

## Summarized Information English

Product Name	Sarclisa®						
Active substance	Isatuximab (anti-CD38 immunotherapy)						
Indication and conditions of use	<p>Medical need program in combination with pomalidomide and dexamethasone (Isa-Pd) for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor and have demonstrated disease progression on the last therapy.</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 pomalidomide and dexamethasone (Isa-Pd). Each treatment cycle consists of a 28-day period. Treatment is repeated until disease progression or unacceptable toxicity.</p>						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cycles</th> <th>Dosing schedule</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cycle 1</td> <td>Days 1, 8, 15 and 22 (weekly)</td> </tr> <tr> <td>Cycle 2 and beyond</td> <td>Days 1 and 15 (every 2 weeks)</td> </tr> </tbody> </table>	Cycles	Dosing schedule	Cycle 1	Days 1, 8, 15 and 22 (weekly)	Cycle 2 and beyond	Days 1 and 15 (every 2 weeks)
Cycles	Dosing schedule						
Cycle 1	Days 1, 8, 15 and 22 (weekly)						
Cycle 2 and beyond	Days 1 and 15 (every 2 weeks)						
<p><b>Premedication</b> 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"> <li>• Dexamethasone 40 mg oral or intravenous (or 20 mg oral or intravenous for patients ≥75 years of age): when administered in combination with isatuximab (Sarclisa®) and pomalidomide,</li> <li>• Acetaminophen 650 mg to 1000 mg oral (or equivalent).</li> <li>• 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.</li> </ul> <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 pomalidomide 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"> <li>- Age <math>\geq 18</math> years.</li> <li>- 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</li> <li>- Patients had to have received at least 2 prior lines of anti-myeloma therapy, which included at least 2 consecutive cycles of lenalidomide and a proteasome inhibitor (bortezomib, carfilzomib or ixazomib) given alone or in combination.          Note: an induction treatment followed by autologous stem cell transplant and consolidation/maintenance was considered as one line of treatment.</li> <li>- Patients should have a histologically or cytologically confirmed diagnosis of MM, as defined according to the IMWG 2014 and 2016 (Rajkuma, 2014)(J Laubach, 2016)</li> <li>- Patients had to have progressed on or within 60 days after end of the previous therapy before study entry, i.e., refractory to the last line of treatment.</li> <li>- The patient is not eligible for a clinical trial running with isatuximab (Sarclisa<sup>®</sup>) and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.</li> <li>- The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and reimbursed alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primary refractory multiple myeloma defined as: patients who had never achieved at least a MR with any treatment during the disease course.</li> <li>- Patients who are refractory to anti-CD38 monoclonal antibody treatment to the last line of treatment (with progression on or within 60 days after end of anti-CD-38 monoclonal antibody treatment or failure to achieve at least MR to treatment).</li> <li>- Prior therapy with pomalidomide.</li> <li>- Positivity to HIV or to hepatitis A, B, or C active infection</li> <li>- Diagnosis or treatment for another malignancy within 3 years prior to enrollment, with the exception of complete resection of basal cell carcinoma or squamous cell carcinoma of the skin, an in situ malignancy, or low risk prostate cancer after curative therapy</li> <li>- Anti-myeloma treatment (including dexamethasone) or major procedure within the past 14 days (i.e. plasmapheresis, major surgery, radiotherapy)</li> <li>- Prior allogenic hematopoietic stem cell transplant with active graft versus host disease any grade and/or were under immunosuppressive treatment within the last 2 months.</li> <li>- Eastern Cooperative Oncology Group status <math>&gt; 2</math>.</li> </ul>
---	---

- Platelets <75 000 cells/ $\mu$ L if <50% of bone marrow nucleated cells were plasma cells and, <30 000 cells/ $\mu$ L if  $\geq$ 50% of bone marrow nucleated cells were plasma cells. Platelet transfusion was not allowed within 3 days before the screening hematological test.
  - ANC <1,000  $\mu$ /L ( $1 \times 10^9$ /L). The use of G-CSF is not allowed to reach this level.
  - Corrected serum calcium >14 mg/dL (>3.5 mmol/L); Aspartate aminotransferase and/or alanine aminotransferase >3 x ULN.
  - Estimated glomerular filtration rate <30 mL/min/m<sup>2</sup>
  - Ongoing toxicity (excluding alopecia and those listed in eligibility criteria) from any prior anti-myeloma therapy > Grade 1.
  - Hypersensitivity to immunomodulatory drugs (IMiDs) (thalidomide or lenalidomide) defined as any hypersensitivity reaction leading to stop IMiDs within the 2 first cycles or reaction, which does meet intolerance definition (see below). Hypersensitivity to the active substance or to any of its excipients listed in section 6.1 of the EU SmPC
- Intolerance is defined as follows:
- For proteasome inhibitor containing regimens: any adverse reaction leading to discontinuation of a proteasome inhibitor, such as Grade  $\geq 2$  peripheral neuropathy or Grade  $\geq 2$  neuropathic pain. Peripheral neuropathy must be Grade  $\leq 1$  before study entry
  - For lenalidomide containing regimens: any adverse reaction leading to discontinuation of lenalidomide, such as Grade 3 rash. Rash and other non-hematologic adverse reactions must not have been Grade 4. All non-hematologic adverse reactions must be Grade  $\leq 1$  before study entry
- Significant cardiac dysfunction; myocardial infarction within 12 months; unstable, poorly controlled angina pectoris.
  - Inability or reluctance to undergo to thromboprophylaxis
  - Active AL amyloidosis or evidence of plasma cell leukemia
  - Pregnant or breastfeeding women or female who intends to become pregnant during the participation in the study
  - 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 study, during dose interruptions and at least 3 or 5 months following study treatment discontinuation, even if he had undergone a successful vasectomy

	<p>The responsible physician from Sanofi Belgium 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 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 pharmacist and/or 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>
Duration of the program	<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 product is commercially available in Belgium. Usually, this reimbursement procedure takes about 1 year starting after having received the marketing authorization.</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><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"> <li>• Until the product will be commercially available in Belgium in the registered indication. Once isatuximab (Sarclisa®) will be commercially available, patients who are still on the medical need program will be switched from the program to commercial product. The commercial product will be reimbursed by the health insurance. The authorities will determine the amount that will be reimbursed or</li> <li>• Until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner.</li> <li>• In case the program is stopped without commercial availability in Belgium, Sanofi will still provide isatuximab (Sarclisa®) free of charge to all patients still included in the program according to Art. 106 §5 alinea 8 of the Royal Decree.</li> </ul>

<p>Conditions of distribution</p>	<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"> <li>• <b>Complete the request electronically through Cliniport via the Patient Access Form and e-sign</b></li> </ul> <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"> <li>• <b>Address the request to the responsible physician for approval via Cliniport</b></li> </ul> <p>The responsible physician from Sanofi Belgium will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of treating physician to enroll this patient. 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 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 pharmacist and/or the treating physician.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimated timelines for obtaining the approval: 1-2 working days (wd)</li> <li>• via cliniport the treating physician is informed about the request approval or potential refusal</li> <li>• Estimated time between approval and medication delivery to the treating physician: +/- 9 days</li> </ul>
<p>Responsible of the program</p>	<p>Sanofi Belgium          Airport Plaza, Montreal Building          Leonardo Da Vinci laan 19 -1831 Diegem  <a href="mailto:info.belgium@sanofi.com">info.belgium@sanofi.com</a>          +32 2 710 54 00</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Isatuximab (Sarclisa®) is for single use only. Dispose of any unused medicinal product or waste material in accordance with local requirements.          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 isatuximab (Sarclisa®) in combination with pomalidomide and dexamethasone (Isa-Pd).**

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

System Organ Class Preferred Term	Adverse reaction	Frequency	Incidence (%) (N=152)	
			Any Grade	Grade ≥3
Infections and infestations	Pneumonia <sup>b</sup>	Very common	47 (30.9)	40 (26.3)
	Upper respiratory tract infection*	Very common	43 (28.3)	5 (3.3)
	Bronchitis*	Very common	36 (23.7)	5 (3.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Skin squamous cell carcinoma	Common	4 (2.6)	2 (1.3)
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia <sup>c</sup>	Very common	71 (46.7)	70 (46.1)
	Febrile neutropenia	Very common	18 (11.8)	18 (11.8)
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite*	Common	15 (9.9)	2 (1.3)
Cardiac disorders	Atrial fibrillation	Common	7 (4.6)	3 (2.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea*	Very common	23 (15.1)	6 (3.9)
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea*	Very common	39 (25.7)	3 (2.0)
	Nausea*	Very common	23 (15.1)	0
	Vomiting*	Very common	18 (11.8)	2 (1.3)
Investigations	Weight decreased*	Common	10 (6.6)	0
Injury, poisoning and procedural complications	Infusion reaction	Very common	58 (38.2)	4 (2.6)

<sup>a</sup> Only TEAEs are reported in Table 3. The haematology laboratory values are reported in Table below.

<sup>b</sup> The term pneumonia is a grouping of the following terms: atypical pneumonia, bronchopulmonary aspergillosis, pneumonia, pneumonia haemophilus, pneumonia influenzal, pneumonia pneumococcal, pneumonia streptococcal, pneumonia viral, candida pneumonia, pneumonia bacterial, haemophilus infection, lung infection, pneumonia fungal and pneumocystis jirovecii pneumonia.

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

\* No grade 4

Description of selected adverse reactions

Infusion reactions

In ICARIA-MM, infusion reactions were reported in 58 patients (38.2%) treated with isatuximab (Sarclisa®). All patients who experienced infusion reactions, experienced them during the 1st infusion of isatuximab (Sarclisa®), with 3 patients (2.0%) also having infusion reactions at their 2nd infusion, and 2 patients (1.3%) at their 4th infusion. Grade 1 infusion reactions were reported in 3.9%, Grade 2 in 31.6%, Grade 3 in 1.3%, and Grade 4 in 1.3% of the patients. No Grade 5 infusion reactions were reported. All infusion reactions were reversible and resolved the same day in 98% of the infusions. Signs and symptoms of Grade 3 or 4 infusion reactions included dyspnoea, hypertension, and bronchospasm. The incidence of infusion interruptions because of infusion reactions was 28.9%. The median time to infusion interruption was 55 minutes. Discontinuations from treatment due to infusion reaction were reported in 2.6% of patients in Isa-Pd group.

Infections

In ICARIA-MM, the incidence of Grade 3 or higher infections was 42.8%. Pneumonia was the most commonly reported severe infection with Grade 3 reported in 21.7% of patients in the Isa-Pd group compared to 16.1% in the Pd group, and Grade 4 in 3.3% of patients in the Isa-Pd group compared to 2.7% in the Pd group. Discontinuations from treatment due to infection were reported in 2.6% of patients in the Isa-Pd group compared to 5.4% in the Pd group. Fatal infections were reported in 3.3% of patients in the Isa-Pd group and 4.0% in the Pd group.

Haematology laboratory values

**Haematology laboratory abnormalities in patients receiving isatuximab (Sarclisa®) combined with pomalidomide and dexamethasone—versus pomalidomide and dexamethasone (ICARIA-MM)**

Laboratory parameter	isatuximab (Sarclisa®) + Pomalidomide + Dexamethasone n (%) (N=152)			Pomalidomide + Dexamethasone n (%) (N=147)		
	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4
Anaemia	151 (99.3)	48 (31.6)	0	145 (98.6)	41 (27.9)	0
Neutropenia	146 (96.1)	37 (24.3)	92 (60.5)	137 (93.2)	57 (38.8)	46 (31.3)
Lymphopenia	140 (92.1)	64 (42.1)	19 (12.5)	137 (93.2)	52 (35.4)	12 (8.2)
Thrombocytopenia	127 (83.6)	22 (14.5)	25 (16.4)	118 (80.3)	14 (9.5)	22 (15.0)

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 ICARIA-MM and IKEMA (N=1018), the incidence of treatment emergent ADAs was 1.9%. No effect of ADAs was observed on pharmacokinetics, safety or efficacy of isatuximab (Sarclisa®).

Thromboembolic events regarding usage of pomalidomide

Patients receiving pomalidomide either in combination with bortezomib and dexamethasone or in combination with dexamethasone have developed venous thromboembolic events (predominantly deep vein thrombosis and pulmonary embolism) and arterial thrombotic events (myocardial infarction and cerebrovascular accident). Patients with known risk factors for thromboembolism – including prior thrombosis – should be closely monitored. Action should be taken to try to minimize all modifiable risk factors (e.g. smoking, hypertension, and hyperlipidemia). Patients and physicians are advised to be observant for the signs and symptoms of thromboembolism. Patients should be instructed to seek medical care if they develop symptoms such as shortness of breath, chest pain, arm or leg swelling. Anti-coagulation therapy (unless contraindicated) is recommended, (such as acetylsalicylic acid, warfarin, heparin or clopidogrel), especially in patients with additional thrombotic risk factors. A decision to take prophylactic measures should be made after a careful assessment of the individual patient's underlying risk factors. In clinical studies, patients received prophylactic acetylsalicylic acid or alternative anti-thrombotic therapy. The use of erythropoietic agents carries a risk of thrombotic events including thromboembolism. Therefore, erythropoietic agents, as well as other agents that may increase the risk of thromboembolic events, should be used with caution (Bristol Myers Squibb, 2013).

Reporting of Adverse Events

All Adverse Events and pregnancies have to be reported to:

[pharmacovigilance.belgium@sanofi.com](mailto:pharmacovigilance.belgium@sanofi.com) using the

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



## Information's 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 pomalidomide et la dexaméthasone (Isa-Pd) pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.</p> <p>Conditions d'utilisation : La dose recommandée de isatuximab (Sarclisa®) est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (Isa-Pd). 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" data-bbox="544 875 1498 987"> <thead> <tr> <th data-bbox="544 875 1019 913">Cycles</th> <th data-bbox="1019 875 1498 913">Schéma posologique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="544 913 1019 952">Cycle 1</td> <td data-bbox="1019 913 1498 952">Jours 1, 8, 15 et 22 (hebdomadaire)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 952 1019 987">Cycle 2 et suivants</td> <td data-bbox="1019 952 1498 987">Jours 1 et 15 (toutes les 2 semaines)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Prémédication</b> 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 data-bbox="587 1205 1465 1554" style="list-style-type: none"> <li>• Dexaméthasone 40 mg par voie orale ou intraveineuse (ou 20 mg par voie orale ou intraveineuse pour les patients ≥ 75 ans) lors de l'administration en association avec isatuximab (Sarclisa®) et pomalidomide,</li> <li>• Paracétamol 650 mg à 1000 mg par voie orale (ou équivalent).</li> <li>• 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.</li> </ul> <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®).</p> <p>Les médicaments de prémédication recommandés doivent être administrés 15 à 60 minutes avant de démarrer la perfusion de 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 de 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)						

<p>Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme</p>	<p><i>Critères d'inclusion :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge <math>\geq 18</math> ans.</li> <li>- Consentement éclairé écrit avant la réalisation de toute procédure liée à le 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</li> <li>- Les patients doivent avoir reçu au moins 2 traitements anti-myélome antérieurs qui incluaient au moins 2 cycles consécutifs de lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (bortezomib, carfilzomib ou ixazomib) administré seul ou concomitamment. Remarque : un traitement d'induction suivi par une transplantation autologue de cellules souches et la consolidation/maintenance est considéré comme un seul traitement.</li> <li>- Les patients doivent avoir un diagnostic de MM confirmé histologiquement ou cytologiquement, tel que défini par l'IMWG 2016 (Rajkuma, 2014)(J Laubach, 2016)</li> <li>- Les patients doivent avoir progressé à la fin ou dans les 60 jours qui suivent la fin du traitement précédent avant de rejoindre l'étude, c.-à-d. ne pas être réfractaires à la dernière ligne de traitement.</li> <li>- 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.</li> <li>- Le patient 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 et/ou de sécurité.</li> </ul> <p><i>Critères d'exclusion :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Myélome multiple réfractaire primaire, défini tel que : les patients n'ayant jamais atteint de rémission avec quelque traitement que ce soit au cours de la maladie.</li> <li>- Patients réfractaires au traitement par anticorps monoclonaux anti-CD38 dans la dernière ligne de traitement (avec progression à la fin ou dans les 60 jours qui suivent la fin du traitement par anticorps monoclonaux anti-CD38 ou absence de toute rémission suite au traitement).</li> <li>- Traitement antérieur par pomalidomide.</li> <li>- Positivité au VIH ni d'infection active par l'hépatite A, B ou C</li> <li>- Diagnostic ni traitement pour une autre malignité dans les 3 années qui précèdent la sélection, à l'exception d'une résection complète d'un carcinome basocellulaire ou d'un carcinome épidermoïde de la peau, une malignité in situ ou un cancer de la prostate de risque faible après traitement curatif</li> <li>- Traitement anti-myélome (y compris dexaméthasone) ni de procédure majeure dans les 14 derniers jours (c.-à-d. plasmaphérèse, chirurgie majeure, radiothérapie)</li> <li>- Transplantation antérieure de cellules souches hématopoïétiques allogéniques avec rejet actif de la greffe de toute classe et/ou pas de traitement immunosuppresseur au cours des 2 derniers mois.</li> </ul>
---	---

- Patients ayant reçu d'autres médicaments expérimentaux ou un traitement interdit pour cette étude dans les 28 jours ou 5 demi-vies après la randomisation, selon l'intervalle le plus long.
- Statut >2 de l'Eastern Cooperative Oncology Group.
- Plaquettes <75 000 cellules/ $\mu$ l si <50 % des cellules nucléées de la moelle osseuse étaient des cellules plasmiques et <30 000 cellules/ $\mu$ l si  $\geq$ 50 % des cellules nucléées de la moelle osseuse étaient des cellules plasmiques. La transfusion de plaquettes n'est pas autorisée dans les 3 jours qui précèdent l'analyse hématologique de sélection.
- ANC <1 000  $\mu$ /l (1 x 10<sup>9</sup>/l). L'utilisation de G-CSF n'est pas autorisée pour atteindre ce niveau.
- Calcium sérique corrigé >14 mg/dl (>3,5 mmol/l), aspartate aminotransférase et/ou alanine aminotransférase >3 x ULN.
- Taux de filtration glomérulaire estimé <30 ml/min/m<sup>2</sup>
- Toxicité en cours (hormis l'alopécie et les éléments figurant dans les critères d'éligibilité) provenant d'un traitement anti-myélome antérieur > Grade 1.
- Hypersensibilité aux IMiD (thalidomide ou lenalidomide) définie comme une réaction d'hypersensibilité entraînant l'arrêt des IMiD durant les 2 premiers cycles ou réaction qui ne répond pas à la définition de l'intolérance (voir ci-dessous). Hypersensibilité à substance active ni à l'un des excipients répertoriés à la section 6.1 du RPC UE.  
 L'intolérance est définie comme suit :
  - Pour les régimes contenant un inhibiteur du protéasome : toute réaction indésirable entraînant l'arrêt d'un inhibiteur du protéasome, telle que neuropathie périphérique Grade  $\geq$ 2 ou douleur neuropathique Grade  $\geq$ 2. La neuropathie périphérique doit être de Grade  $\leq$ 1 avant l'arrivée dans l'étude
  - Pour les régimes contenant du lenalidomide : toute réaction indésirable ayant conduit à l'arrêt du lenalidomide, telle qu'une éruption cutanée de grade 3. L'éruption cutanée et les autres réactions indésirables non hématologiques ne doivent pas avoir été de grade 4. Toutes les réactions indésirables non hématologiques doivent être de grade  $\leq$ 1 avant l'entrée dans l'étude.
- Insuffisance cardiaque significative ; infarctus myocardique dans les 12 derniers mois ; angine de poitrine mal contrôlée.
- Incapacité ou de répugnance à subir une thromboprophylaxie
- Amyloïdose AL active ni de signes de leucémie des cellules plasmiques
- Femme enceinte ou allaitante ou femme qui a l'intention de devenir enceinte pendant la participation à l'étude
- 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 à l'étude, pendant les interruptions de dose et au moins 3 ou 5 mois après l'arrêt du traitement de l'étude, même s'ils ont subi une vasectomie réussie

<p>Durée</p>	<p>The responsible physician from Sanofi Belgium 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 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 pharmacist and/or 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>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 ce que le produit soit commercialement disponible en Belgique.        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>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><u>Durée du traitement administré aux patients inclus :</u>        L'isatuximab (Sarclisa®) sera administré gratuitement par Sanofi Belgium en fonction de chaque patient conformément aux critères énoncés dans le protocole.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jusqu'à ce que le produit soit disponible sur le marché en Belgique dans l'indication envisagée. Une fois que le produit sera disponible sur le marché, les patients qui participent toujours au programme médical d'urgence seront transférés du programme au produit commercial. Le produit commercial sera remboursé par l'assurance maladie. Les autorités détermineront le montant à rembourser. ou</li> <li>• 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.</li> <li>• Si le programme est interrompu et n'est plus disponible (commercialement) en Belgique, Sanofi devra continuer à fournir gratuitement L' isatuximab (Sarclisa®) à tous patients encore inclus dans le programme, conformément à l'Art. 106 §5 tiret 8 de le Décret Royal.</li> </ul>
--------------	---

Conditions de distribution	<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"> <li>• <b>Remplir la demande électroniquement via Clioport via le formulaire d'accès du patient et de la signature électronique</b></li> </ul> <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 de Sanofi Belgium (par écrit ou par voie électronique).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Adresser la demande au médecin responsable pour approbation via le Clioport</b></li> </ul> <p>Le médecin responsable vérifiera les critères d'inclusion/exclusion et la motivation du médecin traitant à inscrire ce patient. Le 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 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"> <li>• Délais estimés pour l'obtention de l'approbation : 1 à 2 jours ouvrables (JO)</li> <li>• Par clioport le médecin traitant est informé de l'approbation ou du refus potentiel de la demande.</li> <li>• Temps estimé entre l'approbation et la distribution du médicament au médecin traitant : +/- 9 jours</li> </ul>												
Responsable	<p>Sanofi Belgique Airport Plaza, Montreal Building Leonardo Da Vinci laan 19 -1831 Diegem <a href="mailto:info.belgium@sanofi.com">info.belgium@sanofi.com</a> +32 2 710 54 00</p>												
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<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>												
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p><b>Tableau des effets indésirables chez les patients atteints de myélome multiple et traités par l'isatuximab (Sarclisa®) en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (Isa-Pd).</b></p> <table border="1" data-bbox="539 1765 1433 2022"> <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=152)</th> </tr> <tr> <th>Tous grades</th> <th>Grade ≥3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infections et infestations</td> <td>Pneumonie<sup>b,c</sup></td> <td>Très fréquent</td> <td>47 (30.9)</td> <td>40 (26.3)</td> </tr> </tbody> </table>	Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel	Effets indésirables	Fréquence	Incidence (%) (N=152)		Tous grades	Grade ≥3	Infections et infestations	Pneumonie <sup>b,c</sup>	Très fréquent	47 (30.9)	40 (26.3)
Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel	Effets indésirables				Fréquence	Incidence (%) (N=152)							
		Tous grades	Grade ≥3										
Infections et infestations	Pneumonie <sup>b,c</sup>	Très fréquent	47 (30.9)	40 (26.3)									

	Infection des voies aériennes supérieures*	Très fréquent	43 (28.3)	5 (3.3)
	Bronchite*	Très fréquent	36 (23.7)	5 (3.3)
<b>Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes)</b>	Carcinome épidermoïde cutané	Fréquent	4 (2.6)	2 (1.3)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Neutropénie <sup>d</sup>	Très fréquent	71 (46.7)	70 (46.1)
	Neutropénie fébrile	Très fréquent	18 (11.8)	18 (11.8)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Diminution de l'appétit*	Fréquent	15 (9.9)	2 (1.3)
<b>Affections cardiaques</b>	Fibrillation auriculaire	Fréquent	7 (4.6)	3 (2.0)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Dyspnée*	Très fréquent	23 (15.1)	6 (3.9)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée*	Très fréquent	39 (25.7)	3 (2.0)
	Nausées*	Très fréquent	23 (15.1)	0
	Vomissements*	Très fréquent	18 (11.8)	2 (1.3)
<b>Investigations</b>	Perte de poids*	Fréquent	10 (6.6)	0
<b>Lésion, intoxication et complications d'intervention</b>	Réaction à la perfusion <sup>c</sup>	Très fréquent	58 (38.2)	4 (2.6)

<sup>a</sup> Seuls les événements indésirables survenus sous traitement (TEAE) sont reportés dans le tableau 3. Les valeurs hématologiques de laboratoire sont reportées dans le tableau ci-dessous.

<sup>b</sup> Le terme pneumonie est un regroupement des termes suivants : pneumonie atypique, aspergillose broncho-pulmonaire, pneumonie, pneumonie à *Haemophilus*, pneumonie à *Influenza*, pneumonie à *Pneumocoque*, pneumonie à *Streptocoque*, pneumonie virale, pneumonie bactérienne, infection à *Haemophilus*, infection pulmonaire, pneumonie fongique, et pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*.

<sup>c</sup> Voir « Description de certains effets indésirables »

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

\* pas de grade 4

Description de certains effets indésirables

Réactions liées à la perfusion

Dans l'étude ICARIA-MM, des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 58 patients (38,2 %) traités par isatuximab (Sarclisa®). Tous les patients ayant présenté des réactions liées à la perfusion les ont présentés pendant la

première perfusion de isatuximab (Sarclisa®), avec 3 patients (2,0 %) ayant également présenté des réactions liées à la perfusion lors de leur deuxième perfusion, et 2 patients (1,3 %) lors de leur quatrième perfusion. Des réactions liées à la perfusion de grade 1 ont été rapportées chez 3,9 % des patients, de grade 2 chez 31,6 %, de grade 3 chez 1,3 %, et de grade 4 chez 1,3 % des patients. Toutes les réactions liées à la perfusion étaient réversibles et ont été résolues le jour même dans 98 % des épisodes. Les signes et symptômes des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4 incluait la dyspnée, l'hypertension et les bronchospasmes.

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

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

Infections

Dans l'étude ICARIA-MM, l'incidence des infections de grade 3 ou plus était de 42,8 %. La pneumonie était l'infection sévère la plus fréquemment rapportée avec un grade 3 signalé chez 21,7 % des patients dans le groupe Isa-Pd comparé à 16,1 % dans le groupe Pd, et un grade 4 chez 3,3 % des patients dans le groupe Isa-Pd comparé à 2,7 % dans le groupe Pd. Des interruptions du traitement dues à une infection ont été rapportées chez 2,6 % des patients dans le groupe Isa-Pd comparé à 5,4 % dans le groupe Pd. Des infections d'issues fatales ont été rapportées chez 3,3 % des patients dans le groupe Isa-Pd et 4,0 % dans le groupe Pd.

Valeurs hématologiques de laboratoire

**Anomalies hématologiques chez les patients recevant isatuximab (Sarclisa®) en association avec pomalidomide et dexaméthasone versus pomalidomide et dexaméthasone (ICARIA-MM)**

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

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

Immuno-génicité

Dans 9 études cliniques sur le myélome multiple (MM) avec des traitements par isatuximab (Sarclisa®) 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 (Sarclisa®).

Événements thrombo-emboliques concernant l'utilisation de la pomalidomide

Des patients recevant le pomalidomide, soit en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, soit en association avec la dexaméthasone, ont développé des thrombo-embolies veineuses (essentiellement thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) et artérielles (essentiellement infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral). Une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque connus de thrombo-embolie, notamment des antécédents de thrombose. Des mesures doivent être prises pour essayer de réduire au minimum tous les facteurs de risque modifiables (par exemple le tabagisme, l'hypertension et l'hyperlipidémie). Il est conseillé aux patients et à leurs médecins d'être attentifs aux signes et symptômes de thrombo-embolie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin en cas de survenue de symptômes tels qu'essoufflement, douleur thoracique, gonflement des bras ou jambes. Sauf s'il est contre indiqué, un traitement anticoagulant (par exemple acide acétylsalicylique, warfarine, héparine ou clopidogrel) est recommandé, en particulier chez les 13 patients présentant d'autres facteurs de risque de thrombose. La décision de mettre en place des mesures prophylactiques antithrombotiques devra être prise après une évaluation attentive des facteurs de risque sous-jacents propres à chaque patient. Dans les études cliniques, les patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique à titre prophylactique ou un autre traitement anti thrombotique. L'administration d'agents érythropoïétiques entraîne un risque d'événements thrombotiques, y compris de thromboembolie. Par conséquent, les agents érythropoïétiques et les autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'événements thrombo-emboliques doivent être utilisés avec prudence (Bristol Myers Squibb, 2013).

Déclaration des effets indésirables

Tous les effets indésirables et toutes les grossesses doivent être déclarés à : [pharmacovigilance.belgium@sanofi.com](mailto: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 in combinatie met pomalidomide en dexamethason (Isa-Pd) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die ten minste twee eerdere therapieën hebben ondergaan, waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer, en bij wie ziekteprogressie is aangetoond bij de laatste therapie.</p>	
	<p>Gebruiksvoorwaarden: de aanbevolen dosis isatuximab (Sarclisa®) is 10 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend als een intraveneuze infusie in combinatie met pomalidomide en dexamethason (Isa-Pd). Elke behandelingscyclus bestaat uit een periode van 28 dagen. De behandeling wordt herhaald tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.</p>	
	Cycli	Doseringsschema
	Cyclus 1	Dag 1, 8, 15 en 22 (wekelijks)
	Cyclus 2 en daaropvolgende	Dag 1 en 15 (eenmaal per twee weken)
<p>Premedicatie          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"> <li>• dexamethason 40 mg oraal of intraveneus (of 20 mg oraal of intraveneus voor patiënten ≥75 jaar): bij toediening in combinatie met isatuximab (Sarclisa®) en pomalidomide,</li> <li>• paracetamol 650 mg tot 1.000 mg oraal (of equivalent).</li> <li>• 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.</li> </ul> <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 pomalidomide.</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>		

<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p><i>Inclusiecriteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leeftijd <math>\geq</math> 18 jaar.</li> <li>- 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</li> <li>- De patiënten moeten ten minste 2 voorafgaande lijnen van anti-myeloomtherapie hebben gekregen, waaronder ten minste 2 opeenvolgende cycli van lenalidomide en een proteasoomremmer (bortezomib, carfilzomib of ixazomib), alleen of in combinatie gegeven. Opmerking: een inductiebehandeling gevolgd door autologe stamceltransplantatie en consolidatie/onderhoud werd als één behandelingslijn beschouwd.</li> <li>- Patiënten moeten een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van MM hebben, zoals gedefinieerd volgens de IMWG 2014 en 2016 (Rajkuma, 2014)(J Laubach, 2016)</li> <li>- De patiënten moesten progressie hebben doorgemaakt op of binnen 60 dagen na het einde van de vorige therapie vóór de aanvang van de studie, d.w.z. refractair voor de laatste behandelingslijn.</li> <li>- 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.</li> <li>- 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.</li> </ul> <p><i>Exclusiecriteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primair refractair multipel myeloom gedefinieerd als: patiënten die nooit ten minste een MR hadden bereikt met welke behandeling dan ook tijdens het ziekteverloop.</li> <li>- Patiënten die refractair zijn voor behandeling met anti-CD-38 monoklonale antilichamen tijdens laatste voorafgaande behandeling (met progressie op of binnen 60 dagen na het einde van de behandeling met anti-CD-38 monoklonale antilichamen of falen om ten minste een MR te bekomen).</li> <li>- Eerdere behandeling met pomalidomide.</li> <li>- Positiviteit voor HIV of voor actieve hepatitis A, B, of C-infectie</li> <li>- Diagnose of behandeling voor een andere maligniteit binnen 3 jaar voor de inschrijving, met uitzondering van volledige resectie van basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid, een in situ maligniteit, of laag risico prostaatcancer na curatieve therapie</li> <li>- Antimyeloombehandeling (inclusief dexamethason) of grote ingreep in de afgelopen 14 dagen (d.w.z. plasmaferese, grote operatie, radiotherapie)</li> <li>- Voorafgaande allogene hematopoëtische stamceltransplantatie met actieve graft-versus-host ziekte van welke graad dan ook en/of onder immunosuppressieve behandeling gedurende de afgelopen 2 maanden.</li> <li>- Eastern Cooperative Oncology Group status <math>&gt;</math> 2.</li> <li>- Bloedplaatjes <math>&lt;</math> 75000 cellen/<math>\mu</math>l indien <math>&lt;</math> 50% van de beenmergkerncellen plasmacellen zijn en <math>&lt;</math> 30000 cellen/<math>\mu</math>l indien <math>\geq</math> 50% van de</li> </ul>
---	--

	<p>beenmergkerncellen plasmacellen zijn. Transfusie van bloedplaatjes was niet toegestaan binnen 3 dagen voor de hematologische screeningtest.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ANC &lt; 1.000 <math>\mu</math>/l (<math>1 \times 10^9</math>/l). Het gebruik van G-CSF is niet toegestaan om dit niveau te bereiken.</li> <li>- Gecorrigeerd serumcalcium &gt; 14 mg/dl (&gt; 3,5 mmol/l); Aspartaataminotransferase en/of alanineaminotransferase &gt; 3 x ULN.</li> <li>- Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid &lt; 30 ml/min/m<sup>2</sup></li> <li>- Huidige toxiciteit (met uitzondering van alopecia en deze vermeld in de toelatingscriteria) van een eerdere anti-myeloomtherapie &gt; graad 1.</li> <li>- Overgevoeligheid voor IMiD's (thalidomide of lenalidomide) gedefinieerd als elke overgevoelighedsreactie die leidt tot het stoppen van IMiD's binnen de 2 eerste cycli of reactie, die wel voldoet aan de intolerantiedefinitie (zie hieronder).. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen die vermeld staan in rubriek 6.1 van de SKP.</li> </ul> <p>Intolerantie wordt als volgt gedefinieerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Voor behandelingen met een proteasoomremmer: elke bijwerking die leidt tot stopzetting van de proteasoomremmer, zoals perifere neuropathie van graad <math>\geq 2</math> of neuropathische pijn van graad <math>\geq 2</math>. Perifere neuropathie moet van graad <math>\leq 1</math> zijn voor aanvang van de studie</li> <li>o Voor lenalidomide bevattende schema's: elke bijwerking die leidt tot het staken van lenalidomide, zoals huiduitslag graad 3. Uitslag en andere niet-hematologische bijwerkingen mogen geen graad 4 zijn. Alle niet-hematologische bijwerkingen moeten een graad <math>\leq 1</math> hebben vóór aanvang van de studie</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Significante hartfunctiestoornis; myocardinfarct binnen 12 maanden; instabiele, slecht gecontroleerde angina pectoris.</li> <li>- Onvermogen of onwil om tromboprofylaxe te ondergaan</li> <li>- Een actieve AL amyloïdose of aanwijzingen voor plasmacelleukemie</li> <li>- Zwangere vrouw, vrouw die borstvoeding geeft of vrouw die van plan is zwanger te worden tijdens de deelname aan het onderzoek</li> <li>- Mannelijke deelnemers die tijdens hun deelname aan het onderzoek, tijdens onderbrekingen van de dosering en ten minste 3 of 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.</li> </ul> <p>De verantwoordelijke arts van Sanofi België 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 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 en/of de behandelende arts.</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.

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>	<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 dat het product commercieel beschikbaar is in België.</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>In geval van de definitieve intrekking of afwijzing van het verzoek om terugbetaling (door Sanofi Belgium of de Belgische gezondheidsautoriteiten), zal Sanofi België dit Medical Need programma sluiten.</p> <p><u>Duur van de behandeling voor deelnemende patiënten:</u>          isatuximab (Sarclisa®) wordt door Sanofi Belgium gratis verstrekt aan patiënten op individuele basis, overeenkomstig de criteria zoals genoemd in het protocol.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tot het product via terugbetaling beschikbaar komt op Belgische markt voor de geregistreerde indicatie. Zodra het product op de markt beschikbaar is, zullen patiënten die nog steeds aan het Medical Need programma deelnemen, worden overgeschakeld van het programma 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</li> <li>• 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.</li> <li>• In het geval dat het programma beëindigd wordt zonder commerciële beschikbaarheid in België, zal Sanofi isatuximab (Sarclisa®) gratis aan de patiënten die nog in het programma geïnccludeerd zijn blijven verstrekken in overeenstemming met Art. 106 §5 alinea 8 van het Koninklijk Besluit.</li> </ul>
-----------------	--

<p>Distributievoorzwaarden</p>	<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"> <li>• <b>Vul het verzoek elektronisch in via Clioport via het formulier voor toegang tot de patiënt en e-ondertekening</b></li> </ul> <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 België (schriftelijk of elektronisch).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Richt het verzoek aan de verantwoordelijke arts voor goedkeuring via het Clioport</b></li> </ul> <p>De verantwoordelijke arts binnen Sanofi België 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 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 en/of de behandelende arts.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geschatte tijdsduur voor het verkrijgen van goedkeuring: 1 tot 2 werkdagen (wd)</li> <li>- Via clioport wordt de behandelende arts geïnformeerd over de goedkeuring of mogelijke weigering van het verzoek.</li> <li>- Geschatte tijdsduur tussen goedkeuring en levering van medicatie aan de behandelende arts: +/- 9 dagen</li> </ul>
<p>Verantwoordelijke</p>	<p>Sanofi België          Airport Plaza, Montreal Building          Leonardo Da Vinci laan 19 -1831 Diegem  <a href="mailto:info.belgium@sanofi.com">info.belgium@sanofi.com</a>          +32 2 710 54 00</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Isatuximab (Sarclisa®) is bedoeld voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.</p> <p>Al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden geretourneerd aan Sanofi België of te worden vernietigd in een toepasselijke faciliteit zo snel mogelijk nadat behandeling van de patiënt in het Medical Need Programma is beëindigd.</p>

Systeem/orgaanklasse Voorkeursterm	Bijwerking	Frequentie	Incidentie (%) (N=152)	
			Ongeacht welke graad	Graad $\geq 3$
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Pneumonie <sup>b c</sup>	Zeer vaak	47 (30,9)	40 (26,3)
	Infecties van bovenste luchtwegen*	Zeer vaak	43 (28,3)	5 (3,3)
	Bronchitis*	Zeer vaak	36 (23,7)	5 (3,3)
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	Plaveiselcelcarcinoom van de huid	Vaak	4 (2,6)	2 (1,3)
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Neutropenie <sup>d</sup>	Zeer vaak	71 (46,7)	70 (46,1)
	Febriële neutropenie	Zeer vaak	18 (11,8)	18 (11,8)
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Verminderde eetlust*	Vaak	15 (9,9)	2 (1,3)
<b>Hartaandoeningen</b>	Atriumfibrilleren	Vaak	7 (4,6)	3 (2,0)
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Dyspneu*	Zeer vaak	23 (15,1)	6 (3,9)
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Diarree*	Zeer vaak	39 (25,7)	3 (2,0)
	Nausea*	Zeer vaak	23 (15,1)	0
	Braken*	Zeer vaak	18 (11,8)	2 (1,3)
<b>Onderzoeken</b>	Gewichtsverlies*	Vaak	10 (6,6)	0
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	Infusiegerelateerde reactie <sup>c</sup>	Zeer vaak	58 (38,2)	4 (2,6)

<sup>a</sup> Alleen tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's) worden weergegeven in tabel 3. De hematologische laboratoriumwaarden worden weergegeven in tabel hieronder.

<sup>b</sup> De term pneumonie is een groepering van de volgende termen: atypische pneumonie, bronchopulmonaire aspergillose, pneumonie, *Haemophilus*-pneumonie, influenza-pneumonie, pneumokokkenpneumonie, streptokokkenpneumonie, virale pneumonie, bacteriële pneumonie, *Haemophilus*-infectie, longinfectie, pneumonie door schimmels en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie.

<sup>c</sup> Zie "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen"

<sup>d</sup> 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.

\*Geen graad 4.

Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen



## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### Infusiegerelateerde reacties

In de ICARIA-MM-studie werden infusiegerelateerde reacties gemeld bij 58 patiënten (38,2%) die met isatuximab (Sarclisa®) werden behandeld. Alle patiënten die infusiegerelateerde reacties ervoeren, kregen deze tijdens de 1<sup>e</sup> infusie van isatuximab (Sarclisa®), waarbij 3 patiënten (2,0%) ook infusiegerelateerde reacties hadden bij hun 2<sup>e</sup> infusie en 2 patiënten (1,3%) bij hun 4<sup>e</sup> infusie. Graad 1 infusiegerelateerde reacties werden gemeld bij 3,9%, graad 2 bij 31,6%, graad 3 bij 1,3% en graad 4 bij 1,3% van de patiënten. Alle infusiegerelateerde reacties waren omkeerbaar en verdwenen op dezelfde dag bij 98% van de infusies. Tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties van graad 3 of 4 waren dyspneu, hypertensie en bronchospasme.

De incidentie van infusieonderbrekingen vanwege infusiegerelateerde reacties was 28,9%. De mediane tijd tot onderbreking van de infusie was 55 minuten. Stopzettingen van de behandeling wegens infusiegerelateerde reacties werden gemeld bij 2,6% van de patiënten in de Isa-Pd-groep.

### Infecties

In de ICARIA-MM-studie was de incidentie van infecties van graad 3 of hoger 42,8%. Pneumonie was de vaakst gemelde ernstige infectie (graad 3 gemeld bij 21,7% van de patiënten in de Isa-Pd-groep, vergeleken met 16,1% in de Pd-groep, en graad 4 bij 3,3% van de patiënten in de Isa-Pd-groep vergeleken met 2,7% in de Pd-groep). Stopzettingen van de behandeling wegens infectie werden gemeld bij 2,6% van de patiënten in de Isa-Pd-groep vergeleken met 5,4% in de Pd-groep. Fatale infecties werden gemeld bij 3,3% van de patiënten in de Isa-Pd-groep en 4,0% in de Pd-groep.

### Hematologische laboratoriumwaarden

**Afwijkende hematologische laboratoriumwaarden bij patiënten die isatuximab krijgen in combinatie met pomalidomide en dexamethason – ten opzichte van pomalidomide en dexamethason (ICARIA-MM)**

Laboratoriumparameter	isatuximab (Sarclisa®) + pomalidomide + dexamethason n (%) (N=152)			Pomalidomide + dexamethason n (%) (N=147)		
	Alle graden	Graad 3	Graad 4	Alle graden	Graad 3	Graad 4
Anemie	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenie	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Lymfopenie	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombocytopenie	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

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.

#### Immunogeniciteit

In 9 klinische onderzoeken naar multipel myeloom (MM) met isatuximab als enkelvoudig middel en in combinatiebehandelingen, waaronder ICARIA-MM en IKEMA (N=1.018), was de incidentie van tijdens de behandeling optredende ADA's (*anti-drug antibodies*) 1,9%. Er werd geen effect van ADA's waargenomen op de farmacokinetiek, veiligheid of werkzaamheid van isatuximab.

#### Trombo-embolische voorvallen bij het gebruik van pomalidomide

Patiënten die pomalidomide kregen in combinatie met bortezomib en dexamethason of in combinatie met dexamethason, hebben veneuze trombo-embolische voorvallen ontwikkeld (vooral diepe veneuze trombose en longembolie) en arteriële trombotische voorvallen (myocardinfarct en cerebrovasculair accident). Patiënten met bekende risicofactoren voor trombo-embolie – waaronder eerdere trombose – dienen nauwlettend te worden gecontroleerd. Men dient stappen te ondernemen om te proberen alle beïnvloedbare risicofactoren (bijv. roken, hypertensie en hyperlipidemie) tot een minimum te beperken. Patiënten en artsen wordt aangeraden goed te letten op de klachten en symptomen van trombo-embolie. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden medische hulp in te roepen als zij symptomen ontwikkelen zoals kortademigheid, pijn op de borst of zwelling van armen of benen. Anticoagulatiebehandeling (tenzij gecontra-indiceerd) wordt aangeraden (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur, warfarine, heparine of clopidogrel), in het bijzonder voor patiënten met bijkomende risicofactoren voor trombose. Een beslissing om profylactische maatregelen te nemen, moet worden genomen na zorgvuldige beoordeling van de voor elke patiënt afzonderlijke onderliggende risicofactoren. In klinisch onderzoek kregen patiënten profylactisch acetylsalicylzuur of een andere anticoagulatiebehandeling. Het gebruik van erythropoëtische middelen houdt een risico in van trombotische voorvallen, waaronder trombo-embolie. Daarom dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij het gebruik van erythropoëtische middelen, of andere middelen die het risico op trombo-embolische voorvallen kunnen verhogen (Bristol Myers Squibb, 2013).

#### Het melden van bijwerkingen

Alle bijwerkingen en zwangerschappen dienen te worden gemeld aan: [pharmacovigilance.belgium@sanofi.com](mailto:pharmacovigilance.belgium@sanofi.com) door gebruik te maken van het

- Solicited Individual Safety Information (ISI) meldingsformulier of het
- Pregnancy-drug exposure via parent (DEVP) gegevensverzamelingsformulier

## References

Bristol Myers Squibb. (2013). *SmPC Imnovid*.

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.