

Summarized Information English

Product Name	Sarclisa®		
Active substance	Isatuximab (anti-CD38 immunotherapy)		
Indication and conditions of use	<p>Medical need program with isatuximab (Sarclisa®) in combination with carfilzomib and dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy and being lenalidomide exposed/refractory.</p>		
	<p>Conditions of use: the recommended dose of isatuximab (Sarclisa®) is 10 mg/kg body weight administered as an intravenous infusion in combination with carfilzomib and dexamethasone (Isa-Kd). Each treatment cycle consists of a 28-day period. Treatment is repeated until disease progression or unacceptable toxicity.</p>		
	Cycles	Dosing schedule	
	Cycle 1	Days 1, 8, 15 and 22 (weekly)	
	Cycle 2 and beyond	Days 1 and 15 (every 2 weeks)	
<p>Premedication should be used prior to isatuximab (Sarclisa®) infusion with the following medicinal products to reduce the risk and severity of infusion reactions:</p>			
<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone 20 mg (intravenous on the days of isatuximab (Sarclisa®) and/or carfilzomib infusions, and oral on the other days): when administered in combination with isatuximab (Sarclisa®) and carfilzomib. • Acetaminophen 650 mg to 1000 mg oral (or equivalent). • Diphenhydramine 25 mg to 50 mg intravenous or oral (or equivalent [e.g., cetirizine, promethazine, dexchlorpheniramine]). The intravenous route is preferred for at least the first 4 infusions. 			
<p>The above recommended dose of dexamethasone (oral or intravenous) corresponds to the total dose to be administered only once before the infusion, as part of the premedication and the backbone treatment, before isatuximab (Sarclisa®) and carfilzomib administration.</p>			
<p>The recommended premedication agents should be administered 15-60 minutes prior to starting isatuximab (Sarclisa®) infusion. Patients who do not experience an infusion reaction upon their first 4 administrations of isatuximab (Sarclisa®) may have their need for subsequent premedication reconsidered.</p>			

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥18 years. - Voluntary written informed consent before performance of any program related procedures not part of normal medical care, with the understanding that consent may be withdrawn by the patient at any time without prejudice to his/her medical care - The patient is not eligible for a clinical trial running with isatuximab (Sarclisa®) and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. Prior to considering a patient for enrolment in this MNP, the following websites must be consulted for potential open clinical trials: http://www.clinicaltrials.gov and www.clinicaltrialsregister.eu - Patients should have a histologically or cytologically confirmed diagnosis of MM, as defined according to the international myeloma working group (IMWG) 2014 and 2016 (Rajkuma, 2014) (Laubach, 2016). - The patient has received at least one prior anti-myeloma therapy, which includes a lenalidomide containing therapy, and cannot be satisfactorily treated with the approved and reimbursed alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy (e.g. refractoriness to lenalidomide) and/or safety issues (e.g. lenalidomide intolerant). <p><i>Note: an induction treatment followed by autologous stem cell transplant and consolidation/maintenance is considered as one line of treatment.</i></p> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients who progressed on or within 60 days after end of anti-CD38 mAb (refractory) treatment during the last line of treatment or failure to achieve at least MR while on treatment. Patients who had received at least two prior treatments and show progression on lenalidomide- and carfilzomib-containing combination treatment in the prior therapy. - Patients who are triple refractory , eg. refractory to both IMiD and PI, and to anti-CD38 mAb as well. - Pregnant or breastfeeding women or female who intends to become pregnant during the participation in the MNP - Male participants who disagreed to practice true abstinence or disagreed to use a condom during sexual contact with a pregnant female or a female of childbearing potential while participating in the MNP, during dose interruptions and at least 3 months following treatment discontinuation, even if he had undergone a successful vasectomy. - Female participants of childbearing potential who disagree to use effective contraception during treatment and for 5 months after cessation of treatment - Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SmPC. - Important exclusion criteria for carfilzomib (Kyprolis; Amgen) :
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Patients with New York Heart Association (NYHA) Class III and IV heart failure, recent myocardial infarction, and conduction abnormalities uncontrolled by medicinal products are not eligible. ○ Medical history of uncontrollable hypertension by medicinal products are not eligible. <p>The responsible physician or the designated authorized medical representative from Sanofi Belgium (works under the responsibility of the responsible physician) will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of the treating physician to enrol this patient and will inform the treating physician of his/her decision on inclusion of the patient in the program. In case of positive advice, the responsible physician or the designated authorized medical representative from Sanofi Belgium (works under the responsibility of the responsible physician) will send its agreement to the responsible of the clinical supply chain of the program, who will make available the product to the patient through the pharmacy of the hospital of the treating physician.</p> <p>The decision to initiate isatuximab (Sarclisa®) treatment should be made within the multidisciplinary team. Treatment must be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of cancer.</p> <p>Patients should have been clearly and completely informed by the treating physician and have signed the informed consent form, before the start of the treatment.</p>
<p>Duration of the program</p>	<p>The program will start once approved by the competent authorities.</p> <p><u>Patient inclusions:</u> Sanofi Belgium will allow inclusion of patients from the date of approval of the program until the final decision on reimbursement (positive or negative) of the product in the specific indication in combination with carfilzomib and dexamethasone.</p> <p>In case of definitive withdrawal or rejection of the reimbursement application (by Sanofi Belgium or Belgian health authorities), Sanofi Belgium will close this Medical Need Program.</p> <p>A procedure for reimbursement was started in October 2022 and usually takes about 1 year.</p> <p><u>Duration of treatment provided to included patients:</u> Isatuximab (Sarclisa®) will be provided free of charge by Sanofi Belgium on an individual patient basis following the criteria stated in the protocol.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Until the product will be reimbursed in Belgium in the registered indication (in combination with carfilzomib and dexamethason). Once isatuximab (Sarclisa®) will be reimbursed in this indication, patients who are still in the medical need program will be switched from the program to commercial product. The commercial product will be reimbursed by

	<p>the health insurance company. The authorities will determine the amount that will be reimbursed. OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner. <p>In case the program is stopped without reimbursement in Belgium, Sanofi will still provide isatuximab (Sarclisa®) free of charge to all ongoing patients already included in the program.</p>
Conditions of distribution	<p>The treating physician will check eligibility in ongoing clinical trials which could fit to the patients and check the inclusion/exclusion criteria of the program.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complete the request electronically through Cliniport via the Patient Access Form and e-sign
Conditions of distribution	<p>The motivated request (respect of unmet medical need definition) by the treating physician for an individual patient supply of isatuximab (Sarclisa®), will be sent to the responsible physician from Sanofi Belgium (in writing or by an electronic way).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Address the request to the responsible physician for approval via Cliniport <p>The responsible physician or the designated authorized medical representative from Sanofi Belgium (works under the responsibility of the responsible physician) will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of treating physician to enroll this patient. The responsible physician or the designated authorized medical representative from Sanofi Belgium (works under the responsibility of the responsible physician) informs the treating physician about the request approval or potential refusal via email.</p> <p>In case of positive advice, the responsible physician or the designated authorized medical representative from Sanofi Belgium (works under the responsibility of the responsible physician) will send its agreement to the responsible of the clinical supply chain of the program, who will make available the product to the patient through the pharmacy of the treating physician.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimated timelines for obtaining the approval: 1-2 working days (wd) • via cliniport the treating physician is informed about the request approval or potential refusal <p>Estimated time between approval and medication delivery to the hospital pharmacy: +/- 9 days</p>
Responsible of the program	<p>Sanofi Belgium Airport Plaza, Montreal Building Leonardo Da Vinci laan 19 -1831 Diegem info.belgium@sanofi.com +32 2 710 54 00</p>
Modalities for the disposal	<p>Isatuximab (Sarclisa®) is for single use only. Dispose of any unused medicinal product or waste material in accordance with local requirements.</p> <p>Any unused medication needs to be returned to Sanofi Belgium or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program.</p>

List of adverse reactions in patients with multiple myeloma treated with Isa-Kd (IKEMA-MM)

System Organ Class Preferred Term	Adverse reaction	Frequency	Incidence (%) (N=177)	
			Any Grade	Grade ≥3
Infections and infestations	Pneumonia ^{b c}	Very common	28.8%	20.9%
	Upper respiratory tract infection*	Very common	36.2%	3.4%
	Bronchitis*	Very common	22.6%	2.3%
	Herpes zoster	Common	2.3%	0.6%
Vascular disorders	Hypertension*	Very common	36.7%	20.3%
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Skin cancers*	Common	5.1%	0.6%
	Solid tumours other than skin cancers	Common	3.4 %	1.7%
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia ^d	Common	4.5%	4.0%
Immune system disorders	Anaphylactic reaction ^e	Uncommon	5 (0.3%)	5 (0.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea*	Very common	27.7%	5.1%
	Cough*	Very common	19.8%	0%
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea*	Very common	36.2%	2.8%
	Vomiting*	Very common	15.3%	1.1%
General disorders and administration site conditions	Fatigue*	Very common	28.2%	3.4%
Injury, poisoning and procedural complications	Infusion reaction ^{c*}	Very common	45.8%	0.6%

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

^a Only TEAEs are reported in this table. The haematology laboratory values are reported in a separate table below.

^b The term pneumonia is a grouping of the following terms: atypical pneumonia, pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia, pneumonia influenzal, pneumonia legionella, pneumonia streptococcal, pneumonia viral, and pulmonary sepsis.

^c See "Description of selected adverse reactions".

^d Haematology laboratory values were recorded as TEAEs only if they led to treatment discontinuation and/or dose modification or fulfilled a serious criterion.

^e Based on multiple myeloma clinical trials.

* No grade 4 or 5.

Description of selected adverse reactions

Infusion reactions

In the IKEMA study, infusion reactions were reported in 81 patients (45.8%) treated with Isa-Kd. Grade 1 infusion reactions were reported in 13.6%, Grade 2 in 31.6%, and Grade 3 in 0.6% of the patients treated with Isa-Kd. All infusion

reactions were reversible and resolved the same day in 73.8% of episodes in Isa-Kd patients and in more than 2 days in 2.5% of episodes in Isa-Kd patients. Signs and symptoms of Grade 3 infusion reactions included dyspnoea and hypertension. The incidence of patients with Isatuximab (Sarclisa®) infusion interruptions because of infusion reactions was 29.9%. The median time to Isatuximab (Sarclisa®) infusion interruption was 63 minutes. Isatuximab (Sarclisa®) was discontinued in 0.6% of patients due to infusion reactions.

Infections

In the IKEMA study, the incidence of Grade 3 or higher infections was 38.4%. Pneumonia was the most commonly reported severe infection with Grade 3 reported in 15.8% of patients in the Isa-Kd group compared to 10.7% in the Kd group, and Grade 4 in 3.4% of patients in the Isa-Kd group compared to 2.5% in the Kd group.

Treatment was discontinued due to infection in 2.8% of patients in the Isa-Kd group compared to 4.9% in the Kd group. Fatal infections were reported in 2.3% of patients in the Isa-Kd group and 0.8% in the Kd group.

In RRMM clinical trials, herpes zoster was reported in 2.0% of patients. In the IKEMA study, incidence of herpes zoster was 2.3% in the Isa-Kd group compared to 1.6% in the Kd group.

Cardiac failure

In the IKEMA study, cardiac failure (including cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiac failure acute, cardiac failure chronic, left ventricular failure, and pulmonary oedema) was reported in 7.3% of patients with the Isa-Kd group (4.0% of grade ≥3) and in 6.6% of patients with the Kd group (4.1% of Grade ≥3). Serious cardiac failure was observed in 4.0% of patients in the Isa-Kd group and in 3.3% of patients in the Kd group. Cardiac failure with a fatal outcome during treatment was reported in 1.1% of patients in the Isa-Kd group and not reported in the Kd group (see SmPc for carfilzomib).

Haematology laboratory values

Laboratory parameter	SARCLISA + Carfilzomib + Dexamethasone (N=177)			Carfilzomib + Dexamethasone (N=122)		
	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4
Anaemia	99.4%	22.0%	0%	99.2%	19.7%	0%
Neutropenia	54.8%	17.5%	1.7%	43.4%	6.6%	0.8%
Lymphopenia	94.4%	52.0%	16.9%	95.1%	43.4%	13.9%
Thrombocytopenia	94.4%	18.6%	11.3%	87.7%	15.6%	8.2%

The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period.

Immunogenicity

Across 9 clinical studies in multiple myeloma (MM) with Isatuximab (Sarclisa[®]) single agent and combination therapies including the ICARIA-MM and IKEMA studies (N=1018), the incidence of treatment emergent antidrug antibodies (ADA) was 1.9%. No effect of ADAs was observed on pharmacokinetics, safety or efficacy of Isatuximab (Sarclisa[®]).

Reporting of Adverse Events

All Adverse Events and pregnancies have to be reported to:
pharmacovigilance.belgium@sanofi.com using the

- Solicited Individual Safety Information (ISI) report form or the
- Pregnancy-drug exposure via parent (DEVP) data collection form

Informations résumées_français

Nom du médicament	Sarclisa®						
Nom de la substance active	Isatuximab						
Indication et conditions d'utilisation	<p>Programme médical d'urgence en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (Isa-Kd) pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur et sont exposés/réfractaires au lénalidomide.</p> <p>Conditions d'utilisation : La dose recommandée d'isatuximab (Sarclisa®) est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (Isa-Kd). Chaque cycle de traitement correspond à une période de 28 jours. Le traitement est renouvelé jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cycles</th> <th>Schéma posologique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cycle 1</td> <td>Jours 1, 8, 15 et 22 (hebdomadaire)</td> </tr> <tr> <td>Cycle 2 et suivants</td> <td>Jours 1 et 15 (toutes les 2 semaines)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Une prémédication doit être mise en place avant la perfusion de isatuximab (Sarclisa®) avec les médicaments suivants afin de réduire le risque et la gravité des réactions liées à la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexaméthasone 20 mg (par voie intraveineuse les jours de perfusion d'isatuximab et/ou de carfilzomib, et par voie orale les autres jours) lors de l'administration en association avec isatuximab et carfilzomib. • Paracétamol 650 mg à 1000 mg par voie orale (ou équivalent). • Diphénhydramine 25 mg à 50 mg par voie intraveineuse ou orale (ou équivalent [par ex. cétirizine, prométhazine, dexchlorphéniramine]). La voie intraveineuse est privilégiée, au moins en ce qui concerne les 4 premières perfusions. <p>La dose de dexaméthasone évoquée ci-dessus (par voie orale ou intraveineuse) correspond à la dose totale devant être administrée en une seule fois avant la perfusion dans le cadre de la prémédication et du schéma thérapeutique principal, avant l'administration d'isatuximab (Sarclisa®) et de carfilzomib.</p> <p>Les médicaments de prémédication recommandés doivent être administrés 15 à 60 minutes avant de démarrer la perfusion d'isatuximab (Sarclisa®). Les besoins en matière de prémédication pourront être reconsidérés pour les patients qui ne présentent pas de réaction à la perfusion lors des 4 premières administrations d'isatuximab (Sarclisa®).</p>	Cycles	Schéma posologique	Cycle 1	Jours 1, 8, 15 et 22 (hebdomadaire)	Cycle 2 et suivants	Jours 1 et 15 (toutes les 2 semaines)
	Cycles	Schéma posologique					
Cycle 1	Jours 1, 8, 15 et 22 (hebdomadaire)						
Cycle 2 et suivants	Jours 1 et 15 (toutes les 2 semaines)						

Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme

Critères d'inclusion :

- Âge ≥18 ans.
- Consentement éclairé écrit avant la réalisation de toute procédure liée au programme ne s'inscrivant pas dans la norme de soins médicaux, en sachant que le consentement peut être retiré à tout moment par le patient, sans préjudice de ses soins médicaux.
- Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique avec isatuximab (Sarclisa®) et/ou un essai clinique dans l'indication envisagée par ce programme. Avant d'envisager l'inclusion d'un patient à ce MNP, les sites suivants doivent être consultés pour identifier les études cliniques potentielles : <http://www.clinicaltrials.gov> et www.clinicaltrialsregister.eu.
- Les patients doivent avoir un diagnostic de MM confirmé histologiquement ou cytologiquement, tel que défini par l'IMWG 2016 (Rajkuma, 2014)(J Laubach, 2016)
- Le patient a reçu au moins 1 traitement anti-myélome antérieur incluant le lénalidomide et ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et remboursés, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité (par exemple, réfractaire au lénalidomide) et/ou de sécurité (par exemple, intolérant au lénalidomide).

Remarque : un traitement d'induction suivi par une transplantation autologue de cellules souches et la consolidation/maintenance est considéré comme un seul traitement.

Critères d'exclusion :

- Patients qui ont montré une progression pendant ou endéans 60 jours après le dernier traitement précédent contenant un anti-CD38 dans la dernière ligne de traitement précédente ou absence de toute rémission suite au traitement.
- Patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, si ces patients dans le traitement précédent montrent une progression avec une thérapie combinée contenant le lénalidomide et le carfilzomib.
- Patients triplement réfractaires, c'est-à-dire réfractaires au IMiD et au IP, ainsi qu'à l'anti-CD38.
- Femme enceinte ou allaitante ou femme qui a l'intention de devenir enceinte pendant la participation au MNP.
- Les participants masculins qui ont refusé de pratiquer une véritable abstinence ou d'utiliser un préservatif lors de contacts sexuels avec une femme enceinte ou une femme en âge de procréer pendant leur participation au MNP, pendant les interruptions de dose et au moins 5 mois après l'arrêt du traitement, même s'ils ont subi une vasectomie réussie.
- Les femmes en âge de procréer qui n'acceptent pas d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après le traitement
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP.
- Critères d'exclusion importants pour le carfilzomib (Kyprolis ; Amgen) :

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA), ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou présentant des troubles de la conduction cardiaque non contrôlés par des traitements. ○ Les patients présentant une hypertension non contrôlée par des traitements. <p>Le médecin responsable ou le représentant médical autorisé désigné de Sanofi Belgium (qui agit sous la responsabilité du médecin responsable) vérifiera les critères d'inclusion/exclusion et la motivation du médecin traitant pour inscrire ce patient et informera le médecin traitant de son avis sur l'inclusion du patient dans le programme. En cas d'avis positif, le médecin responsable ou le représentant médical autorisé désigné de Sanofi Belgium (qui agit sous la responsabilité du médecin responsable) enverra son accord au responsable de la chaîne logistique du programme, qui distribuera le produit au patient par l'intermédiaire du pharmacien et/ou du médecin traitant.</p> <p>La décision d'initier un traitement avec l'isatuximab (Sarclisa®) doit être prise au niveau de l'équipe multidisciplinaire. Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins experts dans le traitement du cancer.</p> <p>Les patients doivent avoir été clairement et complètement informés par le médecin traitant et avoir signé le formulaire de consentement, avant le début du traitement.</p>
Durée	<p>Ce programme commencera dès qu'il sera approuvé par les autorités compétentes.</p> <p><u>Inclusion des patients :</u> Sanofi Belgium permettra l'inclusion des patients à partir de la date d'approbation du programme jusqu'à la décision finale de remboursement (positive ou négative) du produit dans l'indication spécifique en association avec le carfilzomib et le dexaméthasone.</p> <p>En cas de rejet définitif, de retrait définitif ou de rejet de la demande de remboursement (par Sanofi Belgium ou les autorités sanitaires belges), Sanofi Belgium clôturera ce programme médical d'urgence.</p> <p>En général, la procédure de remboursement dure environ 1 an à partir de la date d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.</p> <p><u>Durée du traitement administré aux patients inclus :</u> L'isatuximab (Sarclisa®) sera fourni gratuitement par Sanofi Belgium en fonction de chaque patient conformément aux critères énoncés dans le protocole.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jusqu'à ce que le produit soit remboursé en Belgique dans l'indication (en association avec le carfilzomib et le dexaméthasone) envisagée. Une fois que le produit sera remboursé, les patients qui participent toujours au programme médical d'urgence seront transférés du programme au produit commercial. Le produit commercial sera remboursé par

	<p>l'assurance maladie. Les autorités détermineront le montant à rembourser. Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jusqu'à ce que, de l'avis clinique du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus de la poursuite du traitement, selon la première éventualité.
	<p>Si le programme est interrompu et n'est plus disponible (commerciallement) en Belgique, Sanofi devra continuer à fournir gratuitement l'isatuximab (Sarclisa®) à tous les patients encore inclus dans le programme.</p>
<p>Conditions de distribution</p>	<p>Le médecin traitant vérifiera les essais cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients et vérifiera les critères d'inclusion/exclusion du programme.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remplir la demande électroniquement via Cliniport via le formulaire d'accès du patient et de la signature électronique <p>La demande motivée (respect de la définition du besoin médical non satisfait) par le médecin traitant pour une fourniture individuelle d'isatuximab (Sarclisa®) à un patient sera envoyée au médecin responsable ou le représentant médical autorisé désigné de Sanofi Belgium (qui agit sous la responsabilité du médecin responsable) (par écrit ou par voie électronique).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adresser la demande au médecin responsable pour approbation via le Cliniport <p>Le médecin responsable ou le représentant médical autorisé désigné de Sanofi Belgium (qui agit sous la responsabilité du médecin responsable) vérifiera les critères d'inclusion/exclusion et la motivation du médecin traitant à inscrire ce patient.</p> <p>Le médecin responsable ou le représentant médical autorisé désigné de Sanofi Belgium (qui agit sous la responsabilité du médecin responsable) informe le médecin traitant de l'approbation de la demande ou d'un éventuel refus par e-mail.</p> <p>En cas d'avis positif, le médecin responsable ou le représentant médical autorisé désigné de Sanofi Belgium (qui agit sous la responsabilité du médecin responsable) transmettra son accord au responsable de la chaîne d'approvisionnement clinique du programme, qui mettra le produit à la disposition du patient par l'intermédiaire du pharmacien et/ou du médecin traitant.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Délais estimés pour l'obtention de l'approbation : 1 à 2 jours ouvrables (JO) • Le médecin traitant est informé via Cliniport de l'approbation ou du refus potentiel de la demande. <p>Temps estimé entre l'approbation et la distribution du médicament au médecin traitant : +/- 9 jours</p>
<p>Responsable</p>	<p>Sanofi Belgium Airport Plaza, Montreal Building Leonardo Da Vinci laan 19 -1831 Diegem info.belgium@sanofi.com +32 2 710 54 00</p>

<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>L'isatuximab (Sarclisa®) est à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales. Tout médicament non utilisé doit être retourné à Sanofi Belgium ou détruit dans un établissement approprié dès que possible après que le patient a cessé de participer au programme médical d'urgence.</p>																																																																																
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Tableau des effets indésirables chez les patients atteints de myélome multiple et traités par Isa-Kd (IKEMA-MM).</p> <table border="1" data-bbox="507 483 1437 1792"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel</th> <th rowspan="2">Effets indésirables</th> <th rowspan="2">Fréquence</th> <th colspan="2">Incidence (%) (N = 177)</th> </tr> <tr> <th>Tous grades</th> <th>Grade ≥ 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Infections et infestations</td> <td>Pneumonie^{b c}</td> <td>Très fréquent</td> <td>28,8 %</td> <td>20,9 %</td> </tr> <tr> <td>Infection des voies aériennes supérieures*</td> <td>Très fréquent</td> <td>36,2 %</td> <td>3,4 %</td> </tr> <tr> <td>Bronchite*</td> <td>Très fréquent</td> <td>22,6 %</td> <td>2,3 %</td> </tr> <tr> <td>Herpès zoster</td> <td>Fréquent</td> <td>2,3 %</td> <td>0,6 %</td> </tr> <tr> <td>Affections vasculaires</td> <td>Hypertension*</td> <td>Très fréquent</td> <td>36,7 %</td> <td>20,3 %</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</td> <td>Cancers de la peau*</td> <td>Fréquent</td> <td>5,1 %</td> <td>0,6%</td> </tr> <tr> <td>Tumeurs solides autres que le cancer de la peau</td> <td>Fréquent</td> <td>3,4%</td> <td>1,7 %</td> </tr> <tr> <td>Affections hématologiques et du système lymphatique</td> <td>Neutropénie^d</td> <td>Fréquent</td> <td>4,5%</td> <td>4,0%</td> </tr> <tr> <td>Affections du système immunitaire</td> <td>Réaction anaphylactique^e</td> <td>Peu fréquent</td> <td>5 (0,3 %)</td> <td>5 (0,3 %)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</td> <td>Dyspnée*</td> <td>Très fréquent</td> <td>27,7 %</td> <td>5,1 %</td> </tr> <tr> <td>Toux*</td> <td>Très fréquent</td> <td>19,8 %</td> <td>0 %</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Affections gastro-intestinales</td> <td>Diarrhée*</td> <td>Très fréquent</td> <td>36,2 %</td> <td>2,8%</td> </tr> <tr> <td>Vomissements*</td> <td>Très fréquent</td> <td>15,3 %</td> <td>1,1 %</td> </tr> <tr> <td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td> <td>Fatigue*</td> <td>Très fréquent</td> <td>28,2 %</td> <td>3,4 %</td> </tr> <tr> <td>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</td> <td>Réaction à la perfusion^{c*}</td> <td>Très fréquent</td> <td>45,8 %</td> <td>0,6%</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="507 1794 1437 1960"> ^a Seuls les TEAE sont reportés dans le tableau. Les valeurs hématologiques de laboratoire sont reportées dans un tableau séparé ci-dessous. ^b Le terme pneumonie est un regroupement des termes suivants : pneumonie atypique, pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>, pneumonie, pneumonie grippale, pneumonie à légionelles, pneumonie streptococcique, pneumonie virale et sepsis pulmonaire. ^c Voir « Description de certains effets indésirables » </p>					Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel	Effets indésirables	Fréquence	Incidence (%) (N = 177)		Tous grades	Grade ≥ 3	Infections et infestations	Pneumonie ^{b c}	Très fréquent	28,8 %	20,9 %	Infection des voies aériennes supérieures*	Très fréquent	36,2 %	3,4 %	Bronchite*	Très fréquent	22,6 %	2,3 %	Herpès zoster	Fréquent	2,3 %	0,6 %	Affections vasculaires	Hypertension*	Très fréquent	36,7 %	20,3 %	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Cancers de la peau*	Fréquent	5,1 %	0,6%	Tumeurs solides autres que le cancer de la peau	Fréquent	3,4%	1,7 %	Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^d	Fréquent	4,5%	4,0%	Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique ^e	Peu fréquent	5 (0,3 %)	5 (0,3 %)	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée*	Très fréquent	27,7 %	5,1 %	Toux*	Très fréquent	19,8 %	0 %	Affections gastro-intestinales	Diarrhée*	Très fréquent	36,2 %	2,8%	Vomissements*	Très fréquent	15,3 %	1,1 %	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue*	Très fréquent	28,2 %	3,4 %	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction à la perfusion ^{c*}	Très fréquent	45,8 %	0,6%
Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel	Effets indésirables	Fréquence	Incidence (%) (N = 177)																																																																														
			Tous grades	Grade ≥ 3																																																																													
Infections et infestations	Pneumonie ^{b c}	Très fréquent	28,8 %	20,9 %																																																																													
	Infection des voies aériennes supérieures*	Très fréquent	36,2 %	3,4 %																																																																													
	Bronchite*	Très fréquent	22,6 %	2,3 %																																																																													
	Herpès zoster	Fréquent	2,3 %	0,6 %																																																																													
Affections vasculaires	Hypertension*	Très fréquent	36,7 %	20,3 %																																																																													
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Cancers de la peau*	Fréquent	5,1 %	0,6%																																																																													
	Tumeurs solides autres que le cancer de la peau	Fréquent	3,4%	1,7 %																																																																													
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^d	Fréquent	4,5%	4,0%																																																																													
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique ^e	Peu fréquent	5 (0,3 %)	5 (0,3 %)																																																																													
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée*	Très fréquent	27,7 %	5,1 %																																																																													
	Toux*	Très fréquent	19,8 %	0 %																																																																													
Affections gastro-intestinales	Diarrhée*	Très fréquent	36,2 %	2,8%																																																																													
	Vomissements*	Très fréquent	15,3 %	1,1 %																																																																													
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue*	Très fréquent	28,2 %	3,4 %																																																																													
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction à la perfusion ^{c*}	Très fréquent	45,8 %	0,6%																																																																													

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

e Basé sur les essais cliniques dans le myélome multiple

* Pas de grade 4 ou 5.

Description de certains effets indésirables

Réactions liées à la perfusion

Dans l'étude IKEMA, des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 81 patients (45,8 %) traités par Isa-Kd. Des réactions liées à la perfusion de grade 1 ont été rapportées chez 13,6 % des patients, de grade 2 chez 31,6 % et de grade 3 chez 0,6 % des patients traités par Isa-Kd. Toutes les réactions liées à la perfusion étaient réversibles ; elles ont été résolues le jour-même pour 73,8 % des épisodes chez les patients du bras Isa-Kd et en plus de 2 jours pour 2,5 % des épisodes chez les patients du bras Isa-Kd. Les signes et symptômes des réactions liées à la perfusion de grade 3 incluaient la dyspnée et l'hypertension. L'incidence des interruptions de la perfusion d'isatuximab dues à des réactions liées à la perfusion était de 29,9 %. Le délai médian jusqu'à l'interruption de la perfusion d'isatuximab était de 63 minutes. L'isatuximab a été arrêté chez 0,6 % des patients en raison de réactions liées à la perfusion.

Infections

Dans l'étude IKEMA, l'incidence des infections de grade 3 ou plus était de 38,4 %. La pneumonie était l'infection sévère la plus fréquemment rapportée avec un grade 3 signalé chez 15,8 % des patients dans le groupe Isa-Kd comparé à 10,7 % dans le groupe Kd, et un grade 4 chez 3,4 % des patients dans le groupe Isa-Kd comparé à 2,5 % dans le groupe Kd. Le traitement a été interrompu en raison d'une infection chez 2,8 % des patients dans le groupe Isa-Kd comparé à 4,9 % dans le groupe Kd. Des infections d'issues fatales ont été rapportées chez 2,3 % des patients dans le groupe Isa-Kd et 0,8 % dans le groupe Kd.

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

Insuffisance cardiaque

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

Valeurs hématologiques de laboratoire

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

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

Immunogénicité

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

Déclaration des effets indésirables

Tous les effets indésirables et toutes les grossesses doivent être déclarés à : pharmacovigilance.belgium@sanofi.com en remplissant le

- Formulaire de déclaration sollicitée de renseignements personnels sur la sécurité (Individual Safety Information, ISI) ou le
- Formulaire de collecte de données sur l'exposition aux médicaments pendant la grossesse par l'intermédiaire des parents (Pregnancy-drug exposure via parent, DEVP)

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Sarclisa®							
Naam actieve substantie	Isatuximab							
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Medisch noodprogramma met isatuximab (Sarclisa®) in combinatie met carfilzomib en dexamethason (Isa-Kd) voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die ten minste één eerdere behandeling gekregen hebben en blootgesteld/refractair zijn aan lenalidomide .</p>							
	<p>Gebruiksvoorwaarden: de aanbevolen dosis isatuximab (Sarclisa®) is 10 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend als een intraveneuze infusie in combinatie met carfilzomib en dexamethason (Isa-Kd). Elke behandelingscyclus bestaat uit een periode van 28 dagen. De behandeling wordt herhaald tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.</p>							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="526 907 1021 940">Cycli</th> <th data-bbox="1021 907 1532 940">Doseringschema</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="526 940 1021 974">Cyclus 1</td> <td data-bbox="1021 940 1532 974">Dag 1, 8, 15 en 22 (wekelijks)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="526 974 1021 1019">Cyclus 2 en daaropvolgende</td> <td data-bbox="1021 974 1532 1019">Dag 1 en 15 (eenmaal per twee weken)</td> </tr> </tbody> </table>	Cycli	Doseringschema	Cyclus 1	Dag 1, 8, 15 en 22 (wekelijks)	Cyclus 2 en daaropvolgende	Dag 1 en 15 (eenmaal per twee weken)	
	Cycli	Doseringschema						
Cyclus 1	Dag 1, 8, 15 en 22 (wekelijks)							
Cyclus 2 en daaropvolgende	Dag 1 en 15 (eenmaal per twee weken)							
<p>Voorafgaand aan de infusie met isatuximab (Sarclisa®) moet premedicatie met de volgende geneesmiddelen worden gebruikt om het risico op en de ernst van infusiegerelateerde reacties te verminderen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dexamethason 20 mg (intraveneus op de dagen met infusie van isatuximab en/of carfilzomib, en oraal op de andere dagen): bij toediening in combinatie met isatuximab en carfilzomib. • paracetamol 650 mg tot 1.000 mg oraal (of equivalent). • difenhydramine 25 mg tot 50 mg intraveneus of oraal (of equivalent [bijv. Cetirizine, promethazine, dexchlorfeniramine]). De intraveneuze route heeft de voorkeur voor ten minste de eerste 4 infusies. <p>De bovenstaande aanbevolen dosis dexamethason (oraal of intraveneus) komt overeen met de totale dosis die slechts eenmaal voorafgaand aan de infusie wordt toegediend, als onderdeel van de premedicatie en de achtergrondbehandeling, voorafgaand aan toediening van isatuximab (Sarclisa®) en carfilzomib.</p> <p>De aanbevolen premedicatie moet 15-60 minuten voorafgaand aan het begin van een isatuximab (Sarclisa®)-infusie worden toegediend. Bij patiënten die na hun eerste 4 toedieningen van isatuximab (Sarclisa®) geen infusiereactie ondervinden, kan de nood aan daaropvolgende premedicatie worden heroverwogen.</p>								

Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten

Inclusiecriteria:

- Leeftijd \geq 18 jaar.
- Vrijwillige schriftelijke geïnformeerde toestemming vóór de uitvoering van procedures in verband met het programma die geen deel uitmaken van de normale medische verzorging, met dien verstande dat de toestemming door de patiënt te allen tijde kan worden ingetrokken zonder afbreuk te doen aan zijn/haar medische verzorging.
- De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie die loopt met isatuximab (Sarclisa®) en/of een klinische studie die loopt in de beoogde indicatie van dit programma. Voordat een patiënt in aanmerking komt voor inclusie in dit MNP, dienen de volgende websites te worden geraadpleegd voor potentiële klinische studies: <http://www.clinicaltrials.gov> en www.clinicaltrialsregister.eu.
- De patiënt kan niet op geschikte wijze behandeld worden met de goedgekeurde en terugbetaalde alternatieve behandelingen, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege problemen met de werkzaamheid en/of de veiligheid.
- Patiënten moeten een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van MM hebben, zoals gedefinieerd volgens de IMWG 2014 en 2016 (Rajkuma, 2014)(J Laubach, 2016).
- De patiënt heeft ten minste één eerdere anti-myeloomtherapie gekregen, waaronder een lenalidomide bevattende therapie, en kan niet afdoende worden behandeld met de goedgekeurde en terugbetaalde alternatieve behandelingen, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege problemen met de werkzaamheid (bijvoorbeeld lenalidomide refractair) en/of de veiligheid (bijvoorbeeld lenalidomide intolerantie).

Opmerking: een inductiebehandeling gevolgd door autologe stamceltransplantatie en consolidatie/onderhoud wordt als één behandelingslijn beschouwd.

Exclusiecriteria:

- Patiënten die eerder progressie hebben vertoond tijdens of binnen 60 dagen na de laatste anti-CD38 bevattende behandeling in de laatst voorgaande behandelingslijn of falen om ten minste een minimale respons te bekomen.
- Patiënten die minstens twee voorafgaande behandelingen hebben gehad als deze patiënten in de voorafgaande behandeling progressie vertonen op een lenalidomide- en carfilzomib-bevattende combinatiebehandeling.
- Patiënten die triplet refractair zijn, bv. refractair voor IMiD en PI, en ook voor anti-CD38 mAb.
- Zwangere vrouw, vrouw die borstvoeding geeft of vrouw die van plan is zwanger te worden tijdens de deelname aan het MNP.
- Mannelijke deelnemers die tijdens hun deelname aan het MNP, tijdens onderbrekingen van de dosering en ten minste 5 maanden na stopzetting van de behandeling geen echte onthouding hebben betracht of geen condoom hebben gebruikt tijdens seksueel contact met een zwangere vrouw of een vrouw in de vruchtbare leeftijd, zelfs indien hij een geslaagde vasectomie heeft ondergaan.

	<ul style="list-style-type: none"> - Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie willen gebruiken tijdens en gedurende 5 maanden na de behandeling - Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1 van de SPK. - Belangrijke exclusiecriteria voor carfilzomib (Kyprolis; Amgen) : <ul style="list-style-type: none"> o Patiënten met hartfalen in klasse III en IV volgens de classificatie van de New York Heart Association (NYHA), een recent myocardinfarct, of niet met geneesmiddelen onder controle gebrachte afwijkingen in de prikkelgeleiding. o Hypertensie niet met geneesmiddelen onder controle te brengen. <p>De verantwoordelijke arts of de aangewezen geautoriseerde medische vertegenwoordiger van Sanofi Belgium (die onder de bevoegdheid van de verantwoordelijke arts werkt) zal de inclusie-/exclusiecriteria en de motivatie van de behandelende arts om deze patiënt te laten inschrijven controleren, en zal de behandelende arts informeren over de beslissing om de patiënt aan het programma te laten deelnemen. In geval van een positief advies zal de verantwoordelijke arts of de aangewezen geautoriseerde medische vertegenwoordiger van Sanofi Belgium (die onder de bevoegdheid van de verantwoordelijke arts werkt) zijn of haar goedkeuring doorgeven aan de persoon die verantwoordelijk is voor de klinische leveringen van het programma, die er dan voor zorgt dat het product beschikbaar komt voor de patiënt, via de apotheker in het ziekenhuis van de behandelende arts.</p> <p>De beslissing tot het opstarten van de behandeling met isatuximab (Sarclisa®) dient te worden genomen binnen het multidisciplinaire team. De behandeling moet worden opgestart door en onder toezicht staan van artsen die ervaren zijn in het behandelen van kanker.</p> <p>Patiënten moeten duidelijk en volledig geïnformeerd zijn door de behandelende arts en het informatie- en toestemmingformulier hebben getekend voorafgaand aan de start van de behandeling.</p>
Looptijd	<p>Het programma zal van start gaan zodra de bevoegde autoriteiten hun goedkeuring hebben verleend.</p> <p><u>Inclusie van patiënten:</u> Sanofi Belgium staat de inclusie toe van patiënten vanaf de datum van goedkeuring van het programma tot de definitieve beslissing over terugbetaling (positief of negatief) in de specifieke indicatie in combinatie met carfilzomib en dexamethason.</p> <p>In geval van de definitieve intrekking of afwijzing van het verzoek voor terugbetaling (door Sanofi Belgium of de Belgische gezondheidsautoriteiten), zal Sanofi Belgium dit Medical Need programma sluiten.</p> <p>Normaal gesproken duurt de procedure voor verkrijgen van terugbetaling ongeveer 1 jaar nadat men de vergunning voor het op de markt brengen heeft ontvangen.</p>

	<p><u>Duur van de behandeling voor deelnemende patiënten:</u> isatuximab (Sarclisa®) wordt door Sanofi Belgium kosteloos verstrekt aan patiënten op individuele basis, overeenkomstig de criteria zoals genoemd in het protocol, dat wil zeggen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tot het product via terugbetaling beschikbaar komt op de Belgische markt voor de geregistreerde indicatie (in combinatie met carfilzomib en dexamethason). Zodra het product terugbetaald wordt, zullen patiënten die nog steeds aan het Medical Need Programma deelnemen, worden overgezet naar het commerciële product. Het commerciële product zal dan door de zorgverzekeraar worden vergoed. De autoriteiten zullen bepalen in welke mate het product wordt terugbetaald. OF • Tot de patiënt naar de klinische mening van de behandelende arts niet langer baat heeft bij het verderzetten van de behandeling, welke van deze eerder komt.
	<p>In het geval dat het programma beëindigd wordt zonder terugbetaalde beschikbaarheid in België, zal Sanofi Belgium isatuximab (Sarclisa®) kosteloos verstrekken aan de patiënten die nog in het programma geïnccludeerd zijn.</p>
Distributievoorzwaarden	<p>De behandelende arts controleert of er passende klinische onderzoeken zijn waaraan de patiënten kunnen deelnemen en controleert de inclusie-/exclusiecriteria van het programma.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vul het verzoek elektronisch in via Cliniport via het formulier voor toegang tot de patiënt en e-ondertekening <p>Het gemotiveerde verzoek (binnen de definitie van onbeantwoorde medische behoefte) van de behandelende arts om een levering isatuximab (Sarclisa®) voor een individuele patiënt wordt doorgegeven aan de verantwoordelijke arts van Sanofi Belgium (schriftelijk of elektronisch).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Richt het verzoek aan de verantwoordelijke arts voor goedkeuring via Cliniport <p>De verantwoordelijke arts of de aangewezen geautoriseerde vertegenwoordiger binnen Sanofi Belgium (die onder de bevoegdheid van de verantwoordelijke arts werkt) controleert de inclusie-exclusiecriteria en de motivatie van de behandelende arts om deze patiënt in te schrijven. De verantwoordelijke arts informeert de behandelende arts over goedkeuring of mogelijke weigering van het verzoek via e-mail.</p> <p>In geval van een positief advies zal de verantwoordelijke arts of de aangewezen geautoriseerde vertegenwoordiger binnen Sanofi Belgium (die onder de bevoegdheid van de verantwoordelijke arts werkt) zijn of haar goedkeuring doorgeven aan de persoon die verantwoordelijk is voor de klinische leveringen van het programma, die er dan voor zorgt dat het product beschikbaar komt voor de patiënt, via de apotheker van het ziekenhuis van de behandelende arts.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschatte tijdsduur voor het verkrijgen van goedkeuring: 1 tot 2 werkdagen (wd) - Via Cliniport wordt de behandelende arts geïnformeerd over de goedkeuring of mogelijke weigering van het verzoek. <p>Geschatte tijdsduur tussen goedkeuring en levering van medicatie aan de apotheek van het desbetreffende ziekenhuis: +/- 9 dagen</p>

Verantwoordelijke	Sanofi Belgium Airport Plaza, Montreal Building Leonardo Da Vinci laan 19 -1831 Diegem info.belgium@sanofi.com +32 2 710 54 00																																																																												
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	Isatuximab (Sarclisa [®]) is bedoeld voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden geretourneerd aan Sanofi Belgium of te worden vernietigd in een toepasselijke faciliteit zo snel mogelijk nadat de behandeling van de patiënt in het Medical Need Programma is beëindigd.																																																																												
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p><i>Lijst van bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom die werden behandeld met Isa-kd (IKEMA-MM).</i></p> <table border="1" data-bbox="539 734 1493 2033"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Systeem/orgaanklasse Voorkeursterm</th> <th rowspan="2">Bijwerking</th> <th rowspan="2">Frequentie</th> <th colspan="2">Incidentie (%) (N=177)</th> </tr> <tr> <th>Ongeacht welke graad</th> <th>Graad ≥ 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Infecties en parasitaire aandoeningen</td> <td>Pneumonie^{b c}</td> <td>Zeer vaak</td> <td>28,8%</td> <td>20,9%</td> </tr> <tr> <td>Infectie van bovenste luchtwegen*</td> <td>Zeer vaak</td> <td>36,2%</td> <td>3,4%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td>Bronchitis*</td> <td>Zeer vaak</td> <td>22,6%</td> <td>2,3%</td> </tr> <tr> <td>Herpes zoster</td> <td>Vaak</td> <td>2,3%</td> <td>0,6%</td> </tr> <tr> <td>Bloedvataandoeningen</td> <td>Hypertensie*</td> <td>Zeer vaak</td> <td>36,7%</td> <td>20,3%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</td> <td>Huidkanker*</td> <td>Vaak</td> <td>5,1%</td> <td>0,6%</td> </tr> <tr> <td>Andere solide tumoren dan huidkanker</td> <td>Vaak</td> <td>3,4%</td> <td>1,7%</td> </tr> <tr> <td>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</td> <td>Neutropenie^d</td> <td>Vaak</td> <td>4,5%</td> <td>4,0%</td> </tr> <tr> <td>Immuunsysteemaandoeningen</td> <td>Anafylactische reactie^e</td> <td>Soms</td> <td>5 (0,3%)</td> <td>5 (0,3%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</td> <td>Dyspneu*</td> <td>Zeer vaak</td> <td>27,7%</td> <td>5,1%</td> </tr> <tr> <td>Hoesten*</td> <td>Zeer vaak</td> <td>19,8%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Maagdarmstelselaandoeningen</td> <td>Diarree*</td> <td>Zeer vaak</td> <td>36,2%</td> <td>2,8%</td> </tr> <tr> <td>Braken*</td> <td>Zeer vaak</td> <td>15,3%</td> <td>1,1%</td> </tr> <tr> <td>Algemene aandoeningen en</td> <td></td> <td></td> <td>28,2%</td> <td>3,4%</td> </tr> </tbody> </table>					Systeem/orgaanklasse Voorkeursterm	Bijwerking	Frequentie	Incidentie (%) (N=177)		Ongeacht welke graad	Graad ≥ 3	Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie ^{b c}	Zeer vaak	28,8%	20,9%	Infectie van bovenste luchtwegen*	Zeer vaak	36,2%	3,4%		Bronchitis*	Zeer vaak	22,6%	2,3%	Herpes zoster	Vaak	2,3%	0,6%	Bloedvataandoeningen	Hypertensie*	Zeer vaak	36,7%	20,3%	Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Huidkanker*	Vaak	5,1%	0,6%	Andere solide tumoren dan huidkanker	Vaak	3,4%	1,7%	Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie ^d	Vaak	4,5%	4,0%	Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie ^e	Soms	5 (0,3%)	5 (0,3%)	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu*	Zeer vaak	27,7%	5,1%	Hoesten*	Zeer vaak	19,8%	0%	Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree*	Zeer vaak	36,2%	2,8%	Braken*	Zeer vaak	15,3%	1,1%	Algemene aandoeningen en			28,2%	3,4%
Systeem/orgaanklasse Voorkeursterm	Bijwerking	Frequentie	Incidentie (%) (N=177)																																																																										
			Ongeacht welke graad	Graad ≥ 3																																																																									
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie ^{b c}	Zeer vaak	28,8%	20,9%																																																																									
	Infectie van bovenste luchtwegen*	Zeer vaak	36,2%	3,4%																																																																									
	Bronchitis*	Zeer vaak	22,6%	2,3%																																																																									
	Herpes zoster	Vaak	2,3%	0,6%																																																																									
Bloedvataandoeningen	Hypertensie*	Zeer vaak	36,7%	20,3%																																																																									
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Huidkanker*	Vaak	5,1%	0,6%																																																																									
	Andere solide tumoren dan huidkanker	Vaak	3,4%	1,7%																																																																									
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie ^d	Vaak	4,5%	4,0%																																																																									
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie ^e	Soms	5 (0,3%)	5 (0,3%)																																																																									
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu*	Zeer vaak	27,7%	5,1%																																																																									
	Hoesten*	Zeer vaak	19,8%	0%																																																																									
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree*	Zeer vaak	36,2%	2,8%																																																																									
	Braken*	Zeer vaak	15,3%	1,1%																																																																									
Algemene aandoeningen en			28,2%	3,4%																																																																									

toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid*	Zeer vaak		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reactie ^{c*}	Zeer vaak	45,8%	0,6%

^a Alleen TEAE's worden weergegeven in deze tabel. De hematologische laboratoriumwaarden worden weergegeven in een aparte tabel hieronder.

^b De term pneumonie is een groepering van de volgende termen: atypische pneumonie, pneumocystis jiroveci-pneumonie, pneumonie, influenza-pneumonie, legionella-pneumonie, streptokokkenpneumonie, virale pneumonie en pulmonale sepsis.

^c Zie "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen".

^d Hematologische laboratoriumwaarden werden alleen geregistreerd als TEAE's als deze leidden tot staken van de behandeling en/of dosisaanpassingen of voldoen aan criteria voor ernst.

^e Gebaseerd op klinische onderzoeken naar multipel myeloom.

*Geen graad 4 of 5.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties

In de IKEMA studie zijn infusiegerelateerde reacties gemeld bij 81 patiënten (45,8%) behandeld met Isa-Kd. Infusiegerelateerde reacties van graad 1 zijn gemeld bij 13,6%, graad 2 bij 31,6%, en graad 3 bij 0,6% van de patiënten behandeld met Isa-Kd. Alle infusiegerelateerde reacties waren omkeerbaar en verdwenen nog dezelfde dag bij 73,8% van de gevallen bij Isa-Kd-patiënten en in meer dan 2 dagen bij 2,5% van de gevallen bij Isa-Kd-patiënten. Tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties van graad 3 waren dyspneu en hypertensie. De incidentie van patiënten met onderbreking van isatuximab-infusie vanwege infusiegerelateerde reacties was 29,9%. De mediane tijd tot onderbreking van isatuximab-infusie was 63 minuten. Isatuximab werd stopgezet bij 0,6% van de patiënten vanwege infusiegerelateerde reacties.

Infecties

In de IKEMA studie was de incidentie van infectie van graad 3 of hoger 38,4%. Pneumonie was de vaakst gemelde ernstige infectie (graad 3 gemeld bij 15,8% van de patiënten in de Isa-Kd-groep ten opzichte van 10,7% in de Kd-groep, en graad 4 bij 3,4% van de patiënten in de Isa-Kd-groep ten opzichte van 2,5% in de Kd-groep. De behandeling werd stopgezet vanwege infectie bij 2,8% van de patiënten in de Isa-Kd-groep ten opzichte van 4,9% in de Kd-groep. Fatale infecties zijn gemeld bij 2,3% van de patiënten in de Isa-Kd-groep en 0,8% in de Kd-groep.

In klinische onderzoeken bij gerecidiveerd en refractair multipel myeloom werd herpes zoster gerapporteerd in 2,0% van de patiënten. In de IKEMA studie was de incidentie 2,3% in de Isa-Kd groep vergeleken met 1,6% in de Kd groep.

Hartfalen

In de IKEMA studie is hartfalen (waaronder hartfalen, congestief hartfalen, acuut hartfalen, chronisch hartfalen, linkerventrikelfalen en pulmonaal oedeem) gemeld bij 7,3% van de patiënten in de Isa-Kd-groep (4,0% van graad ≥ 3) en bij 6,6% van de patiënten in de Kd-groep (4,1% van graad ≥ 3). Ernstig hartfalen is waargenomen bij

	<p>4,0% van de patiënten in de Isa-Kd-groep en bij 3,3% van de patiënten in de Kd-groep. Hartfalen met fatale afloop tijdens de behandeling is gemeld bij 1,1% van de patiënten in de Isa-Kd-groep en is niet gemeld in de Kd-groep (zie de actuele voorschrijfinformatie voor carfilzomib).</p>																																									
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p><u>Hematologische laboratoriumwaarden</u></p> <table border="1" data-bbox="539 443 1492 909"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Laboratoriumparameter</th> <th colspan="3">SARCLISA + carfilzomib + dexamethason (N=177)</th> <th colspan="3">Carfilzomib + dexamethason (N=122)</th> </tr> <tr> <th>Alle graden</th> <th>Graad 3</th> <th>Graad 4</th> <th>Alle graden</th> <th>Graad 3</th> <th>Graad 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anemie</td> <td>99,4%</td> <td>22,0%</td> <td>0%</td> <td>99,2%</td> <td>19,7%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie</td> <td>54,8%</td> <td>17,5%</td> <td>1,7%</td> <td>43,4%</td> <td>6,6%</td> <td>0,8%</td> </tr> <tr> <td>Lymfopenie</td> <td>94,4%</td> <td>52,0%</td> <td>16,9%</td> <td>95,1%</td> <td>43,4%</td> <td>13,9%</td> </tr> <tr> <td>Trombocytopenie</td> <td>94,4%</td> <td>18,6%</td> <td>11,3%</td> <td>87,7%</td> <td>15,6%</td> <td>8,2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>De noemer die gebruikt wordt voor de berekening van het percentage is het aantal patiënten met ten minste 1 evaluatie van de laboratoriumtest tijdens de gebruikte observatieperiode.</p> <p><u>Immunogeniciteit</u></p> <p>In 9 klinische onderzoeken naar multipel myeloom (MM) met isatuximab als enkelvoudig middel en in combinatiebehandelingen, waaronder de ICARIA-MM en IKEMA studies (N=1.018), was de incidentie van tijdens de behandeling optredende ADA's (<i>anti-drug antibodies</i>) 1,9%. Er werd geen effect van ADA's waargenomen op de farmacokinetiek, veiligheid of werkzaamheid van isatuximab.</p> <p><u>Het melden van bijwerkingen</u></p> <p>Alle bijwerkingen en zwangerschappen dienen te worden gemeld aan: pharmacovigilance.belgium@sanofi.com door gebruik te maken van het</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solicited Individual Safety Information (ISI) meldingsformulier of het • Pregnancy-drug exposure via parent (DEVP) gegevensverzamelingsformulier 	Laboratoriumparameter	SARCLISA + carfilzomib + dexamethason (N=177)			Carfilzomib + dexamethason (N=122)			Alle graden	Graad 3	Graad 4	Alle graden	Graad 3	Graad 4	Anemie	99,4%	22,0%	0%	99,2%	19,7%	0%	Neutropenie	54,8%	17,5%	1,7%	43,4%	6,6%	0,8%	Lymfopenie	94,4%	52,0%	16,9%	95,1%	43,4%	13,9%	Trombocytopenie	94,4%	18,6%	11,3%	87,7%	15,6%	8,2%
Laboratoriumparameter	SARCLISA + carfilzomib + dexamethason (N=177)			Carfilzomib + dexamethason (N=122)																																						
	Alle graden	Graad 3	Graad 4	Alle graden	Graad 3	Graad 4																																				
Anemie	99,4%	22,0%	0%	99,2%	19,7%	0%																																				
Neutropenie	54,8%	17,5%	1,7%	43,4%	6,6%	0,8%																																				
Lymfopenie	94,4%	52,0%	16,9%	95,1%	43,4%	13,9%																																				
Trombocytopenie	94,4%	18,6%	11,3%	87,7%	15,6%	8,2%																																				

References

Amgen. (2022). *SmPC Kyrpolis*.

J Laubach. (2016). Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 30(5), 1005–1017.

Rajkuma. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology*, 15, 538–548.

Sanofi (2023). *SmPC Sarclisa (isatuximab)*