

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr **AMTAGVI**^{MC}

lifileucel

Suspension cellulaire de $7,5 \times 10^9$ à 72×10^9 cellules viables pour perfusion intraveineuse

100 mL de lifileucel par sac (1 à 4 sacs spécifiques au patient par dose)

Agents antinéoplasiques, thérapie cellulaire et génique antinéoplasique

« AMTAGVI, indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique qui a progressé pendant ou après au moins un traitement systémique antérieur comprenant un anticorps bloquant la protéine PD-1 et, en cas de mutation V600 du gène BRAF, d'un inhibiteur du gène BRAF avec ou sans inhibiteur de la protéine MEK, et qui ne disposent d'aucune autre option thérapeutique satisfaisante, bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur AMTAGVI, veuillez consulter le [site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – Médicaments](#). »

Iovance Biotherapeutics, Inc.
825 Industrial Rd Fl 1
San Carlos, CA 94070, États-Unis

Date d'approbation :
2025-08-15

Distribué par : Bioscript Logistics Inc.
5-3278 South Service Road West
Oakville, Ontario, Canada L6L 0B1

Numéro de contrôle de la présentation : 293019

AMTAGVI est une marque de commerce d'Iovance Biotherapeutics, Inc.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de haute qualité et présentent un profil d'innocuité acceptable d'après l'évaluation des risques et des avantages. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont démontré un rapport bienfaits-risques significativement meilleur que celui des produits existants. Santé Canada a donc autorisé ce produit à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour confirmer les bienfaits escomptés dans les délais convenus.

Table des matières

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

Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 Contre-indications	4
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	4
4 Posologie et administration	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	5
5 Surdose	8
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	8
7 Mises en garde et précautions	9
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants et adolescents	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 Effets indésirables	14

8.1	Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	18
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	21
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire	21
9	Interactions médicamenteuses	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	22
10	Pharmacologie clinique	22
10.1	Mode d'action.....	22
10.2	Pharmacodynamie	22
10.3	Pharmacocinétique.....	22
11	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	23
12	Particularités de manipulation du produit	23
	Partie 2 : Renseignements scientifiques	24
13	Renseignements pharmaceutiques	24
14	Études cliniques	24
14.1	Études cliniques par indication	24
15	Microbiologie	27
16	Toxicologie non clinique	27
17	Monographies de référence.....	28
	Renseignements destinés aux patient·e·s.....	29

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

AMTAGVI^{MC} (lifileucel) est une immunothérapie par lymphocytes T autologues dérivés de la tumeur indiquée pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique qui a progressé pendant ou après au moins un traitement systémique antérieur comprenant un anticorps bloquant la protéine PD-1 et, en cas de mutation V600 du gène BRAF, d'un inhibiteur du gène BRAF avec ou sans inhibiteur de la protéine MEK, et qui ne disposent d'aucune autre option thérapeutique satisfaisante.

L'autorisation de mise en marché avec conditions repose principalement sur le taux de réponse objective tumorale et la durabilité de la réponse. Aucune amélioration de la survie n'a encore été établie (voir [14 Études cliniques](#)). **Pédiatrie**

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Aucune différence d'importance clinique sur le plan de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et l'ensemble des patients. Les informations disponibles sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur les différences en matière d'innocuité entre les patients âgés et les patients plus jeunes (voir [7 Mises en garde et précautions](#), [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 Contre-indications

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

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Des effets indésirables graves et mortels sont survenus chez des patients traités par le schéma thérapeutique d'AMTAGVI, notamment les suivants :

- Cytopénie grave prolongée et infections graves (voir [4 Posologie et administration](#), [7 Mises en garde et précautions](#) et [8 Effets indésirables](#)).
- Hémorragie des organes internes (voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [8 Effets indésirables](#)).
- Insuffisance cardiopulmonaire (voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [8 Effets indésirables](#)).
- Insuffisance rénale (voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [8 Effets indésirables](#)).

AMTAGVI est administré comme traitement unique en milieu hospitalier, dans un centre de traitement qualifié, sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation d'agents anticancéreux.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

AMTAGVI est destiné uniquement à une utilisation autologue et intraveineuse.

Vérifier l'identité du patient avant la perfusion.

Administrer dans un établissement de santé qualifié.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- AMTAGVI est fourni en une seule dose pour perfusion contenant une suspension de lymphocytes T dérivés de la tumeur. La dose est fournie dans 1 à 4 sacs pour perfusion intraveineuse spécifiques au patient dans des cassettes métalliques de protection individuelles. Chaque dose contient $7,5 \times 10^9$ à 72×10^9 cellules viables.
- Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

AMTAGVI est destiné uniquement à une utilisation autologue.

L'identité du patient doit correspondre aux identifiants du patient sur la ou les cassettes d'AMTAGVI et le ou les sacs à perfusion.

Préparation du patient pour la perfusion d'AMTAGVI

Confirmer la disponibilité d'AMTAGVI et d'IL-2 (aldesleukine) avant de commencer le traitement lymphodéplétif.

Prétraitement

Administrer un schéma chimiothérapeutique lymphodéplétif de cyclophosphamide à 60 mg/kg par voie intraveineuse avec du mesna chaque jour pendant 2 jours, suivi de fludarabine à 25 mg/m² par voie intraveineuse chaque jour pendant 5 jours avant la perfusion d'AMTAGVI. Consulter les monographies de produit pour la chimiothérapie lymphodéplétive afin d'obtenir des renseignements sur les modifications de la dose.

Perfuser AMTAGVI dès que possible après que 24 heures se sont écoulées depuis la dernière dose de fludarabine, mais au plus tard dans les 4 jours suivants.

Administrer des antibiotiques à large spectre en présence de fièvre et si le nombre absolu de neutrophiles (NAN) est inférieur à $0,5 \times 10^9/L$, ou selon la norme de l'établissement.

Prémédication

Administrer une prémédication au patient, soit de l'acétaminophène et de la diphenhydramine ou un autre antihistaminique anti-H1, environ 30 à 60 minutes avant la perfusion d'AMTAGVI.

Éviter l'utilisation prophylactique de corticostéroïdes à action générale qui peuvent interférer avec l'activité d'AMTAGVI.

Réception d'AMTAGVI

AMTAGVI est expédié directement au centre de traitement dans la phase vapeur d'un conteneur de transport cryogénique d'azote liquide. Tous les centres de traitement doivent avoir des capacités de stockage en phase vapeur d'azote liquide sur place.

Des étiquettes spécifiques au produit et au patient sont situées sur le ou les sacs à perfusion du produit et sur la ou les cassettes métalliques de protection, qui se trouvent à l'intérieur du conteneur de transport cryogénique d'azote liquide.

- Vérifier que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la ou les cassettes et sur le ou les sacs à perfusion lors de la réception du produit.
- Confirmer que le nombre de cassettes et de sacs à perfusion d'AMTAGVI correspond au nombre total de cassettes et de sacs à perfusion sur le bordereau d'expédition.
- Entreposer AMTAGVI congelé dans la phase vapeur d'azote liquide (à une température égale ou inférieure à -150 °C).

Administration d'AMTAGVI

La dose d'AMTAGVI est contenue dans 1 à 4 sacs à perfusion cryoconservés spécifiques au patient dans une ou plusieurs cassettes métalliques de protection individuelles. Décongeler et perfuser un sac à la fois si plus d'un sac a été fourni. Avant de décongeler le sac suivant, attendre que le sac précédent ait été complètement administré en toute sécurité.

Préparation d'AMTAGVI

Ne pas décongeler le produit avant que le patient ne soit prêt à être perfusé. Coordonner le moment de la décongélation et de la perfusion d'AMTAGVI. Confirmer l'heure de la perfusion à l'avance et ajuster l'heure de début de la décongélation afin qu'AMTAGVI soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt. Une fois le sac d'AMTAGVI décongelé, la perfusion doit être amorcée dès que possible et doit être terminée dans les 3 heures suivantes à température ambiante (18 °C à 25 °C).

1. Confirmer la disponibilité d'IL-2 (aldesleukine).
2. Avant de commencer à préparer AMTAGVI, vérifier que l'identité du receveur correspond aux identifiants du patient figurant sur l'étiquette de la cassette d'AMTAGVI. Ne pas retirer le sac à perfusion d'AMTAGVI de la cassette si les identifiants du patient figurant sur l'étiquette de la cassette d'AMTAGVI ne correspondent pas au patient visé. En cas de divergence, communiquer avec lovence Biotherapeutics, Inc. en téléphonant au 1-833-215-7566.
3. Une fois qu'on a confirmé que les identifiants figurant sur la cassette correspondent bien au receveur, retirer le sac à perfusion d'AMTAGVI de la cassette. Vérifier que les identifiants du patient figurant sur l'étiquette de la cassette correspondent aux identifiants du patient sur l'étiquette du sac à perfusion d'AMTAGVI et que l'identité du receveur correspond aux identifiants du patient figurant sur l'étiquette du sac à perfusion d'AMTAGVI. En cas de divergence, communiquer avec lovence Biotherapeutics, Inc. en téléphonant au 1-833-215-7566.
4. Inspecter chaque sac pour déceler des bris ou craquelures avant la décongélation. Inspecter les

ports pour aiguille afin de déceler tout dommage avant la décongélation. Si un sac est endommagé ou compromis, ne pas perfuser le contenu et communiquer avec Iovance Biotherapeutics, Inc. en téléphonant au 1-833-215-7566.

5. Pour la décongélation, placer le sac à perfusion à l'intérieur d'un deuxième sac hermétique (de préférence stérile) conformément aux lignes directrices locales en cas de fuite et pour protéger les ports contre la contamination.
6. Décongeler AMTAGVI à une température d'environ 35 °C à 39 °C au moyen d'un bain-marie ou d'une méthode de décongélation à sec, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de glace visible ou de contenu congelé dans le sac à perfusion. La durée totale entre le début et la fin de la décongélation ne doit pas dépasser 10 minutes.
7. Retirer immédiatement le sac de l'appareil de décongélation. Retirer le sac à perfusion du sac de plastique hermétique et l'essuyer. Ne pas laver, centrifuger ou remettre en suspension AMTAGVI dans un nouveau milieu avant la perfusion.
8. Une fois décongelé, inspecter le contenu du sac à perfusion décongelé. Si des agrégats de cellules sont visibles, mélanger doucement le contenu du sac en retournant le sac avant la perfusion. Au besoin, frotter doucement le sac pour disperser les agrégats cellulaires. Ne pas perfuser le contenu d'un sac à perfusion s'il est endommagé ou s'il fuit, ou s'il semble être compromis d'une quelconque autre manière.
9. Administrer chaque sac d'AMTAGVI dès que possible. Au besoin, AMTAGVI peut être conservé à température ambiante (18 °C à 25 °C) pendant une période maximale de 3 heures. Ne pas recongeler ou réfrigérer le produit décongelé.

Perfusion d'AMTAGVI

10. Avant la perfusion, l'état de santé du patient doit être réévalué et confirmé comme étant acceptable avant l'administration d'AMTAGVI et d'IL-2.
11. Confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur le sac à perfusion.
12. Un dispositif de filtration du sang en Y avec une taille des pores de 150 à 260 microns est requis. NE PAS utiliser un filtre de leucoréduction avec AMTAGVI.
13. Préparer la tubulure avec une solution saline avant la perfusion.
14. Amorcer la perfusion. Perfuser tout le contenu de chaque sac le plus rapidement possible, et au plus tard dans les 3 heures suivant la décongélation.
15. Administrer AMTAGVI à un débit de perfusion d'environ 1 mL par minute pendant les 5 premières minutes, puis de 5 mL à 10 mL par minute.
16. Le contenu de tous les sacs doit être perfusé pour compléter une dose unique. Après la perfusion du dernier sac, rincer la tubulure avec une solution saline au même débit de perfusion afin de s'assurer que tout le produit a été administré.
17. Surveiller le patient pendant et après la perfusion (voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [8 Effets indésirables](#)).

AMTAGVI contient des cellules humaines. Suivre les lignes directrices de biosécurité universelles et locales applicables pour la manipulation et l'élimination d'AMTAGVI afin d'éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.

Administration de l'IL-2 (aldesleukine)

De 3 à 24 heures après la perfusion d'AMTAGVI, administrer l'IL-2 (aldesleukine) par voie intraveineuse à raison de 600 000 UI/kg toutes les 8 à 12 heures, jusqu'à un maximum de 6 doses, afin de favoriser l'expansion cellulaire *in vivo*. Le nombre optimal de doses d'aldesleukine est différent pour chaque patient et doit être déterminé en fonction de la tolérance. Les doses doivent être suspendues en cas de toxicité, conformément à la monographie de l'aldesleukine. La décision de reprendre l'administration d'aldesleukine après une toxicité doit être fondée sur la réversibilité et la gravité de la toxicité ayant conduit à l'interruption initiale et sur le respect des critères de reprise de l'administration d'aldesleukine énoncés dans la monographie de produit.

L'IL-2 (aldesleukine) doit être administrée dans un centre de traitement qualifié sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation d'agents anticancéreux. Consulter la monographie de l'IL-2 (aldesleukine) pour obtenir des renseignements sur la sélection et la surveillance des patients, ainsi que sur les effets indésirables.

Prophylaxie des infections après l'administration d'AMTAGVI

Administrer du filgrastim (5 mcg/kg/jour) ou un produit biosimilaire aux patients à partir du jour 1 après l'administration d'AMTAGVI et poursuivre le traitement quotidiennement jusqu'à ce que le NAN soit supérieur à $1 \times 10^9/L$ pendant 3 jours consécutifs, ou selon la norme de l'établissement.

Administrer les antifongiques le jour 1 après l'administration d'AMTAGVI et poursuivre le traitement quotidiennement jusqu'à ce que le NAN soit supérieur à $1 \times 10^9/L$, ou selon la norme de l'établissement.

Administrer un traitement prophylactique contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* à partir du jour 14 et poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois ou jusqu'à ce que le nombre absolu de lymphocytes (NAL) soit supérieur à $1 \times 10^9/L$ et que le nombre de lymphocytes CD4 soit supérieur à $0,2 \times 10^9/L$, ou selon la norme de l'établissement. Administrer un traitement prophylactique contre le virus de l'herpès simplex (VHS) à partir du jour 14, ou dès que cela est jugé approprié, et poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois jusqu'à ce que le NAL soit supérieur à $1 \times 10^9/L$ et que le nombre de lymphocytes CD4 soit supérieur à $0,2 \times 10^9/L$. **Surdose**

Sans objet

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Suspension cellulaire pour perfusion intraveineuse. Une dose unique contient $7,5 \times 10^9$ à 72×10^9 cellules	Cryoconservé dans une solution contenant une teneur de 5 % de diméthylsulfoxyde (DMSO), 0,5 % d'albumine (humaine) et

	<p>viables en suspension dans un milieu de cryoconservation.</p> <p>Une dose unique est divisée en 1 à 4 sacs à perfusion spécifiques au patient (100 mL par sac) dans des cassettes métalliques de protection individuelles.</p>	<p>300 UI/mL d'IL-2 (aldesleukine). Peut contenir des traces de gentamicine, de streptomycine et d'amphotéricine B.</p>
--	---	---

7 Mises en garde et précautions

Voir la section 3, « [Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#) ».

Généralités

AMTAGVI doit être administré dans un centre de traitement qualifié avec du personnel formé à la manipulation et à l'administration d'AMTAGVI et à la prise en charge des patients traités par AMTAGVI, y compris la surveillance et la prise en charge du syndrome de libération des cytokines, du syndrome de fuite capillaire et des effets indésirables neurologiques. L'établissement doit disposer d'un accès immédiat à un équipement d'urgence approprié et à une unité de soins intensifs.

AMTAGVI est destiné exclusivement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Avant la perfusion, l'identité du patient doit correspondre aux identifiants du patient figurant sur le sac à perfusion et la cassette d'AMTAGVI. Ne pas perfuser AMTAGVI si les informations spécifiques au patient figurant sur l'étiquette ne correspondent pas aux informations du patient visé (voir [4 Posologie et administration](#)).

En raison des risques associés au schéma thérapeutique d'AMTAGVI, envisager de retarder ou d'abandonner la chimiothérapie lymphodéplétive, l'administration d'AMTAGVI et le traitement par l'aldesleukine si le patient présente une ou plusieurs des affections suivantes : dysfonction cardiaque, dysfonction pulmonaire, dysfonction rénale ou dysfonction hépatique cliniquement significatives; infection active non contrôlée cliniquement significative; ou hémorragie active grave.

Lorsqu'ils envisagent de traiter les patients avec le schéma thérapeutique d'AMTAGVI, les médecins doivent évaluer l'impact d'une progression rapide de la maladie sur la capacité des patients à recevoir la perfusion d'AMTAGVI. Certains patients pourraient ne pas bénéficier du traitement par AMTAGVI en raison du risque accru de décès prématuré si la maladie progresse rapidement.

Du matériel pédagogique destiné aux professionnels de santé et aux patients concernant les risques liés au syndrome de fuite capillaire, au syndrome de libération des cytokines et à la toxicité neurologique, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires, est disponible par le biais du système de gestion de l'apprentissage.

Mortalité liée au traitement

Le schéma thérapeutique d'AMTAGVI (lymphodéplétion, perfusion d'AMTAGVI et traitement par l'aldesleukine IL-2) est associé à une mortalité liée au traitement. Dans l'essai clinique, le taux de mortalité lié au traitement était de 7,5 % (N = 160), ce qui incluait 2 décès pendant la période de lymphodéplétion, 6 décès dans un délai de 30 jours et 4 décès survenus 38 à 150 jours après l'administration d'AMTAGVI. Pour en savoir plus sur les effets indésirables ayant causé ces décès, consulter la section [8.1 Aperçu des effets indésirables](#). Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, les taux de mortalité liés au traitement observés au cours des essais cliniques d'un médicament peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Appareil cardiovasculaire

Affections cardiaques

Des affections cardiaques graves, y compris des réactions mettant la vie en danger ou mortelles, sont survenues chez des patients qui avaient reçu le schéma thérapeutique d'AMTAGVI. Les affections cardiaques graves comprenaient l'infarctus aigu du myocarde, l'arythmie et la fibrillation auriculaire. L'arythmie cardiaque a entraîné un décès chez des patients atteints d'un mélanome qui avaient reçu le schéma thérapeutique d'AMTAGVI.

Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe ou symptôme d'affection cardiaque avant et après l'administration du schéma thérapeutique d'AMTAGVI. En cas de signes indiquant une dysfonction cardiaque significative, ou si le patient n'est pas jugé admissible à recevoir une perfusion d'aldesleukine, il faut suspendre ou arrêter le schéma thérapeutique d'AMTAGVI.

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire, parfois graves, sont survenus après le traitement par le schéma thérapeutique d'AMTAGVI. Le délai médian avant l'apparition du syndrome de fuite capillaire après la perfusion d'AMTAGVI était de 3,5 jours (plage : 1 à 13 jours). Le syndrome de fuite capillaire, qui peut survenir à la suite de l'administration de l'aldesleukine dans le cadre du schéma thérapeutique d'AMTAGVI, est caractérisé par une hypotension, une dyspnée, un œdème et une hypoalbuminémie, et peut entraîner une toxicité de l'organe terminal, y compris une toxicité cardiaque, respiratoire, rénale et hépatique.

L'aldesleukine ne doit pas être administrée aux patients atteints d'une insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique importante. Il faut éviter d'utiliser l'aldesleukine avec d'autres produits connus pour causer de l'hypotension, y compris les antihypertenseurs, ainsi qu'avec des produits causant une toxicité rénale ou une hépatotoxicité.

Le syndrome de fuite capillaire peut survenir immédiatement après le début du traitement par l'aldesleukine. Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe ou symptôme du syndrome de fuite capillaire, notamment par l'évaluation des signes vitaux, du poids, de l'apport en liquide, du taux d'albumine et du débit urinaire.

L'aldesleukine doit être suspendue ou arrêtée en cas d'incapacité à maintenir la perfusion des organes, qui se manifeste par une altération de l'état mental, une diminution du débit urinaire, une saturation en oxygène inférieure à 90 %, une chute de la tension artérielle systolique en dessous de 90 mmHg ou l'apparition d'arythmies cardiaques. Si une fuite capillaire est soupçonnée, une prise en charge standard du syndrome de fuite capillaire doit être instaurée, ce qui peut inclure des soins intensifs.

Conduite et utilisation de machines

Le schéma thérapeutique d'AMTAGVI a une influence majeure sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines. Les effets secondaires possibles comprennent l'encéphalopathie, un état confusionnel aigu (delirium), un état de conscience altéré, des étourdissements, de la fatigue et une sensation de faiblesse. En raison du risque d'événements pouvant nuire à la capacité du patient de conduire un véhicule et d'utiliser des machines, il est recommandé aux patients de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant au moins 3 semaines après la perfusion.

Système sanguin et lymphatique

Cytopénie prolongée

Les patients peuvent présenter une cytopénie grave ou prolongée après une chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion d'AMTAGVI.

Une cytopénie de grade 3 ou supérieur (selon les valeurs de laboratoire), qui ne s'est pas résorbée à un grade inférieur ou égal à 2 dans les 30 jours suivant la perfusion d'AMTAGVI, a été observée chez 24 patients (15,4 %) et comprenait une lymphopénie (13,5 %), une anémie (3,5 %), une thrombocytopénie (3,4 %), une neutropénie (1,9 %) et une leucopénie (1,9 %).

La numération globulaire doit être surveillée avant et après la perfusion d'AMTAGVI. Les cytopénies doivent être prises en charge conformément aux lignes directrices de l'établissement (c.-à-d. utilisation de filgrastim pour la neutropénie ou soutien transfusionnel).

Hémorragie des organes internes

Les patients traités par AMTAGVI peuvent présenter une hémorragie des organes internes. Les hémorragies intra-abdominales et intracrâniennes peuvent mettre la vie en danger et ont été associées à au moins deux décès chez des patients ayant reçu AMTAGVI. Suspendre ou arrêter le schéma thérapeutique d'AMTAGVI en cas d'indication d'une hémorragie des organes internes ou si le patient n'est pas jugé admissible à recevoir une perfusion d'IL-2 (aldesleukine). Les patients atteints de thrombocytopénie persistante ou répétée après avoir reçu AMTAGVI ne doivent pas utiliser d'anticoagulants ou doivent être étroitement surveillés en cas de prise d'anticoagulants.

Système immunitaire

Infection grave

Des infections graves, mettant la vie en danger ou mortelles, y compris des infections opportunistes, sont survenues chez des patients après la perfusion d'AMTAGVI.

Ne pas administrer AMTAGVI à des patients atteints d'infections systémiques cliniquement significatives. Surveiller les signes et symptômes d'infection chez les patients avant et après la perfusion d'AMTAGVI et administrer un traitement approprié. Administrer des antimicrobiens prophylactiques conformément aux lignes directrices de l'établissement.

Une neutropénie fébrile a été observée chez 41,7 % des patients atteints d'un mélanome après une perfusion d'AMTAGVI. En cas de neutropénie fébrile, évaluer la présence d'une infection et traiter avec des antibiotiques à large spectre, des fluides et d'autres soins de soutien, selon les indications médicales.

Syndrome de libération des cytokines

Des cas de syndrome de libération des cytokines (SLC) sont survenus après l'administration du schéma thérapeutique d'AMTAGVI. Dans les études cliniques, le délai médian avant l'apparition du SLC, tous grades confondus, après la perfusion d'AMTAGVI était de 3 jours (plage : 1 à 10 jours).

Surveillance et prise en charge du syndrome de libération des cytokines

Le syndrome de libération de cytokines doit être identifié en fonction de la présentation clinique. Les patients doivent être évalués pour déceler d'autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension, y compris le syndrome de fuite capillaire, la sepsie, la progression tumorale, l'insuffisance cardiaque, la thromboembolie et la réaction allergique.

Pendant les quatre premiers jours suivant la perfusion de lifileucel, les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe ou symptôme du syndrome de libération des cytokines dans le centre de traitement qualifié. Après les quatre premiers jours suivant la perfusion, le patient doit être surveillé à la

discrétion du médecin.

Les formes légères du syndrome de libération des cytokines peuvent souvent être prises en charge par des soins de soutien, tels que l'administration de liquides et d'antipyrétiques. Les formes graves du syndrome de libération des cytokines peuvent nécessiter des interventions agressives, comme l'administration de corticostéroïdes et de médicaments anticytokines tels que le tocilizumab.

Surveillance et examens de laboratoire

Surveiller les patients dans le centre de traitement qualifié après la perfusion d'AMTAGVI et d'aldesleukine afin de détecter tout signe éventuel de syndrome de fuite capillaire, d'événements neurologiques, de syndrome de libération des cytokines (SLC) et d'autres toxicités. Envisager la surveillance des paramètres hématologiques, de la fonction rénale et d'autres paramètres biologiques en fonction des toxicités observées et de la récupération. Surveiller les fonctions cardiopulmonaires. Les patients peuvent être autorisés à quitter le centre de traitement à la discrétion du médecin une fois qu'ils sont considérés comme remis des effets aigus de l'IL-2 (aldesleukine).

Des effets indésirables neurologiques et un SLC peuvent survenir après la perfusion du schéma thérapeutique d'AMTAGVI. Demander aux patients de rester à proximité du centre de traitement qualifié après avoir terminé la perfusion du schéma thérapeutique d'AMTAGVI, à la discrétion du médecin.

Informez les patients et leurs aidants des signes et symptômes de SLC, du syndrome de fuite capillaire et des effets indésirables neurologiques. Avisez les patients et leurs aidants de communiquer immédiatement avec le professionnel de la santé désigné si la présence d'un SLC, d'un syndrome de fuite capillaire ou d'effets indésirables neurologiques est soupçonnée.

Système nerveux

Des toxicités neurologiques, telles que des changements de l'état mental, des troubles de la parole, une cécité corticale, une ataxie des membres ou de la démarche, des hallucinations, une agitation, une obnubilation, une polyneuropathie démyélinisante, un coma et un syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), dont des cas parfois graves, peuvent survenir après le traitement par le schéma thérapeutique d'AMTAGVI. Le délai médian avant l'apparition d'effets indésirables neurologiques graves après la perfusion d'AMTAGVI était de 10,5 jours (plage : 4 à 125).

Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe ou symptôme de toxicité neurologique pendant le traitement par le schéma thérapeutique d'AMTAGVI. L'aldesleukine doit être arrêtée chez les patients présentant une léthargie ou une somnolence modérée à sévère, un coma ou une psychose toxique, ou en cas de convulsions répétitives ou difficiles à contrôler.

Les métastases du système nerveux central doivent être évaluées et traitées avant l'instauration du schéma thérapeutique d'AMTAGVI. Si possible, il faut éviter l'utilisation concomitante du schéma thérapeutique d'AMTAGVI et d'autres produits connus pour leur potentiel neurotoxique, ou l'utilisation du schéma thérapeutique d'AMTAGVI chez les patients présentant des troubles convulsifs ou des examens d'imagerie intracrânienne anormaux. **Fonction rénale**

Insuffisance rénale aiguë

Les patients traités par le schéma thérapeutique d'AMTAGVI peuvent présenter une détérioration de la fonction rénale, qui a été associée à des décès. Surveiller les patients présentant des signes et symptômes d'insuffisance rénale aiguë avant et après la perfusion du schéma thérapeutique d'AMTAGVI. Suspendre ou arrêter le schéma thérapeutique d'AMTAGVI en cas d'indication d'une lésion

rénale aiguë grave ou si le patient n'est pas jugé admissible à recevoir une perfusion d'IL-2 (aldesleukine).

Santé reproductive

- Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant les effets d'AMTAGVI sur la fertilité. Les effets d'AMTAGVI sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été évalués dans le cadre d'études menées chez les animaux.

Appareil respiratoire

Insuffisance respiratoire

Les patients traités par AMTAGVI peuvent présenter une détérioration de la fonction respiratoire, qui a été associée à des décès. Surveiller les patients présentant des signes et symptômes d'insuffisance respiratoire avant et après la perfusion d'AMTAGVI. Suspendre ou arrêter le schéma thérapeutique d'AMTAGVI en cas d'indication d'une insuffisance respiratoire aiguë grave ou si le patient n'est pas jugé admissible à recevoir une perfusion d'IL-2 (aldesleukine). **Sensibilité et résistance**

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions allergiques, y compris une hypersensibilité grave (p. ex., anaphylaxie), peuvent survenir lors de la perfusion d'AMTAGVI.

Des réactions aiguës à la perfusion (définies comme survenant dans la journée suivant la perfusion) peuvent survenir et comprennent les suivantes : fièvre, frissons, tachycardie, éruption cutanée, hypotension, dyspnée, toux, sensation d'oppression thoracique et respiration sifflante. Ces événements disparaissent généralement le jour même de la perfusion. Les patients doivent être surveillés pendant et après la perfusion pour déceler les signes et symptômes d'une réaction grave, et traités rapidement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation d'AMTAGVI chez les femmes enceintes. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été menée avec AMTAGVI chez les animaux. Par conséquent, AMTAGVI n'est pas recommandé chez les femmes enceintes, et la grossesse suivant l'administration d'AMTAGVI doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant. Les grossesses doivent être signalées à Iovance Biotherapeutics, Inc. en téléphonant au 1-833-215-7566.

Test de grossesse

Le statut de grossesse des femmes en âge de procréer doit être vérifié avant de commencer le traitement par AMTAGVI.

Contraception

Les patientes en âge de procréer ou leurs partenaires en âge de procréer doivent accepter de prendre les précautions appropriées pour éviter de devenir enceintes ou d'engendrer un enfant pendant toute la durée du traitement et doivent utiliser une méthode de contraception approuvée et hautement efficace pendant 12 mois après avoir reçu le schéma thérapeutique d'AMTAGVI. Consulter les monographies de la chimiothérapie lymphodéplétive et de l'IL-2 (aldesleukine) pour obtenir des renseignements sur la nécessité d'une contraception efficace chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie lymphodéplétive et un traitement par l'aldesleukine. **Allaitement**

On ne dispose d'aucune donnée sur la présence d'AMTAGVI dans le lait maternel chez l'humain, l'effet sur le nourrisson allaité et les effets sur la production de lait. Les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé doivent être pris en compte par rapport au besoin clinique de la mère de recevoir AMTAGVI et à tout effet indésirable potentiel d'AMTAGVI ou de la maladie maternelle sous-jacente sur le nourrisson allaité.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les 156 patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique qui ont été traités par AMTAGVI dans le cadre d'études cliniques, 37 patients (23,7 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Les informations disponibles sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur les différences en matière d'innocuité entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Aucune différence d'importance clinique sur le plan de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et l'ensemble des patients.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Mélanome non résecable ou métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement par un anticorps bloquant PD-1 et, en cas de mutation V600 du gène BRAF positive, d'un inhibiteur de BRAF avec ou sans inhibiteur de MEK, chez des patients qui ne disposent d'aucune autre option thérapeutique satisfaisante

Les données sur l'innocuité décrites dans cette section reflètent l'exposition à AMTAGVI dans un schéma comprenant la cyclophosphamide, la fludarabine et l'IL-2 (aldesleukine) dans le cadre de l'étude C-144-01, une étude ouverte, multicentrique, multicohorte et à un seul groupe au cours de laquelle 156 patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique ont reçu une seule perfusion d'AMTAGVI. La dose médiane d'AMTAGVI administrée était de $20,9 \times 10^9$ cellules viables (min. à max. : $0,4 \times 10^9$ à $99,5 \times 10^9$). L'âge médian de la population de l'étude était de 56 ans (tranche : 20 à 79 ans) et 53,8 % étaient des hommes. L'indice fonctionnel ECOG avant l'acquisition tumorale était de 0 chez 68,6 % des patients et de 1 chez 31,4 % des patients.

Les effets indésirables non observés en laboratoire les plus fréquents (incidence ≥ 30 %) étaient les suivants : frissons (75,0 %), pyrexie (53,2 %), fatigue (48,1 %), arythmie (47,4 %), œdème (45,5 %), éruption cutanée (44,2 %), neutropénie fébrile (41,7 %), hypotension (35,9 %), dyspnée (34,6 %) et diarrhée (32,1 %).

Les effets indésirables de grade 3 les plus fréquents (incidence ≥ 5 %) autres que les anomalies de laboratoire étaient les suivants : neutropénie fébrile (41,7 %), infection par un agent pathogène non précisé (12,2 %), éruption cutanée (11,5 %), hypotension (10,9 %), hypoxie (10,9 %), pyrexie (10,9 %), hypertension (9,0 %), fatigue (7,7 %), infection bactérienne (7,1 %), dyspnée (6,4 %), encéphalopathie (6,4 %), lésion rénale aiguë (5,1 %), arythmie (5,1 %) et frissons (5,1 %).

Les effets indésirables de grade 4 les plus fréquents (incidence ≥ 1%) autres que les anomalies de laboratoire étaient les suivants : sepsie (4,5 %), lésion rénale aiguë (2,6 %), insuffisance respiratoire

(1,9 %), œdème (1,9 %), hémorragie (1,3 %), hypotension (1,3 %), hypoxie (1,3 %) et pancytopénie (1,3 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents (incidence $\geq 2\%$) autres que les anomalies de laboratoire étaient les suivants : infection par un agent pathogène non précisé (7,7 %), sepsie (5,1 %), neutropénie fébrile (5,1 %), hémorragie (4,5 %), lésion rénale aiguë (3,8 %), dyspnée (3,8 %), encéphalopathie (3,2 %), œdème (3,2 %), infections virales (2,6 %), insuffisance respiratoire (2,6 %) et pyrexie (2,6 %).

Il y a eu 10 décès (6,4 %) qui étaient au moins possiblement liés au traitement, dont 6 décès dans les 30 jours suivant l'administration d'AMTAGVI et 4 décès survenus entre 35 et 150 jours après l'administration d'AMTAGVI. Ils étaient liés à une sepsie, une pneumonie, une encéphalite, une hémorragie intra-abdominale, une hémorragie intracrânienne, une arythmie cardiaque, une insuffisance respiratoire aiguë, une insuffisance rénale, une ascite et une lésion hépatique, ainsi qu'une insuffisance médullaire. Parmi les 160 patients qui ont commencé la chimiothérapie lymphodéplétive, 2 décès liés au traitement sont survenus pendant la période de lymphodéplétion. Ils étaient liés à un choc septique et une lésion rénale aiguë. Renseignements supplémentaires sur certains effets indésirables :

Les effets indésirables sélectionnés décrits ci-dessous sont basés sur les 156 patients de l'étude C-144-01, qui présentaient un mélanome non résecable ou métastatique et qui avaient reçu une dose unique d'AMTAGVI par perfusion.

Cytopénie grave prolongée

Dans l'étude C-144-01 (N = 156), les cytopénies de grade 3 ou supérieur qui ne s'étaient pas résorbées à un grade égal ou inférieur à 2 au jour 30 après la perfusion d'AMTAGVI comprenaient la lymphopénie (13,5 %), l'anémie (3,5 %), la thrombocytopénie (3,4 %), la leucopénie (1,9 %) et la neutropénie (1,9 %).

Le [Tableau 2](#) présente la fréquence des cytopénies de grade 3 ou supérieur survenues après l'administration d'une dose qui ne s'étaient pas résorbées à un grade égal ou inférieur à 2 au jour 30, selon les données de laboratoire.

Tableau 2 – Incidences des cytopénies prolongées après un traitement par AMTAGVI dans l'étude C 144-01

N = 156	Neutropénie n (%)	Leucopénie n (%)	Lymphopénie n (%)	Thrombocytopénie n (%)	Anémie n (%)
Fréquence des événements de G3 ou supérieur dans les 30 jours suivant la perfusion d'Amtagvi	156 (100)	156 (100)	156 (100)	147 (94,2)	113 (72,4)
Grade initial 3/4 non rétabli à un grade ≤ 2 au jour 30	3 (1,9)	3 (1,9)	21 (13,5)	5 (3,4)	4 (3,5)

Hémorragie des organes internes

Une hémorragie est survenue chez 33 patients (21,2 %) dans l'étude C-144-01 : 4 patients (2,6 %) ont présenté une hémorragie de grade 3 et 2 patients (1,3 %) ont présenté une hémorragie de grade 4. Des hémorragies mortelles sont survenues chez 3 patients (1,9 %) et comprenaient une hémorragie cérébrale, une hémorragie intra-abdominale et une hémorragie intracrânienne. Voir [7 Mises en garde et précautions](#) pour les directives de surveillance et de prise en charge.

Infections graves

Des infections sont survenues chez 72 patients (46,2 %) dans l'étude C-144-01 : 25 patients (16,0 %) ont présenté des infections de grade 3 et 8 patients (5,1 %) ont présenté des infections de grade 4. Des infections mortelles sont survenues chez 3 patients (1,9 %). Les infections de grade ≥ 3 comprenaient la pneumonie, les infections urinaires, la bactériémie, les éruptions cutanées pustuleuses, l'infection liée à un dispositif, la méningite, les infections cutanées, l'encéphalite, l'endocardite, l'abcès de la vésicule biliaire, les infections bactériennes, les infections virales, la sepsie, les infections fongiques et la tuberculose.

Une neutropénie fébrile a été observée chez 41,7 % des patients, dont 5,1 % présentaient une neutropénie fébrile grave. Voir [7 Mises en garde et précautions](#) pour les directives de surveillance et de prise en charge.

Affections cardiaques

Des affections cardiaques sont survenues chez 76 patients (48,7 %) dans l'étude C-144-01 : 8 patients (5,1 %) ont présenté des affections cardiaques de grade 3 et 2 patients (1,3 %) ont présenté des affections cardiaques de grade 4. Un cas mortel d'affection cardiaque est survenu chez 1 patient (0,6 %). Les affections cardiaques de grade ≥ 3 comprenaient l'arythmie et l'infarctus aigu du myocarde. Voir [7 Mises en garde et précautions](#) pour les directives de surveillance et de prise en charge.

Insuffisance respiratoire

Des cas d'insuffisance respiratoire ou d'insuffisance respiratoire aiguë sont survenus chez 7 patients (4,5 %) dans l'étude C-144-01 : 1 patient (0,6 %) a présenté une insuffisance respiratoire ou une insuffisance respiratoire aiguë de grade 3 et 3 patients (1,9 %) ont présenté une insuffisance respiratoire ou une insuffisance respiratoire aiguë de grade 4. Un cas mortel d'insuffisance respiratoire ou d'insuffisance respiratoire aiguë est survenu chez 1 patient (0,6 %). Voir [7 Mises en garde et précautions](#) pour les directives de surveillance et de prise en charge.

Insuffisance rénale aiguë

Une lésion rénale aiguë est survenue chez 36 patients (23,1 %) dans l'étude C-144-01 : 8 patients (5,1 %) ont présenté une lésion rénale aiguë de grade 3 et 4 patients (2,6 %) ont présenté une lésion rénale aiguë de grade 4. On a signalé le cas d'un patient présentant un événement de nécrose tubulaire rénale en cours au moment du décès. Voir [7 Mises en garde et précautions](#) pour les directives de surveillance et de prise en charge.

Réactions d'hypersensibilité

Une réaction liée à la perfusion est survenue chez 9 patients (5,8 %) dans l'étude C-144-01 : 2 patients (1,3 %) ont présenté une réaction liée à la perfusion de grade 3 et 1 patient (0,6 %) a présenté une réaction liée à la perfusion de grade 4. Aucun cas mortel de réaction liée à la perfusion n'a été signalé. Tous les cas de réactions liées à la perfusion sont survenus le jour de la perfusion d'AMTAGVI ou le jour suivant.

Une réaction anaphylactique est survenue chez 2 patients (1,3 %) dans l'étude C-144-01 : 1 patient (0,6 %) a présenté une réaction anaphylactique de grade 3 et 1 patient (0,6 %) a présenté une réaction anaphylactique de grade 4.

Une hypersensibilité est survenue chez 1 patient (0,6 %) et était un événement de grade 3.

Insuffisance hépatique

Des troubles hépatobiliaires sont survenus chez 61 patients (39,1 %) dans l'étude C-144-01 : 17 patients (10,9 %) ont présenté des troubles hépatobiliaires de grade 3 et 2 patients (1,3 %) ont présenté des troubles hépatobiliaires de grade 4. On a signalé le cas d'un patient présentant des événements d'ascite et de lésion hépatique en cours au moment du décès.

Troubles neurologiques

Une encéphalopathie est survenue chez 32 patients (20,5 %) dans l'étude C-144-01 : chez 18,0 % des patients, l'encéphalopathie est survenue dans les 30 jours suivant la perfusion d'AMTAGVI, tandis que chez 3,2 % des patients, elle est survenue après 30 jours. Le délai médian avant l'apparition de l'encéphalopathie après la perfusion d'AMTAGVI était de 5 jours (min. à max. : 2 à 174). Dix patients (6,4 %) ont présenté une encéphalopathie de grade 3 et 1 patient (0,6 %) a présenté une encéphalopathie de grade 4. Aucun cas mortel d'encéphalopathie n'a été signalé.

Un état confusionnel aigu (delirium) est survenu chez 22 patients (14,1 %) dans l'étude C-144-01 : tous les cas d'état confusionnel aigu sont survenus dans les 30 jours suivant la perfusion d'AMTAGVI. Le délai médian avant l'apparition de l'état confusionnel aigu après la perfusion d'AMTAGVI était de 5,5 jours (min. à max. : 2 à 18). Six patients (3,8 %) ont présenté un état confusionnel aigu de grade 3. Aucun cas d'état confusionnel aigu de grade 4 ou mortel n'a été signalé.

Syndrome de libération des cytokines

Un syndrome de libération des cytokines a été signalé chez 5 patients (3,2 %) dans l'étude C-144-01 : 2 patients (1,3 %) ont présenté un syndrome de libération des cytokines de grade 3. Aucun cas de syndrome de libération des cytokines de grade 4 ou mortel n'a été signalé. Le délai avant l'apparition du syndrome de libération des cytokines après la perfusion d'AMTAGVI était de 1 à 10 jours.

Syndrome de fuite capillaire et troubles d'hypotension vasculaire

Un syndrome de fuite capillaire est survenu chez 20 patients (12,8 %) dans l'étude C-144-01 : 7 patients (4,5 %) ont présenté un syndrome de fuite capillaire de grade 3. Aucun cas de syndrome de fuite capillaire de grade 4 ou mortel n'a été signalé.

Une hypotension est survenue chez 56 patients (35,9 %) dans l'étude C-144-01 : 17 patients (10,9 %) ont présenté une hypotension de grade 3 et 2 patients (1,3 %) ont présenté une hypotension de grade 4. Aucun cas mortel n'a été signalé.

Affections oculaires

Des affections oculaires sont survenues chez 27 patients (17,3 %) dans l'étude C-144-01 : 4 patients (2,6 %) ont présenté des affections oculaires de grade 3. Aucun cas d'affections oculaires de grade 4 ou mortel n'a été signalé. Les événements les plus fréquemment signalés (≥ 5 %) comprenaient une déficience visuelle (7,1 %) et une uvéite (5,1 %).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Des affections de la peau et du tissu sous-cutané sont survenues chez 103 patients (66,0 %) dans l'étude C-144-01 : 23 patients (14,7 %) ont présenté des affections de la peau et du tissu sous-cutané de grade 3

et 1 patient (0,6 %) a présenté des affections de la peau et du tissu sous-cutané de grade 4. Aucun cas mortel d'affections de la peau et du tissu sous-cutané n'a été signalé. Les événements les plus fréquemment signalés (≥ 5 %) étaient les suivants : éruption cutanée (44,2 %), alopecie (27,6 %), prurit (15,4 %), vitiligo (10,3 %) et peau sèche (5,8 %). **Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Le [Tableau 3](#) résume les effets indésirables autres que les anomalies de laboratoire qui sont survenus chez au moins 10 % des patients traités par AMTAGVI.

Tableau 3 – Effets indésirables autres que les anomalies de laboratoire observés chez au moins 10 % des patients atteints d'un mélanome traités par AMTAGVI (N = 156)

Effet indésirable	Tout grade n (%)	Grade 3 ou supérieur n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie fébrile	65 (41,7)	65 (41,7)
Affections cardiaques		
Arythmie ^a	74 (47,4)	10 (6,4)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	50 (32,1)	2 (1,3)
Nausée	40 (25,6)	3 (1,9)
Vomissements ^b	39 (25,0)	1 (0,6)
Constipation	22 (14,1)	0 (0)
Douleur abdominale ^c	18 (11,5)	2 (1,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Frissons	117 (75,0)	8 (5,1)
Pyrexie ^d	83 (53,2)	17 (10,9)
Fatigue ^e	75 (48,1)	12 (7,7)
Œdème ^f	71 (45,5)	10 (6,4)
Infections et infestations		
Infection par un agent pathogène non précisé ^g	45 (28,8)	21 (13,5)
Infections bactériennes ^h	24 (15,4)	11 (7,1)
Infections virales ⁱ	16 (10,3)	6 (3,8)

Effet indésirable	Tout grade n (%)	Grade 3 ou supérieur n (%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Changement de poids ^j	44 (28,2)	3 (1,9)
Trouble de l'appétit ^k	33 (21,2)	3 (1,9)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique ^l	44 (28,2)	5 (3,2)
Affections du système nerveux		
Encéphalopathie ^m	32 (20,5)	11 (7,1)
Céphalée ⁿ	28 (17,9)	1 (0,6)
Étourdissements ^o	17 (10,9)	2 (1,3)
Neuropathie périphérique ^p	16 (10,3)	3 (1,9)
Troubles psychiatriques		
État confusionnel aigu ^q	22 (14,1)	6 (3,8)
Insomnie	16 (10,3)	0 (0)
Affections du rein et des voies urinaires		
Lésion rénale aiguë ^f	26 (23,1)	12 (7,7)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée ^s	54 (34,6)	11 (7,1)
Hypoxie ^t	36 (23,1)	19 (12,2)
Toux ^u	32 (20,5)	1 (0,6)
Épanchement pleural	18 (11,5)	3 (1,9)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ^v	69 (44,2)	19 (12,2)
Alopécie ^w	43 (27,6)	0 (0)
Prurit	24 (15,4)	0 (0)
Vitiligo ^x	16 (10,3)	0 (0)
Affections vasculaires		
Hypotension ^y	56 (35,9)	19 (12,2)
Hémorragie ^z	33 (21,2)	9 (5,8)
Hypertension	27 (17,3)	14 (9,0)
Syndrome de fuite capillaire	20 (12,8)	11 (4,5)

Remarques : Les effets indésirables (EI) sont codés selon la version 24.0 du dictionnaire MedDRA. Les

grades sont basés sur la version 4.03 des critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

- ^a Le terme « arythmie » inclut : fibrillation auriculaire, tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire, tachycardie, arythmie, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, tachycardie ventriculaire et flutter auriculaire.
- ^b Le terme « vomissements » inclut : vomissements liés aux interventions et vomissements.
- ^c Le terme « douleur abdominale » inclut : douleur abdominale, douleur abdominale supérieure et douleur abdominale inférieure.^d Le terme « pyrexie » inclut : pyrexie et augmentation de la température corporelle.
- ^e Le terme « fatigue » inclut : asthénie, fatigue et malaise.
- ^f Le terme « œdème » inclut : œdème conjonctival, œdème palpébral, œdème maculaire, œdème périorbitaire, œdème au site du cathéter, œdème du visage, œdème généralisé, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, enflure périphérique, œdème cérébral, œdème cérébral vasogénique, œdème génital, œdème scrotal, œdème pulmonaire et lymphœdème.
- ^g Le terme « infection par un agent pathogène non précisé » inclut : bactériémie, bronchite, sinusite chronique, conjonctivite, infection liée à un dispositif, infections diarrhéiques, encéphalite, endocardite, entérocolite infectieuse, abcès de la vésicule biliaire, infection gastro-intestinale, infection, méningite, infection des muqueuses, rhinopharyngite, otite externe, paramérite, maladie inflammatoire pelvienne, pneumonie, pyurie, éruption cutanée pustuleuse, infection des voies respiratoires, rhinite, sinusite, infection cutanée, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, infection liée à un dispositif vasculaire.
- ^h Le terme « infections bactériennes » inclut : infection bactérienne, bactériurie, cellulite, bactériémie à *Clostridium*, colite à *Clostridium difficile*, infection à *Clostridium difficile*, bactériémie à *Enterobacter*, bactériémie à *Escherichia*, infection à *Escherichia*, infection urinaire à *Escherichia*, pharyngite streptococcique, infection à *Pseudomonas* et infection staphylococcique.
- ⁱ Le terme « infections virales » inclut : bronchiolite, COVID-19, infection à cytomégalovirus, réactivation de l'infection à cytomégalovirus, infection par le virus d'Epstein-Barr, gastro-entérite virale, eczéma herpétique, herpès simplex, herpès zoster (zona), méningite herpétique, herpès buccal, pneumonie causée par le virus respiratoire syncytial, infection par le virus respiratoire syncytial, infection virale et infection virale des voies respiratoires supérieures.
- ^j Le terme « changements de poids » inclut : perte de poids anormale, émaciation, diminution du poids et augmentation du poids.
- ^k Le terme « trouble de l'appétit » inclut : trouble de l'appétit et diminution de l'appétit.
- ^l Le terme « douleur musculosquelettique » inclut : mal de dos, myalgie, douleur au cou, douleur dans un membre, douleur à la mâchoire, douleur thoracique non cardiaque, douleur, arthralgie, arthrite, douleur osseuse, douleur thoracique musculosquelettique, inconfort musculosquelettique.
- ^m Le terme « encéphalopathie » inclut : diminution du niveau de conscience, trouble de l'attention, encéphalopathie, léthargie, trouble de la mémoire, somnolence, état confusionnel, changements de l'état mental et bradyphrénie.
- ⁿ Le terme « céphalée » inclut : céphalées et céphalées de tension.
- ^o Le terme « étourdissements » inclut : étourdissements, étourdissements posturaux, syncope et vertige.
- ^p Le terme « neuropathie périphérique » inclut : neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie autonome, neuropathie motrice périphérique et neuropathie sensorielle périphérique.
- ^q Le terme « état confusionnel aigu » inclut : hallucinations, hallucinations visuelles, état confusionnel aigu (delirium), idées délirantes, désorientation, agitation et instabilité psychomotrice.
- ^r Le terme « lésion rénale aiguë » inclut : élévation de la créatinine dans le sang, lésion rénale aiguë, oligurie et insuffisance rénale.

- ^s Le terme « dyspnée » inclut : dyspnée, dyspnée à l'effort, orthopnée, détresse respiratoire, respiration sifflante et tachypnée.
- ^t Le terme « hypoxie » inclut : diminution de la saturation en oxygène et hypoxie.
- ^u Le terme « toux » inclut : toux et toux grasse.^vLe terme « éruption cutanée » inclut : éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption folliculaire, dermatite séborrhéique, dermatite bulleuse et éruption cutanée prurigineuse.
- ^w Le terme « alopecie » inclut : alopecie et alopecie diffuse.
- ^x Le terme « vitiligo » inclut : vitiligo et hypopigmentation de la peau.
- ^y Le terme « hypotension » inclut : hypotension, baisse de la tension artérielle systolique et hypotension orthostatique.
- ^z Le terme « hémorragie » inclut : présence de sang dans les urines, hémorragie cérébrale, hémorragie conjonctivale, hématurie, hémorragie intra-abdominale, hémorragie buccale, hémorragie œsophagienne, hémorragie alvéolaire pulmonaire, hémorragie digestive haute, ecchymose, épistaxis, hématochésie, hémobilie, hémorragie intracrânienne, méléna, hémorragie périorbitaire, hémorragie rectale, hématome sous-cutané, hémorragie tumorale et hémorragie vaginale.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables d'importance clinique qui sont survenus chez moins de 10 % des patients traités par AMTAGVI comprenaient les suivants :

Affections cardiaques : Insuffisance cardiaque, infarctus aigu du myocarde, épanchement péricardique.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : Surdité, hypoacousie.

Affections oculaires : Uvéite. D'autres troubles oculaires ont été observés, notamment une vision trouble de grade 1 ou 2, une d ficiency visuelle, un œdème périorbitaire, une acuité visuelle réduite, une hémorragie rétinienne et un décollement de la rétine.

Affections gastro-intestinales : Colite, ascite.

Troubles hépatobiliaires : Lésion hépatique d'origine médicamenteuse, insuffisance hépatique.**Affections du système immunitaire** : Réaction anaphylactique, syndrome de libération des cytokines et lymphohistiocytose hémophagocytaire.

Infections et infestations : Sepsie^a et infection fongique^b.

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : Réaction liée à la perfusion.

Affections du système nerveux : Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires, aphasie, paralysie faciale et accident vasculaire cérébral.

Troubles psychiatriques : Dépression.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Insuffisance respiratoire aiguë, insuffisance respiratoire, infiltration pulmonaire et pneumonite.

Les événements indésirables sont signalés à l'aide de la version 24.0 du dictionnaire MedDRA.

^a Le terme « sepsie » inclut : septicémie neutropénique, sepsie et choc septique.

^b Le terme « infection fongique » inclut : infection à Candida, infection fongique, candidose buccale et infection mycosique vulvovaginale.**Résultats anormaux aux examens de laboratoire**

Tableau 4 – Anomalies de laboratoire de grade 3 ou 4 observées chez au moins 10 % des patients atteints d'un mélanome après le traitement par AMTAGVI (N = 156)

Anomalie de laboratoire	Grades 3 ou 4 (%)
Neutropénie	100

Anomalie de laboratoire	Grades 3 ou 4 (%)
Leucopénie	100
Lymphopénie	100
Thrombocytopénie	94,2
Anémie	71,2
Hypophosphatémie	43,6
Hypoalbuminémie	18,6

Le tableau présente les anomalies de laboratoire de grade 3 ou 4 survenant à partir de la perfusion de lifileucel et jusqu'à 30 jours après la perfusion. Les grades sont basés sur la version 4.03 des critères CTCAE.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions n'a été réalisée avec AMTAGVI.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Les lymphocytes infiltrant la tumeur (LIT) sont des lymphocytes T cytotoxiques et auxiliaires qui infiltrent les tumeurs comme une composante de la réponse immunologique au cancer d'un patient. Les LIT peuvent reconnaître les néoantigènes spécifiques de la tumeur au moyen du récepteur des lymphocytes T (RLT)-antigène leucocytaire humain peptide (HLAp) et médier la lyse de la cellule tumorale.

Le mode d'action spécifique d'AMTAGVI (lifileucel) est inconnu.

10.2 Pharmacodynamie

L'activité pharmacodynamique a été évaluée en mesurant les changements longitudinaux des cytokines et des chimiokines (IL-15, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12(p40), CCL2, CXCL10, IFN- γ et TNF- α) à l'aide d'échantillons de plasma prélevés avant la perfusion d'AMTAGVI et après la perfusion d'AMTAGVI jusqu'au mois 3. Les taux moyens d'IL-15 et de CXCL10 ont atteint un pic après la lymphodéplétion et l'administration d'AMTAGVI aux jours 1 à 4, puis ont diminué avec le temps, et sont revenus aux valeurs initiales après 1 à 3 mois. Les autres cytokines et chimiokines énumérées ci-dessus n'ont montré aucun changement notable. Aucune différence dans les taux des cytokines et des chimiokines n'a été observée entre les patients répondant au traitement et ceux ne répondant pas au traitement.

10.3 Pharmacocinétique

En raison de la nature cellulaire d'AMTAGVI, il n'est pas possible de mener des études pharmacocinétiques (PK) conventionnelles sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du médicament. La persistance de clonotypes uniques du récepteur des lymphocytes T (RLT) provenant de lots d'AMTAGVI dans le sang périphérique a fait l'objet d'une surveillance afin de détecter l'activité pharmacocinétique. La proportion de clonotypes uniques du récepteur des lymphocytes T (RLT)

provenant des lots d'AMTAGVI contribuant au répertoire de RLT du sang périphérique chez les patients perfusés a été analysée à l'aide d'une réaction en chaîne de polymérase semi-quantitative suivie d'un séquençage de nouvelle génération. La proportion de clones de RLT qui sont composés de clonotypes identifiés dans le produit augmente d'une moyenne de 16 % (n = 125) avant la perfusion à 83 % au jour 4 après la perfusion d'AMTAGVI. Les clones de RLT ont diminué à 51 % le jour 14 (n = 51) et sont demeurés entre 37 % à 41 % du jour 42 (n = 120) au mois 12 (n = 37) après la perfusion d'AMTAGVI. Aucune corrélation significative n'a été observée entre la persistance et l'efficacité d'AMTAGVI.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

AMTAGVI est fourni dans 1 à 4 sacs à perfusion, chaque sac contenant environ 100 mL de suspension congelée de lymphocytes T dérivés de la tumeur, dans une solution contenant une teneur de 5 % de DMSO, 0,5 % d'albumine (humaine) et 300 UI/mL d'IL-2 (aldesleukine). Chaque sac se trouve dans une cassette métallique de protection. AMTAGVI est conservé dans la phase vapeur d'azote liquide et est fourni dans un conteneur de transport cryogénique d'azote liquide.

12 Particularités de manipulation du produit

Des étiquettes spécifiques au produit et au patient sont situées sur le ou les sacs à perfusion du produit et sur la ou les cassettes d'expédition de protection, qui se trouvent à l'intérieur du conteneur de transport cryogénique d'azote liquide.

- Vérifier que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la ou les cassettes et sur le ou les sacs à perfusion lors de la réception du produit.
- Confirmer que le nombre de cassettes et de sacs à perfusion d'AMTAGVI correspond au nombre total de cassettes et de sacs à perfusion sur le bordereau d'expédition.
- Entreposer AMTAGVI congelé dans la phase vapeur d'azote liquide (à une température égale ou inférieure à -150 °C).
- Décongeler AMTAGVI immédiatement avant la perfusion.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : lifileucel

Caractéristiques du produit :

AMTAGVI (lifileucel) est une immunothérapie de lymphocytes T autologues consistant en une suspension de LIT pour perfusion intraveineuse. AMTAGVI est fabriqué à partir de tissu tumoral du patient enlevé par résection à partir d'une ou de plusieurs lésions tumorales. Les cellules immunitaires dérivées de la ou des tumeurs d'un patient sont multipliées en culture cellulaire, lavées, formulées sous forme de suspension cellulaire et cryoconservées. Le produit doit passer un test de stérilité avant d'être expédié sous forme de suspension congelée dans 1 à 4 sacs à perfusion spécifiques au patient dans des cassettes métalliques de protection individuelles. Le produit est décongelé avant d'être administré à nouveau au même patient.

AMTAGVI est composé principalement de lymphocytes T des lignées lymphocytaires T CD4+ et CD8+. AMTAGVI peut également contenir des monocytes et d'autres lymphocytes, y compris des lymphocytes B et des cellules tueuses naturelles (NK). AMTAGVI peut contenir des cellules tumorales viables de mélanome provenant du tissu tumoral original utilisé pour fabriquer le produit.

La formulation contient 48 % de PlasmaLyte A, 50 % de CryoStor CS10 (entraînant une concentration finale de 5 % de diméthylsulfoxyde [DMSO]), 2 % d'albumine sérique humaine à 25 % (entraînant une concentration finale de 0,5 % d'albumine) et 300 UI/mL d'IL-2 (aldesleukine).

Une dose unique d'AMTAGVI est fournie dans 1 à 4 sacs à perfusion contenant 100 mL de cellules viables par sac dans des cassettes de protection individuelles.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Mélanome non résecable ou métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement par un anticorps bloquant PD-1 et, en cas de mutation V600 du gène BRAF positive, d'un inhibiteur de BRAF avec ou sans inhibiteur de MEK, chez des patients qui ne disposent d'aucune autre option thérapeutique satisfaisante

Tableau 5 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques pour les patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement par un anticorps bloquant PD-1 et, en cas de mutation V600 du gène BRAF positive, d'un inhibiteur de BRAF avec ou sans inhibiteur de MEK, et qui ne disposent d'aucune autre option thérapeutique satisfaisante

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
C-144-01	Étude multicentrique de phase 2, prospective, interventionnelle, ouverte et à un seul groupe visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'AMTAGVI pour le traitement des patients atteints d'un mélanome métastatique	Une seule perfusion intraveineuse d'AMTAGVI. La dose médiane d'AMTAGVI administrée était de $20,5 \times 10^9$ cellules viables.	Patients ayant subi une résection tumorale : 111 Patients ayant reçu AMTAGVI : 89 Patients dans l'ensemble d'analyse de l'efficacité : 87	Étude globale : 55 (25 à 74) Ensemble d'analyse de l'efficacité : 58 (25 à 74)	Étude globale : 60 (54,1 %) hommes, 51 (45,9 %) femmes Ensemble d'analyse de l'efficacité : 44 (50,6 %) hommes, 43 (49,4 %) femmes

L'efficacité du traitement par AMTAGVI a été évaluée dans le cadre de l'étude C-144-01, un essai clinique mondial ouvert, multicentrique, multicohorte et à un seul groupe (NCT02360579).

L'étude a recruté des patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique (stade IIIc ou stade IV selon le manuel de stadification de l'American Joint Committee on Cancer, 7^e édition), qui ont présenté une progression après au moins un traitement à action générale, y compris un anticorps bloquant la protéine PD-1 et, en cas de mutation V600 du gène BRAF positive, un inhibiteur de BRAF ou un inhibiteur de BRAF avec un inhibiteur de MEK. Les autres critères d'inscription comprenaient un indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1, ainsi qu'un fonctionnement adéquat des organes, y compris la moelle osseuse, les reins et le foie. L'étude a exclu les patients présentant un mélanome d'origine uvéale ou oculaire, des métastases cérébrales symptomatiques et/ou non traitées, une allogreffe d'organe ou un transfert cellulaire antérieur, un traitement systémique à long terme par des stéroïdes, des infections systémiques actives, toute forme d'immunodéficience primaire ou acquise, des troubles de la coagulation, une hémorragie de grade 2 ou supérieur dans les 14 jours précédant l'inscription (résection tumorale), une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 45 % ou une classification fonctionnelle de la New York Heart Association supérieure à la classe 1, et un volume expiratoire maximal en une seconde inférieur ou égal à 60 %.

Sur les 111 patients de la cohorte d'efficacité principale qui ont subi une résection tumorale, 22 patients (19,8 %) ayant subi un prélèvement de cellules tumorales n'ont pas reçu de lifileucel. Les raisons pour lesquelles ils n'ont pas reçu le lifileucel étaient les suivantes : impossibilité de fabriquer AMTAGVI (n = 6), progression de la maladie (n = 5), décès dû à la progression de la maladie (n = 3), début d'un

nouveau traitement anticancéreux (n = 2), événement indésirable mortel lié au traitement lymphodéplétif (n = 1), événement indésirable (n = 1), retrait du consentement et décision du médecin (n = 2) et patient répondant aux critères d'exclusion (n = 2).

Parmi les 89 patients ayant reçu AMTAGVI, 2 patients ont reçu un produit AMTAGVI qui ne répondait pas aux spécifications du produit prédéfinies dans le protocole. Dans la population d'analyse de l'efficacité, 87 patients ayant reçu AMTAGVI ont reçu un produit qui répondait aux spécifications. La durée médiane (min, max) entre le prélèvement des cellules tumorales et la perfusion d'AMTAGVI était de 34 jours (26 à 99). La durée médiane (min, max) du processus de fabrication était de 23 jours (23 à 43). L'origine des lésions dans les produits AMTAGVI incluait la peau, les ganglions lymphatiques, le foie, les poumons, le péritoine, les tissus musculosquelettiques, les seins et d'autres organes.

Sur les 87 patients, 87 (100 %) avaient déjà reçu un traitement anti-PD-(L)1, 86 (98,9 %) avaient présenté une progression de la maladie pendant au moins un traitement anti-PD-(L)1 antérieur, 72 (82,8 %) avaient déjà reçu un traitement anti-CTLA-4, 68 (78,2 %) avaient présenté une progression de la maladie pendant au moins un traitement anti-CTLA-4 antérieur, 48 (55,2 %) avaient reçu un traitement d'association anti-PD-1/anti-CTLA-4 et 24 (27,6 %) avaient reçu un traitement par un inhibiteur de BRAF ou un traitement d'association par des inhibiteurs de BRAF et de MEK. Les patients ont reçu en moyenne 3 séries de traitement antérieures (min. à max. : 1 à 8). L'âge médian était de 58 ans (min. à max. : 25 à 74 ans), avec 25,3 % de patients âgés de 65 ans ou plus, 50,6 % d'hommes, 95,4 % de patients de race blanche, 2,3 % de patients de race noire et 1,1 % de patients d'origine asiatique. Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : stade IV : 98,9 %, mutation BRAF V600 positive : 27,6 %; score de proportion tumorale (TPS) pour le statut PD-L1 \geq 5 % : 23,0 %; taux élevé de LDH : 64,4 %; métastases cérébrales et/ou hépatiques : 50,6 %. La somme médiane des diamètres des lésions cibles était de 99,5 mm (min. à max. : 15,7 à 552,9). Le nombre médian de lésions cibles et non cibles, tel que défini par les critères RECIST 1.1, était de 6 (min. à max. : 1 à 16). L'indice fonctionnel avant l'acquisition tumorale était ECOG 0 (71,3 %) et ECOG 1 (28,7 %).

AMTAGVI a été administré à la suite d'un schéma lymphodéplétif comportant du cyclophosphamide à 60 mg/kg par jour avec du mesna pendant 2 jours, suivi de fludarabine à raison de 25 mg/m² par jour pendant 5 jours. De 3 à 24 heures après la perfusion d'AMTAGVI, de l'IL-2 (aldesleukine) était administrée à raison de 600 000 UI/kg toutes les 8 à 12 heures jusqu'à maximum de 6 doses afin de favoriser l'expansion cellulaire *in vivo*. La dose médiane d'AMTAGVI administrée était de $20,5 \times 10^9$ cellules viables (min. à max. : $1,3 \times 10^9$ à $72,0 \times 10^9$). Le nombre médian de doses d'IL-2 (aldesleukine) administrées était de 6, avec 36,8 % des patients recevant entre 1 et 5 doses d'IL-2.

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective (TRO) évalué par le comité d'examen indépendant (CEI) selon les critères RECIST v1.1. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la durée de la réponse (DR). Les résultats pour l'efficacité sont résumés dans le [Tableau 5](#).

Tableau 5 – Résultats d'efficacité dans la cohorte d'efficacité principale de l'étude C-144-01

Critère d'évaluation ^a	Ensemble d'analyse de l'efficacité (N = 87)
Taux de réponse objective	
TRO, % (IC à 95 %) ^b	28,7 % (19,5 à 39,4)
Réponse complète, n (%)	3 (3,4)
Réponse partielle, n (%)	22 (25,3)

IC : intervalle de confiance; TRO : taux de réponse objective.

^a Selon les critères RECIST v1.1 évalués par le comité d'examen indépendant (CEI).

^b Le nombre de répondants était de N = 25.

Le délai médian avant la première réponse à AMTAGVI était de 1,5 mois (min. à max. : 1,3 à 4,2). Avec un suivi médian de 23,5 mois, la durée de réponse médiane était de 10,4 mois (IC à 95 % : 4,1 à non atteinte; min. à max. : 1,4+ à 26,3+).

L'intervalle posologique recommandé pour AMTAGVI était de $7,5 \times 10^9$ à 72×10^9 cellules viables (78 patients ont reçu AMTAGVI dans cet intervalle posologique). La dose médiane d'AMTAGVI administrée était de $21,2 \times 10^9$ cellules viables et le nombre médian de doses d'IL-2 (aldesleukine) administrées était de 6, avec 39,7 % des patients recevant entre 1 et 5 doses d'IL-2. Le TRO était de 32,1 % (IC à 95 % : 21,9 % à 43,6 %), avec un taux de RC de 3,8 % (n = 3) et un taux de RP de 28,2 % (n = 22). Le délai médian avant la réponse initiale à AMTAGVI était de 1,5 mois (min. à max. : 1,3 à 4,2). La durée de réponse (DR) médiane était de 10,4 mois (IC à 95 % : 4,1 à non atteinte). L'analyse d'efficacité regroupée à l'appui comprenait 189 patients ayant subi une résection tumorale, parmi lesquels 33 (17,5 %) n'ont pas reçu de lifileucel. Les raisons pour lesquelles ils n'ont pas reçu le lifileucel étaient les suivantes : impossibilité de fabriquer AMTAGVI (n = 8), progression de la maladie (n = 9), décès dû à la progression de la maladie (n = 4), début d'un nouveau traitement anticancéreux (n = 2), événement indésirable mortel lié au traitement lymphodéplétif (n = 2), événement indésirable (n = 2), retrait du consentement et décision du médecin (n = 3) et patient répondant aux critères d'exclusion (n = 3).

Parmi les 156 patients qui ont reçu AMTAGVI, 2 patients ayant reçu AMTAGVI qui ne répondait pas aux spécifications du produit prédéfinies dans le protocole et 1 patient ayant reçu AMTAGVI en dessous de l'intervalle posologique prédéfini dans le protocole en raison d'une réaction anaphylactique ont été exclus.

L'ensemble d'analyse de l'efficacité regroupé à l'appui comprenait 153 patients. La dose médiane d'AMTAGVI administrée était de $21,1 \times 10^9$ cellules viables (min. à max. : $1,2 \times 10^9$ à $99,5 \times 10^9$) et le nombre médian de doses d'IL-2 (aldesleukine) administrées était de 6, avec 43,1 % des patients recevant entre 1 et 5 doses d'IL-2. Le TRO était de 31,4 % (IC à 95 % : 24,1 % à 39,4 %), avec un taux de RC de 5,2 % (n = 8) et un taux de RP de 26,1 % (n = 40). Le délai médian avant la réponse initiale à AMTAGVI était de 1,4 mois (min. à max. : 1,3 à 4,2). Avec un suivi médian de 27,6 mois, la durée de réponse médiane n'a pas été atteinte (min. à max. : 1,4+ à 45,0+).

15 Microbiologie

AMTAGVI n'est pas un médicament antimicrobien.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

AMTAGVI est une préparation de lymphocytes infiltrant la tumeur (LIT) autologues non génétiquement modifiés. En tant que telle, cette préparation est spécifique au patient et ne fonctionne pas chez toutes les espèces, ce qui empêche son évaluation dans des modèles animaux classiques de pharmacologie et de toxicologie non cliniques. Les premières études sur les LIT chez la souris dans des modèles de tumeur syngénique n'ont démontré aucune toxicité associée.

Génotoxicité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel génotoxique d'AMTAGVI.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité ou de génotoxicité n'a été réalisée avec AMTAGVI.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets d'AMTAGVI sur la fertilité.

17 Monographies de référence

- 1) ^{PR}PROCYTOX cyclophosphamide en comprimés USP : 25 mg, 50 mg; cyclophosphamide pour injection : 200 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg (poudre pour injection) par flacon, numéro de contrôle 155509, Monographie de produit, Corporation Baxter. (2012-09-07)
- 2) ^{PR}UROMITEXAN mesna pour injection : ampoules de 400 mg et 1 g; fioles à doses multiples de 1 g et 5 g, numéro de contrôle 164028, Monographie de produit, Corporation Baxter. (2013-08-06)
- 3) ^{PR}PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE, USP phosphate de fludarabine, solution stérile pour injection : 25 mg/mL (2 mL par fiole), numéro de contrôle 253592, Monographie de produit, Accord Healthcare Inc. (2021-09-29)
- 4) ^{PR}PROLEUKIN[®] (aldesleukine en poudre lyophilisée : 22 millions d'unités internationales par fiole), numéro de contrôle 261017, Monographie de produit, Iovance Biotherapeutics Manufacturing, LLC. (2025-07-09)

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **AMTAGVI**^{MC}

lifileucel

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

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

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Des effets indésirables graves et mortels sont survenus chez des patients traités par le schéma thérapeutique d'AMTAGVI :

- Une diminution du nombre de cellules sanguines qui persiste plus longtemps que prévu et qui peut entraîner des saignements; un risque accru d'infection avec des symptômes tels que de la fièvre, des frissons ou des tremblements, une toux, un essoufflement, une respiration rapide, des maux de gorge, des plaies dans la bouche et un pouls rapide; de la fatigue ou une sensation de faiblesse.
- Des problèmes cardiaques tels qu'une crise cardiaque, pouvant entraîner une douleur, une pression ou un inconfort dans la poitrine, un essoufflement et des douleurs dans le bras, la mâchoire ou le dos; ou des battements de cœur anormaux, lents ou rapides, pouvant entraîner des étourdissements, un essoufflement ou une sensation d'évanouissement.
- Une difficulté à respirer ou un essoufflement pouvant nécessiter une assistance médicale supplémentaire.
- Les reins peuvent soudainement cesser de fonctionner, ce qui peut entraîner une diminution du débit urinaire, une enflure des jambes ou d'autres parties du corps, des nausées, de la confusion ou un essoufflement.

AMTAGVI doit être administré uniquement en milieu hospitalier, dans un centre de traitement qualifié, par un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation d'agents anticancéreux.

À quoi sert AMTAGVI :

Pour l'indication/les indications ci-dessous, AMTAGVI a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit peut être vendu et acheté au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le produit agit bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- AMTAGVI est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un type de cancer de la peau, appelé « mélanome non résecable ou métastatique », qui ne peut être enlevé chirurgicalement ou qui s'est propagé à d'autres parties du corps. AMTAGVI est utilisé lorsque votre mélanome n'a pas répondu ou a cessé de répondre à un médicament bloquant la protéine PD-1 employé seul ou en association avec d'autres médicaments et, si votre cancer est positif pour la mutation du gène BRAF, à un médicament inhibiteur du gène BRAF avec ou sans un médicament inhibiteur de MEK qui a également cessé d'agir, et que vous ne disposez d'aucune autre option thérapeutique satisfaisante.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'approbation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent être prometteurs sur le plan de l'efficacité, de grande qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les produits existants.

Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs observations à Santé Canada.

Comment fonctionne AMTAGVI :

AMTAGVI est un type de médicament appelé « immunothérapie par lymphocytes infiltrant la tumeur ». La substance active contenue dans le médicament est le lifileucel, qui est composé de lymphocytes T dérivés de tissu excisé de votre tumeur. Les lymphocytes infiltrant la tumeur sont des cellules produites par le système immunitaire du corps qui peuvent reconnaître et tuer les cellules cancéreuses (tumorales).

Les ingrédients d'AMTAGVI sont :

Ingrédients médicinaux : lifileucel

Ingrédients non médicinaux :

AMTAGVI est cryoconservé dans une solution contenant une teneur de 5 % de diméthylsulfoxyde (DMSO), 0,5 % d'albumine (humaine) et 300 UI/mL d'IL-2 (aldesleukine).

AMTAGVI peut contenir des traces de gentamicine, de streptomycine et d'amphotéricine B.

AMTAGVI se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

AMTAGVI est une suspension cellulaire pour perfusion intraveineuse.

Une dose unique d'AMTAGVI contient $7,5 \times 10^9$ à 72×10^9 cellules viables en suspension dans un milieu de cryoconservation. Une dose unique est divisée en 1 à 4 sacs à perfusion spécifiques au patient (100 mL par sac) dans des cassettes métalliques de protection individuelles.

N'utilisez pas AMTAGVI dans les cas suivants :

- vous êtes allergique ou hypersensible au lifileucel ou à l'un des ingrédients de la formulation, y compris le diméthylsulfoxyde (DMSO).

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

- Avez des problèmes aux poumons, au cœur, au foie ou aux reins
- Présentez une faible tension artérielle
- Avez récemment contracté une infection ou présentez une infection active ou d'autres affections inflammatoires, y compris une infection par le cytomégalovirus (CMV), ou une infection par l'hépatite B ou C ou par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Avez des antécédents de maladie du système nerveux, comme l'état confusionnel aigu (délire) et l'encéphalopathie
- Êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir
- Allaitiez
- Remarquez que les symptômes de votre cancer s'aggravent
- Avez reçu un vaccin au cours des 28 derniers jours ou prévoyez en recevoir un au cours des prochains mois
- Prenez des anticoagulants

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

Du matériel pédagogique destiné aux professionnels de santé et aux patients concernant les risques liés au syndrome de fuite capillaire, au syndrome de libération des cytokines et à la toxicité neurologique, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires, est disponible par le biais du système de gestion de l'apprentissage. **Comment vous recevrez AMTAGVI :**

- AMTAGVI est fabriqué à partir de votre tissu tumoral enlevé par voie chirurgicale.
- Votre tissu tumoral est envoyé dans un centre de fabrication pour mettre au point AMTAGVI. Cela prend un peu plus d'un mois à partir de la réception de votre tissu tumoral au centre de fabrication jusqu'au moment où AMTAGVI est disponible pour être renvoyé à votre fournisseur de soins de santé, mais le temps peut varier.
- Une fois que votre AMTAGVI arrivera à votre établissement de traitement, votre fournisseur de soins de santé vous administrera une chimiothérapie lymphodéplétive pour préparer votre corps.

- Environ 30 à 60 minutes avant que vous receviez AMTAGVI, on pourrait vous administrer d'autres médicaments, lesquels peuvent inclure :
 - Médicaments pour les réactions allergiques (antihistaminiques)
 - Médicaments contre la fièvre (comme l'acétaminophène)
- Votre AMTAGVI sera fourni dans 1 à 4 sacs à perfusion contenant 100 mL de cellules viables par sac. Lorsque votre corps est prêt pour la perfusion d'AMTAGVI, votre fournisseur des soins de santé vous administrera AMTAGVI par perfusion intraveineuse. Cela prend habituellement moins d'une heure et demie.

Après avoir reçu AMTAGVI :

De 3 à 24 heures après l'administration d'AMTAGVI, vous pourriez recevoir jusqu'à 6 doses d'IL-2 (aldesleukine) toutes les 8 à 12 heures par perfusion intraveineuse. Votre médecin pourrait interrompre la perfusion d'IL-2 (aldesleukine) en tout temps si vous présentez des effets secondaires graves.

Vous devrez rester au centre de traitement jusqu'à ce que vous ayez terminé le traitement par l'IL-2 (aldesleukine) et que vous vous soyez rétabli de tout effet secondaire grave associé au traitement par AMTAGVI.

Vous devez prévoir de rester dans un rayon de 2 heures de l'endroit où vous avez reçu votre traitement pendant plusieurs semaines après l'administration d'AMTAGVI. Votre fournisseur de soins de santé vérifiera si votre traitement fonctionne et vous aidera à atténuer tout effet secondaire qui survient.

Dose habituelle :

AMTAGVI est fourni en une seule dose pour perfusion contenant une suspension de lymphocytes T dérivés de la tumeur. La dose est fournie dans 1 à 4 sacs pour perfusion intraveineuse spécifiques au patient dans des cassettes métalliques de protection individuelles. Chaque dose contient $7,5 \times 10^9$ à 72×10^9 cellules viables.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'AMTAGVI :

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

Très fréquents :

- Nausées, vomissements
- Diarrhée
- Fatigue ou manque d'énergie
- Changement dans l'appétit
- Douleur musculaire
- Maux de tête
- Changement dans les minéraux présents dans le sang et les liquides organiques
- Perte de cheveux
- Résultats d'analyses de laboratoire montrant une augmentation des taux d'enzymes hépatiques
- Démangeaisons
- Tension artérielle élevée
- Faible taux de protéines dans le sang

- Éruption cutanée
- Plaques de peau qui deviennent plus pâles que la peau environnante (vitiligo)
- Accumulation de liquide dans le corps causant une enflure ou un gain de poids

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Infection : Fièvre, frissons ou tremblements, pouls rapide ou, selon l'emplacement de l'infection, vous pourriez également présenter un mal de gorge, des plaies dans la bouche, une toux, un essoufflement ou une respiration rapide, ou une douleur à la poitrine		✓	✓
Encéphalopathie (maladie du cerveau qui provoque une altération grave de la pensée ou une perturbation des capacités mentales, ce qui entraîne une confusion mentale et une conscience réduite de l'environnement) : Altération de la pensée, perturbation des capacités mentales, confusion mentale et conscience réduite de l'environnement		✓	✓
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : Fatigue ou faiblesse		✓	✓
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes) : Bleus ou saignements		✓	✓
Neutropénie/neutropénie fébrile (diminution du nombre de globules blancs avec ou sans fièvre) : Augmentation du risque d'infection			
Syndrome de fuite capillaire : Faible tension artérielle, pouvant causer un évanouissement ou des étourdissements, ou entraîner des défaillances d'organe et la mort, fièvre et frissons, étourdissements ou sensation de tête légère, battements de cœur rapides, enflure des pieds, des chevilles, des jambes, des bras, des poumons et du cerveau, gonflement autour des yeux,		✓	✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
sensation de fatigue intense ou de faiblesse			
Hypoxie (faible taux d'oxygène dans le sang) : Essoufflement, confusion ou somnolence		✓	✓
Problèmes cardiaques : Douleur, pression ou inconfort dans la poitrine; essoufflement; douleurs dans le bras, la mâchoire ou le dos; battements de cœur anormaux, lents ou rapides pouvant entraîner des étourdissements, un essoufflement ou une sensation d'évanouissement		✓	✓
Lésions rénales : Diminution du débit urinaire, essoufflement, nausées, confusion ou enflure des jambes, des chevilles ou des pieds		✓	✓
Hémorragie, y compris une hémorragie des organes internes : Saignement de toute partie du corps, y compris l'intérieur du corps. Les signes de saignement à l'intérieur du corps peuvent comprendre des étourdissements, de la fatigue, des difficultés respiratoires ou une douleur dans une région du corps.			
FRÉQUENT			
Insuffisance respiratoire/insuffisance respiratoire aiguë : Difficulté à respirer ou essoufflement		✓	✓
Réaction liée à la perfusion : Fièvre, frissons, battements de cœur rapides, éruption cutanée, faible tension artérielle, difficulté à respirer, toux, sensation d'oppression thoracique ou respiration sifflante		✓	✓
Réaction anaphylactique (réaction allergique grave) : Fièvre, frissons, battements de cœur rapides, éruption cutanée, faible tension artérielle, difficulté à respirer, toux,		✓	✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
sensation d'oppression thoracique ou respiration sifflante			
Uvéite (inflammation de l'œil) : Déficience visuelle, irritation oculaire ou inflammation à l'intérieur de l'œil pouvant entraîner une rougeur, une douleur, une sensibilité à la lumière, une vision floue et des taches foncées flottant dans le champ de vision		✓	✓
Syndrome de libération des cytokines : Fièvre (38 °C ou plus, qui peut également être un signe d'infection), pouvant s'accompagner des symptômes suivants : frissons, difficulté à respirer, étourdissements ou sensation de tête légère, battements de cœur rapides, faible tension artérielle ou fatigue		✓	✓

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Pour en savoir plus sur AMTAGVI :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui

renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant lovance.com ou peut être obtenu en téléphonant au 1-833-215-7566.

Le présent feuillet a été rédigé par Lovance Biotherapeutics, Inc.

Distribué par : Bioscript Logistics Inc.

Date d'approbation : 2025-08-15

Lifileucel est une marque de commerce d'Lovance Biotherapeutics, Inc. Tous droits réservés.

Signature Page for VV-LAB-000118 v2.0

Approval Task Task Verdict: Approved	Guy Ruble Regulatory 28-Aug-2025 21:41:08 GMT+0000
---	--

Approval Task Task Verdict: Approved	Raj Puri Regulatory 29-Aug-2025 10:18:08 GMT+0000
---	---

Signature Page for VV-LAB-000118 v2.0