isa-Pd ([Tableau 19](#), [Figure 1](#)).

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

Tableau 19 – Efficacité du schéma SARCLISA-pomalidomide-dexaméthasone faiblement dosée et du schéma pomalidomide-dexaméthasone faiblement dosée dans le traitement du myélome multiple (analyse en intention de traiter)

Critère d'évaluation	SARCLISA + pomalidomide + dexaméthasone faiblement dosée (N = 154)	Pomalidomide + dexaméthasone faiblement dosée (N = 153)
Survie sans progression		
Médiane (mois) [IC à 95 %]	11,5 [8,9 - 13,9]	6,5 [4,5 - 8,3]
Rapport de risque ^a [IC à 95 %]	0,596 [0,44 - 0,81]	

Tableau 19 – Efficacité du schéma SARCLISA-pomalidomide-dexaméthasone faiblement dosée et du schéma pomalidomide-dexaméthasone faiblement dosée dans le traitement du myélome multiple (analyse en intention de traiter)

Critère d'évaluation	SARCLISA + pomalidomide + dexaméthasone faiblement dosée (N = 154)	Pomalidomide + dexaméthasone faiblement dosée (N = 153)
Valeur p ^a (test logarithmique par rangs stratifié)	0,0010	
Taux de réponse globale^b		
Répondeurs (RCs + RC + TBRP + RP), n (%) [IC à 95 %] ^c	93 (60,4) [0,522 - 0,682]	54 (35,3) [0,278 - 0,434]
Valeur p (test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel) ^a	< 0,0001	
Réponse complète stricte (RCs) + réponse complète (RC) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Très bonne réponse partielle (TBRP) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Réponse partielle (RP) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)

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

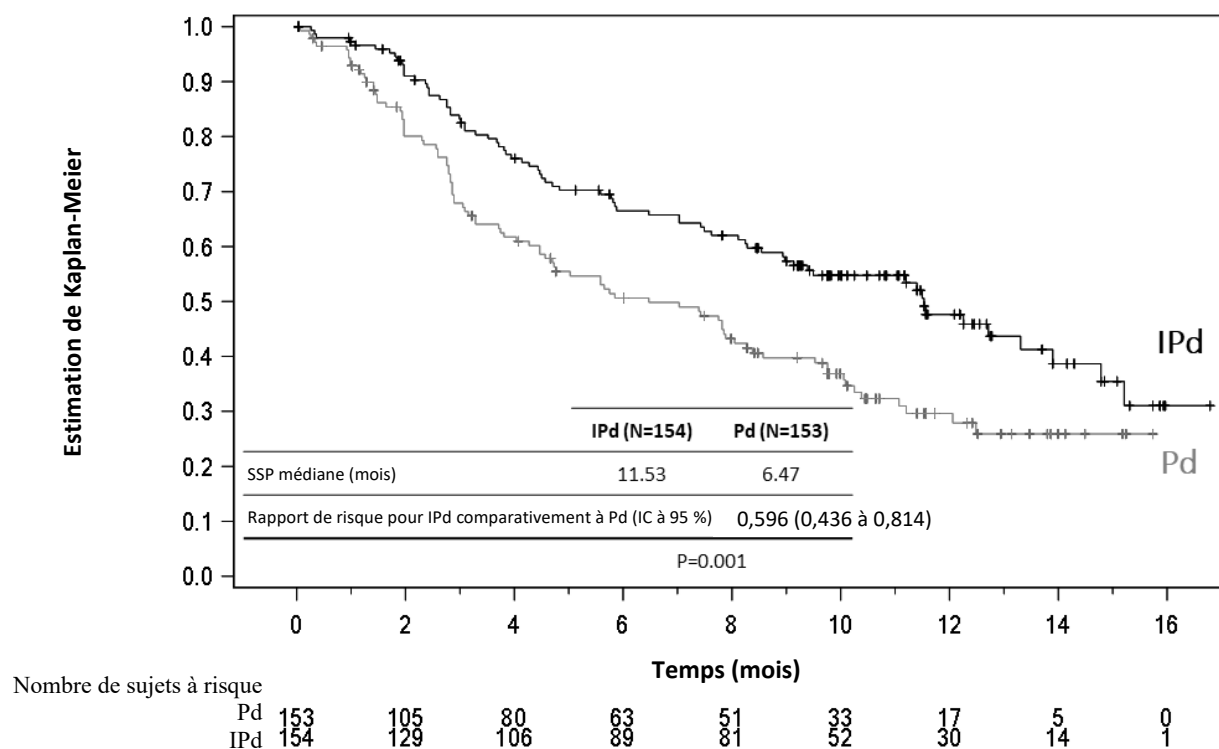
IC : intervalle de confiance. Calcul des IC relatifs aux paramètres évalués par méthode de Kaplan-Meier : transformation bilogarithmique de la fonction de survie et méthodes de Brookmeyer et Crowley.

La durée médiane de la réponse était de 13,3 mois (IC à 95 % : 10,6-non atteinte [NA]) dans le groupe Isa-Pd et de 11,1 mois (IC à 95 % : 8,5-NA) dans le groupe Pd.

Les résultats des analyses de sous-groupes fondées sur le rapport des risques instantanés de la SSP correspondaient de façon générale à ceux obtenus dans les sous-groupes prédéfinis de l'analyse principale de la SSP, notamment les patients exposés à un risque cytogénétique élevé, les patients > 75 ans, les cas de myélome diagnostiqué au stade III selon l'ISS à l'admission dans l'étude, les sujets ayant une ClCr initiale < 60 mL/min/1,73 m², les sujets ayant déjà reçu > 3 traitements d'intentions précédentes, les patients réfractaires au lénalidomide ou à l'inhibiteur du protéasome et les patients réfractaires au lénalidomide prescrit dans le cadre du plus récent traitement reçu avant l'admission à l'étude.

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

Figure 1 – Courbes de SSP de Kaplan-Meier (évaluées par le comité d'examen indépendant) dans la population en intention de traiter – Étude ICARIA-MM



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

SARCLISA (isatuximab pour injection) est indiqué en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire qui ont déjà reçu de 1 à 3 intentions de traitement.

Étude IKEMA (EFC15246)

Plan de l'essai et données démographiques de l'étude

Tableau 20 – Résumé des données démographiques des patients dans l'étude IKEMA (EFC15246)

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen, ans (tranche)	Sexe
IKEMA (EFC15246)	Phase III Étude multicentrique et multinationale, randomisée, en mode ouvert, menée dans 2 groupes de patients atteints de myélome multiple récurrent et/ou réfractaire qui avaient reçu de 1 à 3 traitements antérieurs.	Isa-Kd : SARCLISA (10 mg/kg i.v.) ^a + carfilzomib i.v. ^b + dexaméthasone (20 mg i.v. ou v.o.) ^c Kd : carfilzomib i.v. ^d + dexaméthasone (20 mg i.v. ou v.o.) ^e Cycle de 28 jours	Total : 302 Isa-Kd : 179 Kd : 123	63,1 (tranche : 33 à 90)	Masculin : 169 (56 %) Féminin : 133 (44 %)

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

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

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

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

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

Au total, 302 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 3:2 pour recevoir soit SARCLISA en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (Isa-Kd, 179 patients), soit le carfilzomib et la dexaméthasone (Kd, 123 patients). Les deux groupes de patients ont reçu le traitement par cycles de 28 jours jusqu'à ce que l'on observe la progression de la maladie ou des manifestations de toxicité inacceptables. SARCLISA a été administré à raison de 10 mg/kg par perfusion intraveineuse (i.v.) hebdomadaire au cours du premier cycle, puis toutes les 2 semaines par la suite. Le carfilzomib a été administré par perfusion i.v. à une dose de 20 mg/m² les jours 1 et 2, de 56 mg/m² les jours 8, 9, 15 et 16 du 1er cycle et de 56 mg/m² les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 des cycles subséquents de 28 jours. La dexaméthasone a été administrée (par voie i.v. les jours d'administration de l'isatuximab et/ou du carfilzomib et par voie orale les autres jours) à une dose de 20 mg les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 de chaque cycle de 28 jours. Les jours où SARCLISA et le carfilzomib étaient administrés, la dexaméthasone a été administrée en premier, suivie de la perfusion de SARCLISA, puis de la perfusion de carfilzomib.

Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient généralement comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 64 ans (tranche : 33 à 90); 8,9 % des patients avaient 75 ans ou plus. En outre, 24,0 % et 14,6 % des sujets recevant respectivement les schémas Isa-Kd et Kd étaient atteints d'insuffisance rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m²). Au moment de l'admission à l'étude, 53,0 %, 31,1 % et 15,2 % des patients présentaient un myélome multiple de stade I, II et III – selon le système international de stadification ISS (International Staging System) –, respectivement. Dans l'ensemble, 24,2 % des patients étaient porteurs d'anomalies chromosomiques comportant un risque élevé à leur admission à l'étude; la délétion del(17p) et les translocations t(4;14) et t(14;16) étaient présentes chez respectivement 11,3 %, 13,9 % et 2,0 % des patients. Un gain {1q21} a également été décelé chez 42,1 % des patients.

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

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

Résultats de l'étude

Le critère d'efficacité principal de l'étude IKEMA était la survie sans progression (SSP) de la maladie. Les résultats de la SSP ont été évalués par un comité d'examen indépendant (CEI) à partir des données sur la protéine M issues d'un laboratoire central et des clichés radiologiques, en s'appuyant sur les critères IMWG (International Myeloma Working Group).

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés au [Tableau 21](#), et la courbe de Kaplan-Meier de la SSP, à la [Figure 2](#).

Tableau 21 –Efficacité du schéma SARCLISA-carfilzomib-dexaméthasone par rapport au schéma carfilzomib-dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple dans l'étude IKEMA (analyse en intention de traiter)*

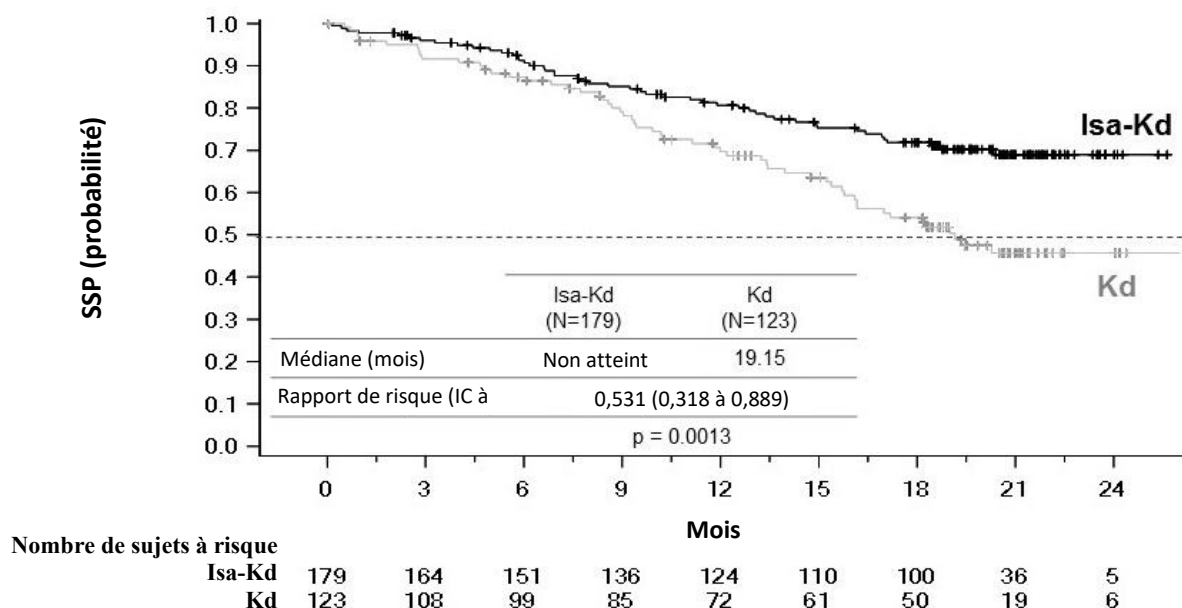
Critère d'évaluation	SARCLISA + carfilzomib + dexaméthasone N = 179	Carfilzomib + dexaméthasone N = 123
Survie sans progression^a		
Médiane (mois) [IC à 95 %]	NA [NA - NA]	19,15 [15,77 - NA]
Rapport de risque ^b [IC à 99 %]	0,531 [0,318 - 0,889]	
Valeur p (test logarithmique par rangs stratifié) ^b	0,0013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

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

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

NA : non atteint.

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



À un suivi médian de 44 mois, l'analyse finale de la SSP a montré une SSP médiane de 35,6 mois (IC à 95 % : 25,8 à 44) pour le groupe Isa-Kd par rapport à 19,2 mois (IC à 95 % : 15,8 à 25,0) pour le groupe Kd. La réponse complète finale, déterminée à l'aide d'un test d'électrophorèse par immunofixation spécifique à l'isatuximab pour éliminer l'interférence de l'isatuximab (voir [9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire](#)), était de 44,1 % (n = 79) dans le groupe Isa-Kd par rapport à 28,5 % (n = 35) dans le groupe Kd. Veuillez noter que dans le groupe Isa-Kd, 4 patients ayant obtenu une TBRP lors de l'analyse intermédiaire ont été reclassés en RC à l'aide de l'électrophorèse par immunofixation spécifique à l'isatuximab.

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

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

Les analyses de sous-groupes basées sur le risque relatif de SSP étaient cohérentes dans l'ensemble des sous-groupes préspecifiés comprenant des patients exposés à un risque cytogénétique élevé, les patients ≥ 65 ans, dont le DFGe initial (selon la formule MDRD) était < 60 mL/min/1,73 m², ayant déjà suivi au moins un traitement antérieur, ou présentant une maladie de stade III selon l'ISS au moment de l'entrée dans l'étude.

Myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissible à une greffe de cellules souches autologues

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

Étude IMROZ (EFC12522)

Plan de l'essai et données démographiques de l'étude

Tableau 22 – Résumé des données démographiques des patients dans l'étude IMROZ (EFC12522)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Résultats de l'étude

La survie sans progression (SSP) était le critère d'efficacité principal retenu de l'étude IMROZ. Un comité d'examen indépendant (CEI) a évalué la SSP à partir des données sur la protéine M issues d'un laboratoire central et des clichés radiologiques, en s'appuyant sur les critères IMWG (International Myeloma Working Group). Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux de réponse complète (RC), le taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (MRM) chez les patients présentant une RC, le taux de très bonne réponse partielle (TBRP) ou mieux, et la survie globale (SG).

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

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés au [Tableau 23](#), et la courbe de Kaplan-Meier de la SSP, à la [Figure 3](#) :

Tableau 23 – Efficacité du schéma SARCLISA-bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone et du schéma bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple (analyse en intention de traiter)

Critère d'évaluation	SARCLISA + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone N = 265	Bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone N = 181
Survie sans progression^a		
Médiane (mois)	NA	54,34
[IC à 95 %]	[NA - NA]	[45,21 - NA]
Rapport de risque ^b [IC à 98,5 %]	0,596 [0,406 - 0,876]	
Valeur p (test logarithmique par rangs stratifié, unilatéral) ^b	0,0005	
RC ou supérieure (RCs et RC)		
	74,7 %	64,1 %
[IC à 95 %] ^c	[0,690 - 0,798]	[0,566 - 0,711]
Valeur p (test logarithmique par rangs stratifié, unilatéral) ^b	0,0080	
Négativité de la maladie résiduelle minimale^d, RC		
	55,5 %	40,9 %
[IC à 95 %] ^c	[0,493 - 0,616]	[0,337 - 0,484]
Valeur p (test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel, unilatéral) ^b	0,0013	

^a Un comité d'examen indépendant (CEI) a évalué les résultats en matière de SSP à partir des données sur la protéine M issues d'un laboratoire central et des clichés radiologiques, en s'appuyant sur les critères IMWG (International Myeloma Working Group).

^b Stratification par âge (< 70 ans c. ≥ 70 ans) et du stade R-ISS (revised international staging system) (I ou II c. III ou c. non classé) selon l'IRT.

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

^d D'après un niveau de sensibilité de 10^{-5} selon le SNG dans la population en IdT.

RC : réponse complète; RCs : réponse complète stricte.

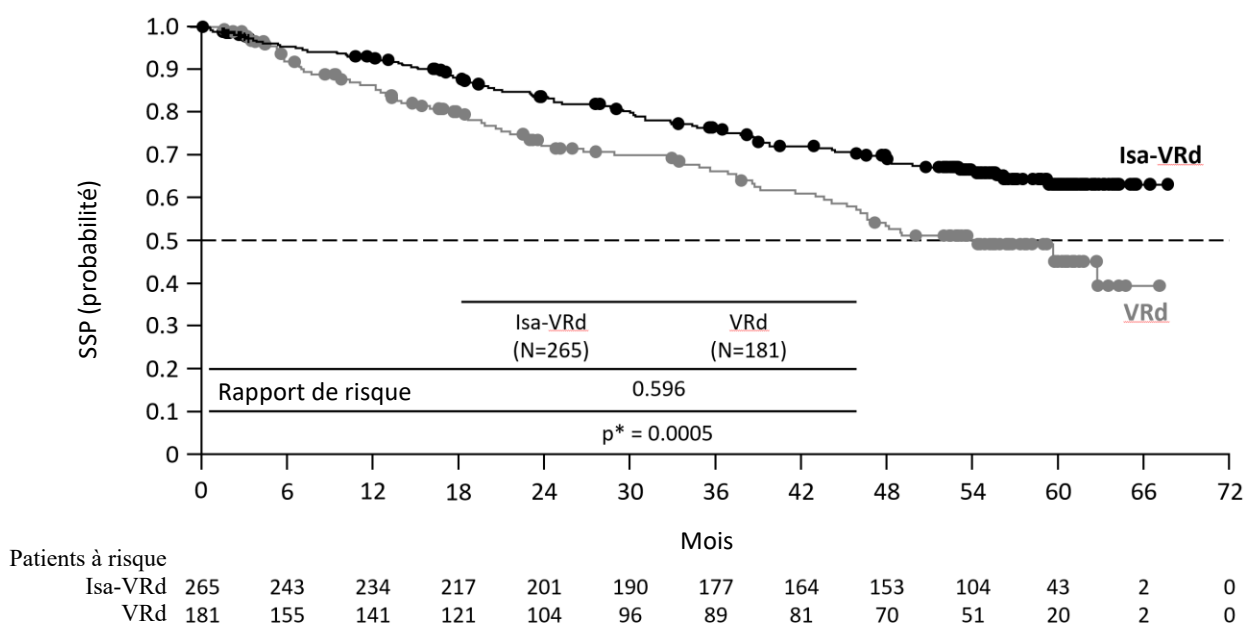
Date limite de collecte des données : 26 septembre 2023. Durée médiane de suivi : 59,73 mois.

NA : non atteint.

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

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

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



* Valeur de p unilatérale dérivée d'un test logarithmique par rangs stratifié

16. Toxicologie non clinique

Toxicologie générale : L'innocuité générale a été étudiée chez des singes cynomolgus, avec une administration par voie i.v. une fois par semaine pendant 3 semaines. Aucun effet indésirable n'a été observé jusqu'à la dose la plus élevée testée (100 mg/kg/semaine), bien que l'espèce sélectionnée ne soit pas pharmacologiquement réactive et, par conséquent, la pertinence pour les humains est inconnue.

Génotoxicité : Aucune étude n'a été menée visant à évaluer le potentiel génotoxique de l'isatuximab. L'isatuximab étant une molécule protéique de grande taille, il ne devrait pas interagir avec l'ADN ou tout autre matériel chromosomique.

Cancérogénicité : Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérogène de l'isatuximab.

Toxicité pour la reproduction et le développement : Aucune étude sur la reproduction, la toxicité pour le développement et la toxicité embryofœtale n'a été menée avec l'isatuximab. Il est reconnu que les anticorps monoclonaux de type immunoglobuline G1 traversent la barrière placentaire après le premier trimestre, ce transfert augmentant de façon linéaire au fil de la grossesse. En raison du mode d'action de l'isatuximab et de ses effets sur les souris génétiquement modifiées pour ne plus exprimer CD38 (knockout), l'exposition à l'isatuximab peut être nocive pour le fœtus, et notamment causer une déplétion des cellules immunitaires, des déficits neurologiques, une diminution de la densité osseuse et des troubles métaboliques.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

PrSARCLISA® SC

Isatuximab (i-sa-TU-ksi-mab) pour injection

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

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

À quoi sert SARCLISA SC :

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

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

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

SARCLISA SC est utilisé en association avec trois autres médicaments chez les patients ayant récemment reçu un diagnostic de myélome multiple qui ne peuvent pas recevoir une greffe de leurs propres cellules souches (moelle osseuse autologue) :

- le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone.

Comment fonctionne SARCLISA SC :

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

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

Les ingrédients de SARCLISA SC sont :

Ingrédients médicinaux : isatuximab

Ingrédients non médicinaux : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, eau pour injection, histidine, poloxamère 188, saccharose

SARCLISA SC se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

SARCLISA SC est fourni sous forme de solution pour injection sous-cutanée. La solution est offerte en fioles. Chaque fiole de 10 mL contient 1 400 mg d'isatuximab (140 mg/mL).

N'utilisez pas SARCLISA SC dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à l'isatuximab ou à tout autre ingrédient de SARCLISA SC.

Si vous avez un doute, consultez votre médecin ou un membre du personnel infirmier avant de recevoir SARCLISA SC.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SARCLISA SC, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par SARCLISA SC, dites-le immédiatement à votre médecin ou à un membre du personnel infirmier. Vous et votre médecin déciderez ensemble si les bienfaits de SARCLISA SC pour vous sont plus importants que le risque lié à l'emploi de ce médicament pour votre enfant. Les femmes qui reçoivent SARCLISA SC doivent utiliser un moyen de contraception efficace tout au long du traitement et pendant au moins 7 mois après la fin de celui-ci.
- Si vous allaitez. Vous et votre médecin déciderez ensemble si les bienfaits de l'allaitement sont plus importants que le risque lié à l'emploi de SARCLISA SC pour votre enfant. En effet, ce médicament pourrait passer dans votre lait et on ne sait pas quels effets il pourrait avoir sur votre enfant.
- Si vous avez déjà eu un zona (herpès zoster).

Autres mises en garde :Réactions allergiques (appelées réactions systémiques liées à l'administration)

Informez immédiatement votre médecin ou un membre du personnel infirmier si vous présentez des signes de réactions allergiques pendant ou après l'injection de SARCLISA SC.

Les symptômes graves des réactions allergiques liées à l'injection comprennent :

- pression artérielle élevée (hypertension)
- sensation d'essoufflement (dyspnée)

Les signes les plus fréquents de réactions allergiques liées à l'injection comprennent :

- fièvre, frissons
- sensation d'essoufflement (dyspnée)
- fréquence cardiaque accélérée (tachycardie sinusale)

Avant votre première injection sous-cutanée de SARCLISA SC, vous recevrez d'autres médicaments dans le but de réduire les symptômes de réactions allergiques, pour les premières injections au moins. Grâce à ces médicaments, les symptômes sont moins fréquents et moins graves.

Des réactions allergiques peuvent survenir pendant ou après l'injection de SARCLISA SC. Dans la plupart des cas, ces réactions n'étaient pas graves. Elles étaient réversibles et ont disparu après tout au plus 3 jours. Si vous présentez une réaction allergique, votre médecin ou un membre du personnel infirmier pourrait vous donner des médicaments supplémentaires pour traiter vos symptômes et prévenir les complications. Ils pourraient également ajuster votre traitement, au besoin.

Transfusion sanguine

Si vous avez besoin d'une transfusion sanguine, il faudra d'abord établir votre groupe sanguin en analysant un peu de votre sang. SARCLISA SC peut fausser les résultats de cette analyse sanguine pendant au moins 6 mois après votre dernière dose. Vous devez donc dire à la personne qui fera cette analyse que vous recevez SARCLISA SC. Votre médecin doit effectuer une analyse sanguine afin d'établir votre groupe sanguin avant de commencer le traitement par SARCLISA SC.

Baisse du nombre de globules blancs

Informez immédiatement votre médecin ou un membre du personnel infirmier si vous présentez de la fièvre, car elle pourrait être un signe d'infection. SARCLISA SC peut faire baisser le nombre de globules blancs dans votre sang; ces cellules jouent un rôle important dans la lutte contre les infections. Votre médecin surveillera votre taux de globules blancs pendant le traitement par SARCLISA SC. Votre médecin pourrait vous prescrire un antibiotique ou un médicament antiviral (par exemple, pour le zona) pour aider à prévenir toute infection. Vous pourriez également recevoir un médicament pour aider à augmenter votre nombre de globules blancs pendant le traitement par SARCLISA SC.

Infections

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

Enfants et adolescents

SARCLISA SC ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. En effet, l'efficacité de SARCLISA SC n'a pas été démontrée chez les patients pédiatriques.

Conduite et utilisation de machines

De la fatigue et des étourdissements ont été rapportés par des patients prenant SARCLISA SC. Si vous ressentez de la fatigue ou des étourdissements, évitez de conduire ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. SARCLISA SC est utilisé en association avec d'autres médicaments susceptibles d'affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Veuillez consulter la notice des autres médicaments que vous prenez en association avec SARCLISA SC.

Problèmes cardiaques

SARCLISA SC en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone peut causer des problèmes cardiaques et/ou accélérer votre rythme cardiaque. Informez votre médecin ou un membre du personnel infirmier avant d'utiliser SARCLISA SC 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. Si vous ressentez une accélération de votre rythme cardiaque, un rythme cardiaque irrégulier, des étourdissements, un essoufflement, une douleur à la poitrine, une toux ou un gonflement des jambes pendant le traitement, contactez immédiatement votre médecin ou un membre du personnel infirmier.

Nouveaux cancers

De nouveaux cancers sont apparus chez des patients durant le traitement par SARCLISA SC. Il n'est pas clair si SARCLISA SC cause de nouveaux cancers. Votre médecin surveillera votre état pour déceler l'apparition de nouveaux cancers.

Syndrome de lyse tumorale

Une dégradation rapide des cellules cancéreuses (appelée « syndrome de lyse tumorale ») a été signalée avec la formulation intraveineuse de SARCLISA, mais n'a pas été signalée avec l'administration sous-cutanée de SARCLISA SC. Si cette dégradation se produit, les symptômes peuvent comprendre des battements de cœur irréguliers, des convulsions, de la confusion, des crampes musculaires ou une diminution de la quantité d'urine produite. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Informez votre médecin ou un membre du personnel infirmier avant le début du traitement par SARCLISA SC si vous avez déjà pris un médicament pour votre cœur.

Comment utiliser SARCLISA SC :

- Votre médecin ou un membre du personnel infirmier préparera votre dose de SARCLISA SC et l'injectera sous votre peau (injection sous-cutanée).
- Les injections seront uniquement administrées dans la région abdominale (ventre) où la peau n'est pas sensible, rouge ou meurtrie, ne présente pas de cicatrices ou n'est pas excessivement poilue.
- Votre médecin ou un membre du personnel infirmier utilisera un injecteur particulier (système d'administration porté sur le corps CirCLIQ) ou une seringue pour injecter SARCLISA SC. L'injection durera généralement moins de 20 minutes avec le système d'administration porté sur le corps et 6 minutes avec la seringue.
- Votre médecin ou un membre du personnel infirmier veillera à changer le site d'injection pour chaque injection de SARCLISA SC.
- Votre médecin ou un membre du personnel infirmier utilisera un autre site d'injection pour les autres médicaments qui doivent être injectés.

Dose habituelle :

La dose recommandée de SARCLISA SC est de 1 400 mg.

Lorsque SARCLISA SC est utilisé en association avec deux autres médicaments, soit le pomalidomide et la dexaméthasone ou le carfilzomib et la dexaméthasone, chaque cycle de traitement dure 28 jours (4 semaines) :

- Cycle 1 : SARCLISA SC est administré une fois par semaine, les jours 1, 8, 15 et 22.
- Cycle 2 et suivants : SARCLISA SC est administré toutes les 2 semaines, les jours 1 et 15.

Lorsque SARCLISA SC est utilisé en association avec trois autres médicaments, le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, chaque cycle de traitement dure 42 jours (6 semaines) du cycle 1 au cycle 4 et dure 28 jours (4 semaines) à partir du cycle 5.

- Cycle 1 : SARCLISA SC est administré les jours 1, 8, 15, 22 et 29.
- Du cycle 2 au cycle 4 : SARCLISA SC est administré toutes les 2 semaines – les jours 1, 15 et 29.
- Du cycle 5 au cycle 17 : SARCLISA SC est administré toutes les 2 semaines – les jours 1 et 15.
- Cycle 18 et suivants : SARCLISA SC est administré toutes les 4 semaines – le jour 1.

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

Médicaments administrés avant SARCLISA SC

Vous recevrez les médicaments suivants avant l'administration de SARCLISA SC. Cela permet de réduire les symptômes des réactions allergiques liées à l'injection de SARCLISA SC :

- Médicament servant à atténuer les réactions allergiques (antihistaminiques et/ou montélukast)
- Médicament servant à réduire l'inflammation (corticostéroïdes)
- Médicament servant à soulager la douleur et la fièvre (comme l'acétaminophène)

Surdose :

SARCLISA SC vous sera administré par un médecin ou un membre du personnel infirmier. Dans le cas peu probable où vous auriez reçu une dose trop élevée (surdose), votre médecin surveillera votre état pour déceler des effets secondaires.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SARCLISA SC, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Effets secondaires possibles de l'utilisation de SARCLISA SC :

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

- picotements ou engourdissement des bras et des jambes (neuropathie sensorielle périphérique)
- constipation
- diarrhée
- infection des voies respiratoires supérieures (comme le nez, les sinus ou la gorge)
- fatigue
- réactions cutanées locales au site d'injection ou à proximité de celui-ci. Ces réactions peuvent comprendre une rougeur de la peau, des démangeaisons, un gonflement, une douleur (réactions au site d'injection)
- difficultés à dormir
- polyneuropathie, y compris, mais sans s'y limiter, sensibilité ou sensation de brûlure de la peau, engourdissement, picotements, faiblesse et/ou perte de sensation dans les jambes et les bras
- éruption cutanée rouge (érythème)
- gonflement des chevilles, des pieds ou des doigts (œdème périphérique)
- douleur au dos
- nausées
- pression artérielle élevée (hypertension)
- spasme musculaire
- perte de poids
- bronchite
- COVID-19
- grippe
- vomissements

- fièvre

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT (1 personne sur 10)			
Baisse du nombre de cellules sanguines, comme : - les plaquettes (thrombopénie; symptômes possibles : saignements ou tendance inhabituelle à avoir des bleus) - les globules blancs (neutropénie ou lymphopénie) - les globules rouges (anémie; symptômes possibles : fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement)		✓	
Infection des poumons, comme la pneumonie, la bronchite et les infections des voies respiratoires inférieures Les symptômes peuvent comprendre : congestion, toux (pouvant être accompagnée de sécrétions), courbatures, fatigue, respiration sifflante, essoufflement, douleur à la poitrine pendant la respiration ou la toux, fièvre, transpiration et frissons, ainsi que confusion ou modification de l'acuité mentale (surtout chez les patients âgés).		✓	
Deuxième cancer primitif Autres cancers, principalement des cancers de la peau (p. ex., carcinomes épidermoïdes) avec quelques nouvelles tumeurs solides et cancers du sang. Les cancers de la peau peuvent apparaître sous forme de bosses rouges et fermes ou encore de lésions aplaties présentant des plaques rugueuses et squameuses (écailleuse) sur la peau, les lèvres ou l'intérieur de la bouche.		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT (moins de 1 personne sur 10, mais plus de 1 personne sur 100)			
Infection virale herpétique L'infection peut se manifester sous forme de feu sauvage. Les symptômes peuvent comprendre : lésion sur les lèvres ou dans la bouche, ampoules douloureuses sur la peau, fièvre, fatigue, courbatures, éruption cutanée ou taches rouges et ampoules sur l'ensemble du corps. L'infection peut aussi se manifester sous forme d'herpès zoster (zona), une infection causée par un virus de la famille de l'herpès qui touche les nerfs et dont les symptômes peuvent comprendre une éruption cutanée douloureuse composée de petites vésicules se formant le long du trajet d'un nerf dans une ou plusieurs des régions atteintes.	✓		
Réactions allergiques liées à l'injection de SARCLISA SC (réactions systémiques liées à l'administration) Les symptômes peuvent comprendre une pression artérielle élevée, un essoufflement, de la fièvre, des frissons et une fréquence cardiaque accélérée.		✓	
Battements de cœur rapides ou irréguliers Les symptômes peuvent comprendre : accélération du rythme cardiaque, rythme cardiaque irrégulier, étourdissements, essoufflement et douleur à la poitrine.		✓	
Problèmes cardiaques, peuvent apparaître sous la forme de difficultés à respirer, d'une toux ou d'un gonflement des jambes lorsque SARCLISA SC est administré avec le carfilzomib et la dexaméthasone.		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

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

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

Conservation :

Ne pas utiliser SARCLISA SC après la date de péremption imprimée sur l'étiquette et la boîte. La fiole ne doit pas être remise au réfrigérateur une fois qu'elle en est sortie.

SARCLISA SC doit être conservé au réfrigérateur (de 2 °C à 8 °C) jusqu'à 20 minutes avant l'utilisation.

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas agiter.

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

Pour en savoir plus sur SARCLISA :

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

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

Date d'approbation : 2026-09-15

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