

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imlygic 10⁶ unités formant plage (UFP)/mL solution injectable
Imlygic 10⁸ unités formant plage (UFP)/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Le talimogène laherparepvec est un virus *Herpes simplex* de type 1 atténué (HSV-1) produit par délétion fonctionnelle de deux gènes (*ICP34.5* et *ICP47*) et insertion de la séquence codant le facteur humain stimulant des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) (voir rubrique 5.1).

Le talimogène laherparepvec est produit dans des cellules Vero par la technique de l'ADN recombinant.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Imlygic 10⁶ unités formant plage (UFP)/mL solution injectable

Chaque flacon contient un volume extractible de 1 mL d'Imlygic à une concentration nominale de 1 x 10⁶ (1 million) unités formant plage (UFP)/mL.

Imlygic 10⁸ unités formant plage (UFP)/mL solution injectable

Chaque flacon contient un volume extractible de 1 mL d'Imlygic à une concentration nominale de 1 x 10⁸ (100 millions) unités formant plage (UFP)/mL.

Excipients à effet notoire

Chaque dose de 4 mL contient environ 30 mg (1,3 mmol) de sodium et 80 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Imlygic 10⁶ unités formant plage (UFP)/mL solution injectable

Liquide limpide à semi-translucide après décongélation.

La solution peut contenir des particules blanches visibles de formes variables contenant du virus.

Imlygic 10⁸ unités formant plage (UFP)/mL solution injectable

Liquide semi-translucide à opaque après décongélation.

La solution peut contenir des particules blanches visibles de formes variables contenant du virus.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Imlygic est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un mélanome non résecable avec métastases régionales ou à distance (stade IIIB, IIIC et IVM1a) sans localisation osseuse, cérébrale, pulmonaire ou autre atteinte viscérale (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par le talimogene laherparepvec doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant des compétences dans le traitement du cancer.

Les patients traités par Imlygic doivent recevoir la carte d'alerte du patient et doivent être informés des risques associés à Imlygic (voir aussi la notice).

Posologie

Imlygic est présenté en flacons à usage unique de 1 mL chacun à deux concentrations différentes :

- 10^6 (1 million) UFP/mL – Pour la dose initiale uniquement.
- 10^8 (100 millions) UFP/mL – Pour toutes les doses suivantes.

Le volume d'injection total lors de chaque séance de traitement doit être de 4 mL au maximum. La dose initiale recommandée peut aller jusqu'à 4 mL au maximum d'Imlygic à une concentration de 10^6 (1 million) UFP/mL. Les doses suivantes doivent être administrées à un volume de 4 mL au maximum d'Imlygic à une concentration de 10^8 (100 millions) UFP/mL.

Le tableau 1 présente le schéma posologique d'Imlygic recommandé.

Tableau 1. Schéma posologique d'Imlygic recommandé

| Séance de traitement | Intervalle entre les traitements | Volume d'injection total maximal | Concentration de la dose | Ordre de priorité des lésions à injecter |
|----------------------|--|----------------------------------|------------------------------|--|
| Initiale | - | Jusqu'à 4 mL | 10^6 (1 million) UFP/mL | <ul style="list-style-type: none">• Injecter en premier la/les lésion(s) la/les plus étendue(s).• Injecter les autres lésions par ordre de grandeur des lésions jusqu'à ce que le volume d'injection maximal soit atteint. |
| Deuxième | 3 semaines après le traitement initial | Jusqu'à 4 mL | 10^8 (100 millions) UFP/mL | <ul style="list-style-type: none">• Injecter d'abord toutes les éventuelles nouvelles lésions (lésions pouvant être apparues depuis le traitement initial).• Injecter les autres lésions par ordre de grandeur des lésions jusqu'à ce que le volume d'injection maximal soit atteint. |

| Séance de traitement | Intervalle entre les traitements | Volume d'injection total maximal | Concentration de la dose | Ordre de priorité des lésions à injecter |
|---|--|----------------------------------|---|---|
| Toutes les séances de traitement suivantes (y compris la reprise du traitement) | 2 semaines après le traitement précédent | Jusqu'à 4 mL | 10 ⁸ (100 millions) UFP/mL | <ul style="list-style-type: none"> Injecter d'abord toutes les éventuelles nouvelles lésions (lésions pouvant être apparues depuis le traitement précédent). Injecter les autres lésions par ordre de grandeur des lésions jusqu'à ce que le volume d'injection maximal soit atteint. |

Détermination du volume de la dose d'Imlygic (par lésion)

Le volume d'Imlygic à injecter dans chaque lésion dépend de la taille de la lésion et doit être déterminé conformément au tableau 2. Le volume d'injection total lors de chaque séance de traitement doit être de 4 mL au maximum.

Tableau 2. Sélection du volume d'injection d'Imlygic en fonction de la taille de la lésion

| Taille de la lésion (dimension la plus grande) | Volume d'injection d'Imlygic |
|--|------------------------------|
| > 5 cm | Jusqu'à 4 mL |
| > 2,5 cm à 5 cm | Jusqu'à 2 mL |
| > 1,5 cm à 2,5 cm | Jusqu'à 1 mL |
| > 0,5 cm à 1,5 cm | Jusqu'à 0,5 mL |
| ≤ 0,5 cm | Jusqu'à 0,1 mL |

Les patients peuvent présenter une augmentation de la taille d'une ou des lésion(s) existante(s) ou l'apparition d'une nouvelle lésion avant d'obtenir une réponse. Aussi longtemps qu'il reste une ou des lésion(s) injectable(s), le traitement par Imlygic doit être poursuivi pendant au moins 6 mois, sauf si le médecin considère que le patient ne bénéficie pas du traitement par Imlygic ou qu'un autre traitement est nécessaire.

Le traitement par Imlygic peut être réinstauré en cas d'apparition de nouvelles lésions après une réponse complète si le médecin considère que le patient pourra avoir un bénéfice du traitement.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Imlygic chez les enfants et adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.1).

Insuffisance hépatique et rénale

Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du talimogène laherparepvec. Cependant, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Mode d'administration

Imlygic doit être administré en injection intralésionnelle dans les lésions cutanées, sous-cutanées et/ou ganglionnaires qui sont visibles, palpables ou détectables par échographie.

En cas d'exposition accidentelle des professionnels de santé à Imlygic, voir rubriques 4.4 et 6.6.

Les professionnels de santé immunodéprimés ou les femmes enceintes ne doivent pas administrer Imlygic et ne doivent pas avoir de contact direct avec le ou les site(s) d'injection d'Imlygic ou avec les fluides corporels des patients traités (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Suivre les instructions ci-dessous pour la préparation et l'administration d'Imlygic aux patients :

Avant l'injection

- Décongeler le ou les flacon(s) d'Imlygic à température ambiante. Le flacon d'Imlygic décongelé peut être stocké avant administration (voir rubrique 6.3).
- Prélever dans une seringue la quantité nécessaire d'Imlygic à partir du flacon en utilisant une technique aseptique. Une aiguille de 22 à 26 gauge est recommandée.
- Le site d'injection peut être traité préalablement par un anesthésique local. Un anesthésique injectable peut être injecté à la périphérie de la lésion, mais pas directement dans la lésion.
- Nettoyer la lésion et la zone environnante avec un tampon imbibé d'alcool et laisser sécher.

Injection

- Administrer Imlygic en injection intralésionnelle dans les lésions cutanées, sous-cutanées et/ou ganglionnaires qui sont visibles, palpables ou détectables par échographie.
- Déterminer le volume d'injection pour chaque lésion en utilisant le tableau 2 ci-dessus.
- À partir d'un seul point d'insertion, injecter Imlygic le long de plusieurs tracés, aussi loin que la portée radiale de l'aiguille dans la lésion le permet afin d'obtenir une dispersion régulière et complète. Plusieurs points d'insertion peuvent être utilisés si la taille d'une lésion est supérieure à la portée radiale de l'aiguille.

Lésions cutanées

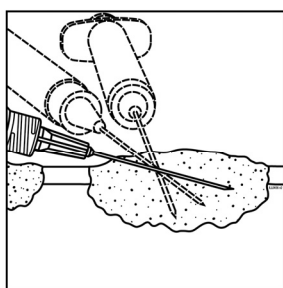


Figure 1.
Administration de l'injection
dans les lésions cutanées

Lésions sous-cutanées

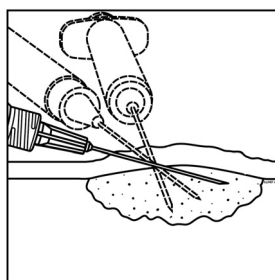


Figure 2.
Administration de
l'injection dans les lésions
sous-cutanées

Lésions ganglionnaires

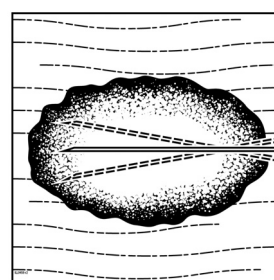


Figure 3.
Administration de
l'injection dans les lésions
ganglionnaires

- Disperser Imlygic uniformément et en totalité dans la lésion en tirant l'aiguille vers l'arrière sans sortir de la lésion. Rediriger l'aiguille aussi souvent que nécessaire tout en injectant le reste de la dose d'Imlygic. Continuer jusqu'à ce que la dose complète soit dispersée uniformément et en totalité.

- Pour retirer l'aiguille, la faire sortir lentement de la lésion pour éviter un écoulement ou une éclaboussure d'Imlygic au point d'insertion.
- Répéter ces étapes pour les autres lésions à injecter. Utiliser une aiguille neuve à chaque fois que l'aiguille est retirée complètement d'une lésion et à chaque nouvelle lésion injectée.

Après l'injection

- Exercer une pression sur le site d'injection avec une compresse de gaze stérile pendant au moins 30 secondes.
- Nettoyer le site d'injection et la zone environnante avec un tampon imbibé d'alcool et couvrir la lésion injectée d'une compresse absorbante et d'un pansement occlusif sec.

Élimination

Éliminer tous les matériels ayant été en contact avec Imlygic (par exemple flacon, seringue, aiguille, coton ou gaze) conformément aux procédures institutionnelles locales (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

- Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au talimogène laherparepvec ou à l'un de ses excipients ;
- Patients présentant une immunosuppression sévère (par exemple les patients présentant une immunodéficience sévère congénitale ou acquise cellulaire et/ou humorale) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients précédemment traités

Les données d'efficacité d'Imlygic en tant que traitement de seconde ligne ou traitement de ligne ultérieure sont limitées.

Patients immunodéprimés

Imlygic n'a pas été étudié chez les patients immunodéprimés. Sur la base des données chez l'animal, les patients sévèrement immunodéprimés peuvent avoir un risque accru d'infection herpétique disséminée et ne doivent pas être traités par Imlygic (voir rubriques 4.3 et 5.3). Une infection herpétique disséminée peut également survenir chez les patients immunodéprimés (par exemple les patients présentant une infection par le VIH/SIDA, une leucémie, un lymphome, une immunodéficience variable commune ou les patients ayant besoin d'une corticothérapie chronique à dose élevée ou d'autres agents immunosuppresseurs). Les bénéfices et les risques du traitement doivent être évalués avant d'utiliser Imlygic chez ces patients.

Exposition accidentelle à Imlygic

Une exposition accidentelle peut entraîner la dispersion d'Imlygic et une infection herpétique. Les professionnels de santé et l'entourage du patient (par exemple les membres de la famille, les soignants, les partenaires sexuels ou les personnes partageant le même lit) doivent éviter tout contact direct avec les lésions injectées ou avec les fluides corporels des patients traités pendant toute la période de traitement et jusqu'à 30 jours après la dernière administration du traitement (voir rubrique 6.6). Des cas de piqûre d'aiguille accidentelle et d'éclaboussures ont été rapportés chez des professionnels de santé pendant la préparation et l'administration d'Imlygic.

Les personnes de l'entourage du patient, qui sont enceintes ou immunodéprimées, ne doivent pas changer le pansement du patient ou nettoyer le site d'injection. Les femmes enceintes, les nouveau-nés et les sujets immunodéprimés ne doivent pas être exposés aux matériels potentiellement contaminés.

Les professionnels de santé doivent s'assurer que les patients sont capables de respecter l'obligation de couvrir les sites d'injection avec des pansements occlusifs (voir rubrique 6.6). Les patients doivent également être informés qu'ils doivent éviter de toucher ou de gratter les sites d'injection, car cela

pourrait entraîner le transfert accidentel d'Imlygic vers d'autres régions du corps ou vers des personnes de leur entourage.

Bien qu'il ne soit pas connu qu'Imlygic puisse être transmis par voie sexuelle, il est avéré que ce mode de transmission est possible pour le HSV-1 type sauvage. Il doit être conseillé aux patients d'utiliser un préservatif en latex lors des contacts sexuels afin de prévenir une transmission possible d'Imlygic. Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement par Imlygic (voir rubrique 4.6).

Il doit être recommandé aux soignants de porter des gants de protection lorsqu'ils aident les patients à appliquer ou changer les pansements occlusifs et de respecter les précautions pour l'élimination des pansements et des matériels de nettoyage usagés (voir rubrique 4.2 et 6.6).

En cas d'exposition accidentelle à Imlygic, il doit être conseillé aux individus exposés de nettoyer la zone affectée abondamment avec de l'eau et du savon et/ou un désinfectant. En cas d'apparition de signes ou symptômes d'infection herpétique, un professionnel de santé doit être consulté. Le talimogène laherparepvec est sensible à l'aciclovir. Si des lésions herpétiques sont suspectées, les patients, les personnes de l'entourage et les professionnels de santé ont la possibilité de demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'effectuer des tests complémentaires afin de permettre une meilleure caractérisation de l'infection.

Infection herpétique chez les patients traités par Imlygic

Dans les études cliniques, des infections herpétiques (incluant herpès labial et kératite herpétique) ont été rapportées chez des patients traités par Imlygic. Les symptômes d'infection locale ou systémique pouvant être liée à Imlygic devraient être comparables à ceux causés par les infections par le HSV-1 type sauvage.

Il est connu que les sujets porteurs d'une infection par le HSV-1 type sauvage ont un risque à vie d'infection herpétique symptomatique due à la réactivation du HSV-1 type sauvage latent. La possibilité d'infection herpétique symptomatique due à une réactivation possible d'Imlygic doit être prise en compte.

Il doit être recommandé aux patients qui développent des infections herpétiques de suivre les pratiques d'hygiène habituelles pour prévenir la transmission du virus.

Le talimogène laherparepvec est sensible à l'aciclovir. Les bénéfices et les risques du traitement par Imlygic doivent être évalués avant l'administration d'aciclovir ou d'autres antiviraux indiqués dans le traitement des infections herpétiques. Ces agents peuvent interférer avec l'efficacité d'Imlygic s'ils sont administrés par voie systémique ou par voie topique directement sur le site d'injection.

Cellulite au site d'injection

Une nécrose ou une ulcération du tissu tumoral peut survenir après le traitement par Imlygic. Des cas de cellulite et d'infection bactérienne systémique ont été rapportés. Des soins attentifs de la plaie et des mesures aseptiques sont recommandés, en particulier si la nécrose entraîne des plaies ouvertes.

Retard de cicatrisation au site d'injection

Un retard de cicatrisation au site d'injection a été rapporté dans les études cliniques. Imlygic peut augmenter le risque de retard de cicatrisation chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents (par exemple des antécédents de radiothérapie au site d'injection ou des lésions situées dans des régions peu vascularisées).

En cas d'apparition d'une infection persistante ou d'un retard de cicatrisation, les bénéfices et les risques du traitement par Imlygic doivent être évalués avant de poursuivre le traitement.

Événements d'origine immunologique

Dans les études cliniques, des événements d'origine immunologique incluant glomérulonéphrite, vascularite, pneumopathie inflammatoire, aggravation d'un psoriasis, et vitiligo ont été rapportés chez des patients traités par Imlygic.

Les bénéfices et les risques d'Imlygic doivent être évalués avant l'instauration du traitement chez les patients présentant une maladie auto-immune sous-jacente ou avant la poursuite du traitement chez les patients qui développent des événements d'origine immunologique.

Plasmocytome au site d'injection

Des cas de plasmocytome à proximité du site d'injection ont été rapportés après l'administration d'Imlygic. Les bénéfices et les risques d'Imlygic doivent être évalués chez les patients atteints d'un myélome multiple ou chez lesquels un plasmocytome se développe pendant le traitement.

Affections respiratoires obstructives

Des affections respiratoires obstructives ont été rapportées après le traitement par Imlygic. La prudence doit être exercée en cas d'injection de lésions à proximité des voies aériennes supérieures.

Patients séronégatifs pour le HSV-1

L'incidence de pyrexie, frissons et syndrome grippal a été plus élevée chez les patients qui étaient séronégatifs pour le HSV-1 avant le traitement que chez ceux qui étaient séropositifs pour le HSV-1, en particulier pendant la période des six premiers traitements (voir rubrique 4.8).

Tous patients

Chaque dose de 4 mL de ce médicament contient 80 mg de sorbitol (E420). L'effet cumulatif des produits contenant du sorbitol (ou fructose) administrés de façon concomitante et l'apport alimentaire du sorbitol (ou fructose) doivent être pris en compte.

Chaque dose de 4 mL de ce médicament contient environ 30 mg de sodium, ce qui équivaut à 1,5 % de l'apport quotidien maximum de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour l'adulte.

Traçabilité d'Imlygic

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial et le numéro de lot du produit administré doivent être enregistrés (ou mentionnés) clairement dans le dossier du patient.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Imlygic. L'aciclovir et les autres antiviraux peuvent interférer avec l'efficacité d'Imlygic qu'ils soient administrés par voie systémique ou par voie topique directement sur le site d'injection. Les bénéfices et les risques du traitement par Imlygic doivent être évalués avant l'administration d'aciclovir ou d'autres antiviraux indiqués dans le traitement des infections herpétiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement par Imlygic.

Il doit être conseillé à tous les patients d'utiliser un préservatif en latex lors des contacts sexuels afin de prévenir une transmission éventuelle d'Imlygic (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée du talimogène laherparepvec n'a été réalisée chez la femme enceinte.

En cas d'infection par le HSV-1 type sauvage chez une femme enceinte (infection primaire ou réactivation), il existe une possibilité que le virus franchisse la barrière placentaire, ainsi qu'un risque de transmission pendant l'accouchement en raison de l'excrétion virale. Les infections par le HSV-1 type sauvage ont été associées à des effets indésirables graves, incluant défaillance multiviscérale et décès, si un fœtus ou un nouveau-né contracte une infection par le virus herpétique type sauvage. Bien qu'il n'existe pas de données cliniques à ce jour concernant des infections par le talimogène laherparepvec chez des femmes enceintes, il pourrait exister un risque pour le fœtus ou le nouveau-né si le talimogène laherparepvec devait agir de la même façon. Dans les études effectuées chez l'animal, aucun effet sur le développement embryonnaire ou fœtal n'a été mis en évidence (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du talimogène laherparepvec pendant la grossesse.

Des métastases transplacentaires du mélanome malin peuvent survenir. Le talimogène laherparepvec étant conçu pour pénétrer dans le tissu tumoral et s'y répliquer, il pourrait exister un risque d'exposition du fœtus au talimogène laherparepvec à partir du tissu tumoral qui a franchi la barrière placentaire.

Si Imlygic est utilisé pendant la grossesse, ou en cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement par Imlygic, la patiente doit être informée des risques possibles pour le fœtus et/ou le nouveau-né.

Allaitement

On ne sait pas si le talimogène laherparepvec est excrété dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Imlygic en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer les effets du talimogène laherparepvec sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Le talimogène laherparepvec peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Compte tenu de la possibilité d'effets indésirables tels que des vertiges ou un état confusionnel (voir rubrique 4.8), il doit être conseillé aux patients de faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines jusqu'à ce qu'ils soient certains que le talimogène laherparepvec n'entraîne chez eux aucun de ces effets.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'Imlygic a été évaluée dans l'étude pivot au cours de laquelle 292 patients ont reçu au moins une dose d'Imlygic (voir rubrique 5.1). La durée médiane d'exposition à Imlygic était de 23 semaines (5,3 mois). Vingt-six (26) patients ont été exposés à Imlygic pendant au moins un an.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 25\%$) chez les patients traités par Imlygic étaient : fatigue (50,3 %), frissons (48,6 %), pyrexie (42,8 %), nausées (35,6 %), syndrome grippal (30,5 %) et douleur au site d'injection (27,7 %). Au total, quatre-vingt-dix-huit (98 %) de ces effets indésirables ont été rapportés comme étant de sévérité légère ou modérée. L'effet indésirable de grade ≥ 3 le plus fréquent était une cellulite (2,1 %) (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base d'études cliniques chez les patients présentant un mélanome traités par Imlygic *versus* GM-CSF et de l'expérience post-commercialisation. L'incidence des effets indésirables est présentée par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3. Effets indésirables issus d'études cliniques chez les patients présentant un mélanome et de l'expérience post-commercialisation.

| | |
|---|---|
| Infections et infestations | |
| Fréquent | Cellulite*, herpès buccal |
| Peu fréquent | Infection au site d'incision |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) | |
| Fréquent | Douleur tumorale, tumeur infectée |
| Peu fréquent | Plasmocytome au site d'injection* |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | |
| Très fréquent | Œdème périphérique |
| Fréquent | Anémie |
| Affections du système immunitaire | |
| Fréquent | Évènement d'origine immunologique ^{†*} |
| Peu fréquent | Hypersensibilité |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | |
| Fréquent | Déshydratation |
| Affections du système nerveux | |
| Très fréquent | Céphalées |
| Fréquent | Etat confusionnel, anxiété, dépression, vertiges, insomnie |
| Affections oculaires | |
| Peu fréquent | Kératite herpétique |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | |
| Fréquent | Douleur auriculaire |
| Affections cardiaques | |
| Fréquent | Tachycardie |
| Affections vasculaires | |
| Fréquent | Thrombose veineuse profonde, hypertension, bouffées vasomotrices |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | |
| Très fréquent | Toux |
| Fréquent | Dyspnée, douleur oro-pharyngée, infection des voies respiratoires supérieures |
| Peu fréquent | Trouble obstructif des voies aériennes |
| Affections gastro-intestinales | |
| Très fréquent | Vomissements, diarrhée, constipation, nausées |
| Fréquent | Douleur abdominale, gêne abdominale |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Fréquent | Vitiligo, rash, dermatite |
| Peu fréquent | Dermatite granulomateuse |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | |
| Très fréquent | Myalgie, arthralgie, douleur aux extrémités |
| Fréquent | Dorsalgie, douleur inguinale |

| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | |
|---|--|
| Très fréquent | Syndrome grippal*, pyrexie, frissons, fatigue, douleur, réactions au site d'injection [§] |
| Fréquent | Malaise, douleur axillaire |
| Investigations | |
| Fréquent | Perte de poids |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | |
| Fréquent | Complication de plaie, plaie suintante, contusion, douleur liée à la procédure |

[§] Le terme « réactions au site d'injection » inclut : douleur au site d'injection (terme très fréquent), érythème au site d'injection, hémorragie au site d'injection, œdème au site d'injection, réaction au site de l'injection, inflammation au site d'injection, suintement, écoulement au site d'injection (termes fréquents), chaleur au niveau du site d'injection (terme peu fréquent).

[†] Les événements indésirables d'origine immunologique incluent : vascularite, pneumopathie inflammatoire, aggravation du psoriasis et glomérulonéphrite (termes peu fréquents).

* Voir Description de certains effets indésirables

Description de certains effets indésirables

Événements d'origine immunologique

Les événements d'origine immunologique rapportés dans l'étude clinique pivot consistaient en un cas d'aggravation du psoriasis chez un patient ayant des antécédents de psoriasis, un cas de pneumopathie inflammatoire chez un patient ayant des antécédents de maladie auto-immune, un cas de vascularite et deux cas de glomérulonéphrite dont un cas présentant une insuffisance rénale aiguë.

Plasmocytome

Dans les études cliniques, un cas de plasmocytome au site d'injection a été observé chez un patient chez lequel un myélome multiple a été diagnostiqué.

Cellulite

Dans l'étude clinique pivot (étude 005/05), des événements de cellulite ont été rapportés, certains ont été considérés comme des effets indésirables graves. Cependant, aucun n'a entraîné l'arrêt définitif du traitement par Imlygic. Des soins attentifs de la plaie et des mesures aseptiques sont recommandés, en particulier si la nécrose entraîne des plaies ouvertes.

Symptômes grippaux

Quatre-vingt-dix pour cent des patients traités par Imlygic ont présenté des symptômes grippaux. La pyrexie, les frissons et le syndrome grippal, qui peuvent survenir à tout moment pendant le traitement par Imlygic, se sont généralement résolus en 72 heures. Ces événements ont été rapportés plus fréquemment pendant la période des six premiers traitements, en particulier chez les patients qui étaient séronégatifs pour le HSV-1 à l'inclusion.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Aucune expérience clinique de surdosage avec Imlygic n'a été rapportée. Des doses allant jusqu'à 4 mL à une concentration de 10⁸ UFP/mL toutes les deux semaines ont été administrées dans les études cliniques sans signes de toxicité dose-limitante. La dose maximale d'Imlygic pouvant être administrée sans risque n'a pas été déterminée. En cas de surdosage suspecté ou d'administration

intraveineuse accidentelle, un traitement symptomatique, par exemple par l'aciclovir ou d'autres antiviraux doit être administré au patient (voir rubrique 4.4) et des soins adaptés doivent être instaurés si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques et immunomodulateurs, Code ATC : L01XX51.

Mécanisme d'action

Le talimogène laherparepvec est un agent d'immunothérapie oncolytique dérivé du HSV-1. Le talimogène laherparepvec a été modifié de façon à se répliquer dans les tumeurs et à produire la protéine humaine GM-CSF stimulant les réponses immunitaires. Le talimogène laherparepvec provoque la mort des cellules tumorales et la libération d'antigènes tumoraux. On pense qu'avec le GM-CSF, il stimulera une réponse immunitaire antitumorale systémique et une réponse des lymphocytes T effecteurs. Des souris qui présentaient une régression complète de leurs tumeurs primaires après le traitement ont été résistantes au rechallenge tumoral ultérieur.

Les modifications du HSV-1 pour produire le talimogène laherparepvec incluent la délétion des gènes *ICP34.5* et *ICP47*. Tandis que les réponses immunitaires antivirales défendent les cellules saines après l'infection par le talimogène laherparepvec, il a été observé que les tumeurs sont sensibles aux lésions et à la mort cellulaire causées par les virus HSV-1 déficients en gène *ICP34.5*, dont le talimogène laherparepvec. La délétion d'*ICP47* prévient la régulation négative des molécules de présentation de l'antigène et augmente l'expression du gène *US11* du HSV, ce qui stimule la réplication virale dans les cellules tumorales.

Efficacité et sécurité cliniques

Étude 005/05

La sécurité et l'efficacité d'Imlygic en monothérapie par rapport au GM-CSF administré par voie sous-cutanée ont été évaluées dans une étude clinique de phase III internationale, randomisée, en ouvert, menée chez des patients présentant un mélanome de stade IIIB, IIIC ou IV qui n'était pas considéré comme chirurgicalement résecable. Un traitement systémique antérieur du mélanome était autorisé mais n'était pas obligatoire. Les patients présentant des métastases cérébrales évolutives, des métastases osseuses, une atteinte viscérale étendue, un mélanome oculaire ou muqueux primaire, des signes d'immunosuppression ou qui recevaient un traitement par un agent anti-herpétique systémique étaient exclus de l'étude.

Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Imlygic ou le GM-CSF (N = 436 ; Imlygic 295, GM-CSF 141). Imlygic était administré en injection intralésionnelle à la concentration initiale de 10^6 (1 million) UFP/mL le jour 1, puis à la concentration de 10^8 (100 millions) UFP/mL le jour 21 et toutes les deux semaines ensuite, à une dose allant jusqu'à 4 mL. Le GM-CSF était administré par voie sous-cutanée à la dose de $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ par jour pendant 14 jours suivis d'une fenêtre thérapeutique de 14 jours lors de cycles répétés.

Pour permettre l'apparition des effets antitumoraux dus à la réponse immunitaire retardée, les patients étaient traités pendant une durée minimale de 6 mois ou jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de lésions injectables. Pendant cette période, le traitement devait être poursuivi malgré une augmentation de la taille d'une ou des lésion(s) existante(s) et/ou l'apparition d'une ou de plusieurs nouvelle(s) lésion(s) à moins que le patient ait développé une toxicité intolérable ou que l'investigateur ait estimé qu'il était dans l'intérêt du patient d'arrêter le traitement ou de recevoir un autre traitement contre le mélanome. Après 6 mois de traitement, les patients devaient continuer le traitement jusqu'à constater une progression de la maladie cliniquement pertinente (c-à-d. progression de la maladie associée à une

diminution du score de performance et/ou nécessité d'instaurer un autre traitement après avis de l'investigateur). Les patients présentant une réponse après 12 mois de traitement pouvaient poursuivre le traitement pendant une durée supplémentaire allant jusqu'à 6 mois. La durée moyenne de traitement (écart-type, ET) dans la population en intention de traiter (ITT) était de 15,76 semaines (15,79) dans le bras GM-CSF et de 26,83 semaines (18,39) dans le bras Imlygic. Le critère principal d'évaluation était le taux de réponse durable (TRD) [défini comme le pourcentage de patients présentant une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) maintenue en permanence pendant au moins 6 mois] selon une évaluation centralisée en aveugle. Les critères d'évaluation secondaires étaient : survie globale (SG), taux de réponse globale (TRG) [RP + RC], délai de réponse, durée de la réponse et temps jusqu'à l'échec thérapeutique (temps depuis la randomisation jusqu'au premier épisode de progression de la maladie cliniquement significative sans obtention d'une réponse après l'événement de progression ou jusqu'au décès).

L'âge moyen était de 63 ans (intervalle : 22 à 94 ans) ; 26,5 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans et 23,3 % de plus de 74 ans. Les patients étaient en majorité caucasiens (98 %). Les hommes constituaient 57 % de la population de l'étude et 70 % des patients avaient un score ECOG de 0 à l'inclusion. Sur les patients inclus, 22 % présentaient une maladie de stade IV M1c et 53 % des patients avaient reçu un traitement antérieur du mélanome tel qu'une chimiothérapie ou une immunothérapie à base de cytokines en plus de chirurgie, traitement adjuvant ou radiothérapie. Au total, 58 % de tous les patients inclus dans l'étude étaient séropositifs pour le HSV-1 type sauvage à l'inclusion et 32,6 % étaient séronégatifs ; le statut sérologique HSV-1 des 9,4 % restants n'était pas connu.

La différence du taux de réponse durable (TRD) entre Imlygic et GM-CSF dans la population en ITT a été statistiquement significative en faveur d'Imlygic (voir tableau 4).

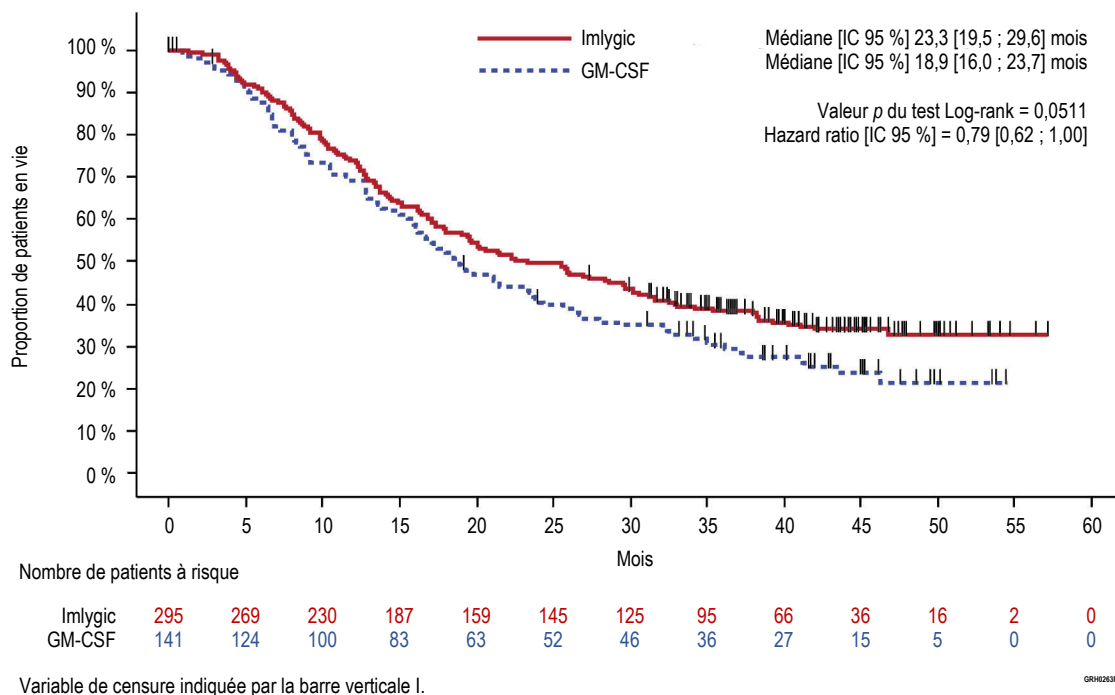
Tableau 4. Synthèse des résultats dans la population en ITT de l'étude 005/05 d'Imlygic

| | Critère d'évaluation de l'étude | Imlygic N = 295 | GM-CSF N = 141 |
|--|--|--|--|
| Taux de réponse durable | Principal | 16,3 % (n = 48) (IC 95 % : 12,1 ; 20,5) | 2,1 % (n = 3) (IC 95 % : 0,0 ; 4,5) |
| | | Odds ratio 8,9 ; (IC 95 % : 2,7 ; 29,2) $p < 0,0001$ | |
| Taux de réponse globale (% de RC, % de RP) | Secondaire | 26,4 % (n = 78) (IC 95 % : 21,4 % ; 31,5 %) (RC 10,8 %, RP 15,6 %) | 5,7 % (n = 8) (IC 95 % : 1,9 % ; 9,5 %) (RC 0,7 %, RP 5 %) |
| Survie globale | Secondaire | Médiane 23,3 mois (IC 95 % : 19,5 ; 29,6) | Médiane 18,9 mois (IC 95 % : 16,0 ; 23,7) |
| | | HR : 0,79 (IC 95 % : 0,62 ; 1,00) $p = 0,051$ | |
| Durée de la réponse (réponse en cours lors du dernier bilan tumoral) | Secondaire | Non atteinte (intervalle : > 0,0 à > 16,8 mois) | Médiane 2,8 mois (intervalle : 1,2 à > 14,9 mois) |
| | | HR : 0,46 (IC 95 % : 0,35 ; 0,60) | |
| Délai de réponse (médiane) | Secondaire | 4,1 mois | 3,7 mois |
| Temps jusqu'à l'échec thérapeutique (médiane) | Secondaire | 8,2 mois (IC 95 % : 6,5 ; 9,9) | 2,9 mois (IC 95 % : 2,8 ; 4,0) |
| | | HR : 0,42 (IC 95 % : 0,32 ; 0,54) | |

Parmi les répondeurs traités par Imlygic, 56 réponses (72 %) étaient toujours en cours au moment de l'analyse principale. Parmi les répondeurs, 42 (54 %) ont présenté une augmentation ≥ 25 % de la taille totale d'une ou des lésion(s) existante(s) et/ou ont développé une ou des nouvelle(s) lésion(s) avant d'obtenir finalement une réponse.

Dans une analyse effectuée pour évaluer l'activité systémique d'Imlygic, 27 patients sur 79 (34,2 %) ont présenté une diminution totale ≥ 50 % des lésions non viscérales non traitées par Imlygic et 8 patients sur 71 (11,3 %) ont présenté une diminution totale ≥ 50 % des lésions viscérales non traitées par Imlygic.

Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier – survie globale (population en ITT)



Aucune différence globale de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients adultes plus jeunes.

Analyse exploratoire en sous-groupes

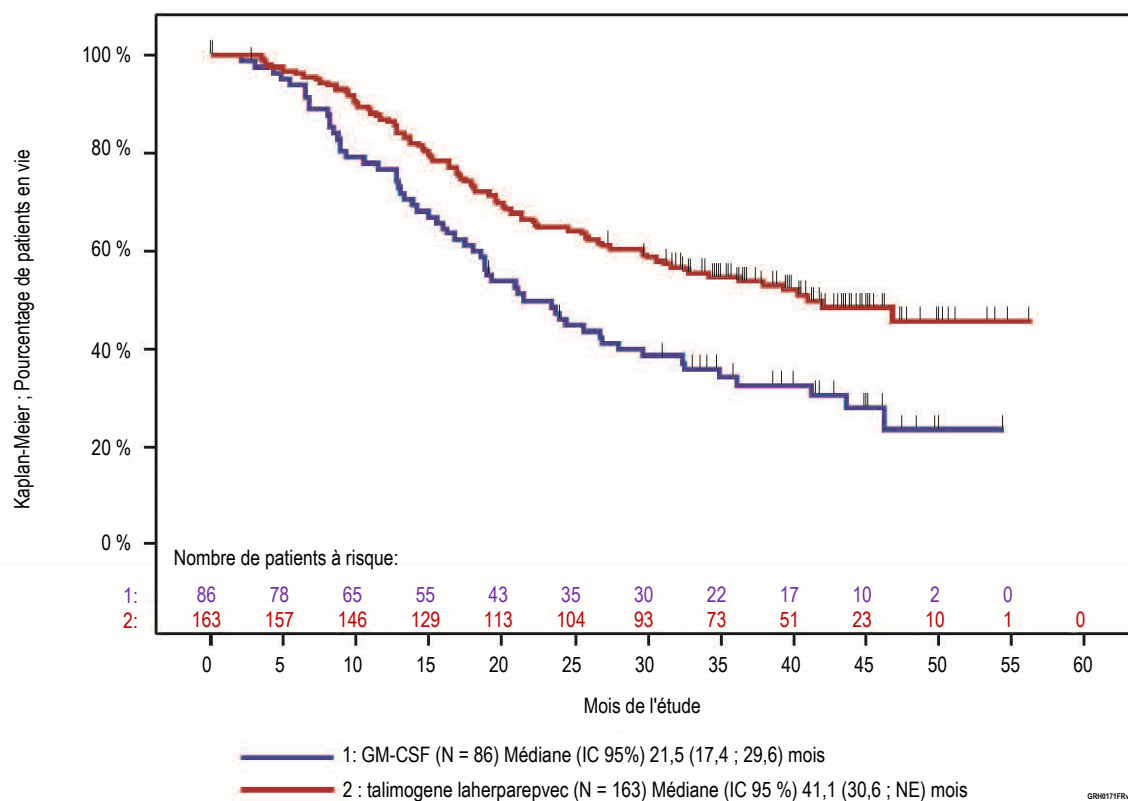
Des analyses exploratoires en sous-groupes du taux de réponse durable et de la survie globale en fonction du stade de la maladie ont également été effectuées (voir figure 5 et tableau 5). Bien que l'étude pivot n'ait pas eu la puissance nécessaire pour évaluer l'efficacité dans ces sous-groupes d'individus, le bénéfice du traitement par Imlygic a été plus important chez les patients ne présentant pas d'atteinte viscérale que chez ceux qui présentaient une maladie plus avancée.

Tableau 5. Synthèse des résultats des analyses exploratoires en sous-groupe de l'étude 005/05 d'Imlygic

| | TRD (%) | | TRG (%) | | SG (hazard ratio) |
|---|---------|--------|---------|--------|-----------------------------------|
| | Imlygic | GM-CSF | Imlygic | GM-CSF | Imlygic versus GM-CSF |
| Stade [§] IIIB/IIIC/ stade IV M1a (Imlygic, n = 163 ; GM-CSF, n = 86) | 25,2 | 1,2 | 40,5 | 2,3 | 0,57 (IC 95 % : 0,40 ; 0,80) ; |
| Stade [§] IVM1B/IVM1C (Imlygic, n = 131 ; GM-CSF, n = 55) | 5,3 | 3,6 | 9,2 | 10,9 | 1,07 (IC 95 % : 0,75 ; 1,52) ; |

[§] American Joint Committee on Cancer (AJCC) classification du cancer 6^{ème} édition.

Figure 5. Estimation de Kaplan-Meier de la survie globale par bras de traitement randomisé pour les stades IIIB/IIIC/IVM1a (analyse exploratoire en sous-groupe)



Variable de censure indiquée par la barre verticale |
NE = non évaluable

En raison de la nature exploratoire de l'analyse et sur la base des données actuelles, il n'a pas été établi qu'Imlygic soit associé à un effet sur la survie globale.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Imlygic dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de mélanome (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le talimogène laherparepvec est un virus HSV-1 génétiquement modifié et capable de se répliquer. Par conséquent, sa pharmacocinétique et sa biodistribution dépendent du site d'injection intralésionnelle, de la répllication sélective au sein de la tumeur et de la libération à partir du tissu tumoral.

Absorption

Après injection locale dans les tumeurs, la captation cellulaire du talimogène laherparepvec s'effectue par l'intermédiaire des récepteurs du HSV-1 présents sur les cellules tumorales et sur les cellules saines. Puisque le talimogène laherparepvec est injecté par voie intratumorale et se réplique dans la tumeur, la biodisponibilité et la concentration systémique de talimogène laherparepvec ne sont pas prédictives de l'activité de la substance active et n'ont donc pas été évaluées.

Biotransformation/élimination

Le talimogène laherparepvec est éliminé par les mécanismes de défense généraux de l'hôte (par exemple autophagie, réponses immunitaires adaptatives). Le talimogène laherparepvec est dégradé par les protéines endogènes typiques et par les voies du catabolisme de l'ADN. Comme lors des autres infections par le HSV-1 type sauvage, un pool latent d'ADN du talimogène laherparepvec peut persister dans le corps cellulaire des neurones innervant les sites d'injection ; par conséquent, la survenue d'une infection latente par le talimogène laherparepvec ne peut être exclue.

Biodistribution (dans l'organisme) et excrétion virale (excrétion/sécrétion)

L'ADN du talimogène laherparepvec a été quantifié à l'aide d'une méthode par la réaction en chaîne par polymérase quantitative (qPCR) très sensible et spécifique qui peut ne pas être corrélée au risque d'infection virale. Le talimogène laherparepvec a également été quantifié dans des échantillons de patients sélectionnés au cours des études cliniques en utilisant des dosages de la charge virale aux sites d'injection et dans certains cas de lésions herpétiques éventuelles.

Biodistribution clinique, élimination et excrétion

La biodistribution et l'excrétion du talimogène laherparepvec administré par voie intralésionnelle ont été évaluées dans une étude clinique qui a mesuré l'ADN du talimogène laherparepvec dans le sang, les urines, les sites d'injection, l'extérieur des pansements occlusifs, la muqueuse buccale, la région anogénitale et les lésions herpétiques suspectées. Soixante patients présentant un mélanome ont reçu une injection intralésionnelle d'Imlygic à une dose et un schéma identiques à ceux de l'étude clinique 005/05 (voir rubrique 5.1). Des échantillons provenant de pansements occlusifs ont été prélevés pendant le traitement. Des échantillons de sang et d'urine ont été recueillis pendant le traitement et pendant une période allant jusqu'à 30 jours après la fin du traitement. Des échantillons du site d'injection, de la muqueuse buccale et de la région anogénitale ont été recueillis pendant le traitement et pendant une période allant jusqu'à 60 jours après la fin du traitement. Des échantillons de lésions herpétiques suspectées ont été recueillis à chaque fois qu'un patient a présenté une suspicion de lésions d'origine herpétique. Si les analyses qPCR pour l'ADN du talimogène laherparepvec étaient positives, un dosage DICT₅₀ était effectué pour mesurer la charge virale. Chez les 60 patients traités, les données indiquent que l'ADN du talimogène laherparepvec était présent dans tous les sites pendant l'étude (voir tableau 6).

Tableau 6. Patients ayant un taux d'ADN détectable pendant le traitement

| Fluide corporel/site | Patients ayant un taux d'ADN détectable pendant le traitement (n = 60) |
|---------------------------------|--|
| Sang | 59 (98 %) |
| Urine | 19 (32 %) |
| Site d'injection | 60 (100 %) |
| Extérieur du pansement occlusif | 48 (80 %) |
| Muqueuse buccale | 8 (13 %) |
| Région anogénitale | 5 (19 %) ^a |

^a Pour la région anogénitale, 26 patients ont fait l'objet de tests pour détecter la présence de l'ADN d'Imlygic.

La proportion d'échantillons et de patients ayant un taux d'ADN détectable du talimogène laherparepvec était plus élevée pendant le cycle 2 du traitement pour le sang, l'urine, le site d'injection et les pansements occlusifs ; plus élevée pendant le cycle 1 du traitement pour la muqueuse buccale ; et plus élevée au cours des cycles 1 et 2 pour la région anogénitale. Chez les patients ayant un taux d'ADN du talimogène laherparepvec détectable dans le sang, l'urine, la muqueuse buccale et la région anogénitale, aucun échantillon ne présentait d'ADN du talimogène laherparepvec détectable 30 jours après la fin du traitement. Chez les patients ayant un taux d'ADN détectable dans les lésions injectées, aucun échantillon ne contenait d'ADN du talimogène laherparepvec détectable 60 jours après la fin du traitement.

Au total, 3 des 19 patients présentant des lésions d'origine herpétique suspectée avaient un taux détectable d'ADN du talimogène laherparepvec à un moment donné de l'étude. L'activité virale a été mesurée dans les échantillons qui étaient positifs pour l'ADN du talimogène laherparepvec provenant du site d'injection, des pansements occlusifs, de la muqueuse buccale, de la région anogénitale et des lésions herpétiques suspectées. Aucune activité virale n'a été détectée dans les échantillons des pansements occlusifs, de la muqueuse buccale, de la région anogénitale et des lésions herpétiques suspectées. Le virus talimogène laherparepvec infectieux a été détecté au site d'injection chez 7 (11 %) patients à plusieurs moments de l'étude ; aucun échantillon n'a été positif pour la charge virale après le cycle 2 ou après la fin du traitement.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Aucune étude pharmacocinétique avec le talimogène laherparepvec n'a été réalisée dans les populations particulières.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des doses uniques ou répétées de talimogène laherparepvec allant jusqu'à 4×10^8 UFP/kg ou 10^7 UFP/dose (60 fois la dose clinique maximale proposée) administrées en injection SC, IV ou intratumorale ont été bien tolérées chez des souris, des rats et des chiens immunocompétents. Il n'a pas été observé de neuropathie ni d'effets indésirables neurologiques. Dans une étude *in vivo* en injection intracérébrale, le talimogène laherparepvec a été 10 000 fois moins neurovirulent que le HSV-1 type sauvage à la dose létale (DL)₅₀ chez la souris.

Le talimogène laherparepvec a été injecté dans différentes xénogreffes tumorales à des doses allant jusqu'à 2×10^8 UFP/kg (30 fois la dose clinique maximale proposée) chez des souris immunodéficientes (souris nues et souris SCID). Une infection virale systémique létale a été observée chez près de 20 % des souris nues (principalement déficientes en fonction lymphocytaire T) et 100 % des souris SCID (déficientes en lymphocytes T et B).

Dans les études, une infection virale disséminée létale a été observée chez 14 % des souris nues après le traitement par le talimogène laherparepvec à des doses 10 à 100 fois plus élevées que la DL₁₀₀ avec le HSV-1 type sauvage.

Mutagénicité

Le potentiel génotoxique du talimogene laherparepvec n'a pas été évalué dans des études précliniques ou cliniques à long terme. Le HSV-1 type sauvage ne s'intégrant pas dans le génome de l'hôte, le risque de mutagenèse insertionnelle avec le talimogene laherparepvec est négligeable.

Carcinogénicité

Le potentiel cancérigène du talimogene laherparepvec n'a pas été évalué dans des études chez l'animal ou chez l'homme à long terme. Cependant, les données disponibles pour le talimogene laherparepvec et le HSV-1 type sauvage n'indiquent pas de risque cancérigène chez l'homme.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Aucun effet n'a été mis en évidence sur les tissus des organes reproducteurs mâles ou femelles après administration chez des souris adultes à des doses allant jusqu'à 4×10^8 UFP/kg (60 fois la dose clinique maximale sur une base UFP/kg). Aucun effet sur le développement embryonnaire et fœtal n'a été mis en évidence lorsque le talimogene laherparepvec a été administré chez des souris en gestation pendant la période d'organogenèse à des doses allant jusqu'à 4×10^8 (400 millions) UFP/kg (60 fois la dose clinique maximale sur une base UFP/kg). Des quantités négligeables ($< 0,001$ % des concentrations plasmatiques maternelles) d'ADN du talimogene laherparepvec ont été détectées dans le sang fœtal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique dihydraté
Phosphate monosodique dihydraté
Chlorure de sodium
Myo-inositol
Sorbitol (E420)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

5 ans.

Décongélation des flacons d'Imlygic

- Avant utilisation, décongeler les flacons d'Imlygic à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) jusqu'à ce le contenu soit liquide (environ 30 minutes). Remuer doucement. NE PAS agiter.
- Les flacons doivent être décongelés et conservés dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière jusqu'à l'administration.

Après décongélation

- Après décongélation, administrer Imlygic dès que possible.
- Imlygic décongelé est stable lorsqu'il est conservé à des températures allant de 2 °C à 25 °C à l'abri de la lumière dans son flacon d'origine, dans une seringue, ou dans le flacon d'origine puis dans une seringue. Ne pas dépasser les durées de conservation indiquées dans les tableaux 7 et 8.
- Si Imlygic décongelé est conservé dans le flacon d'origine puis dans une seringue :
 - le même intervalle de température doit être maintenu pendant toute la durée de conservation jusqu'à l'administration.
 - la durée de conservation dans la seringue à température ambiante jusqu'à 25 °C ne doit pas dépasser 2 heures pour la solution 10⁶ (1 million) UFP/mL et 4 heures pour la solution 10⁸ (100 millions) UFP/mL (voir tableau 7).
 - La durée maximale cumulée de conservation (la durée de conservation dans le flacon puis dans la seringue) ne peut pas dépasser les durées indiquées dans le tableau 8.
- Imlygic ne doit pas être recongelé une fois décongelé. Jeter tout Imlygic décongelé dans le flacon ou dans la seringue conservé plus longtemps que les durées indiquées ci-dessous.

Tableau 7. Durée maximale de conservation pour Imlygic décongelé dans la seringue

| | 10⁶ (1 million) UFP/mL | 10⁸ (100 millions) UFP/mL |
|----------------------|--|---|
| 2 °C à 8 °C | 8 heures | 8 heures |
| Jusqu'à 25 °C | 2 heures | 4 heures |

Tableau 8. Durée maximale cumulée de conservation (durée de conservation dans le flacon puis dans la seringue) pour Imlygic décongelé

| | 10⁶ (1 million) UFP/mL | 10⁸ (100 millions) UFP/mL |
|----------------------|--|---|
| 2 °C à 8 °C | 24 heures | 1 semaine (7 jours) |
| Jusqu'à 25 °C | 12 heures | 24 heures |

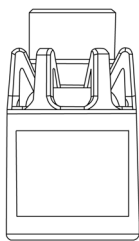
6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter congelé (entre -90 °C et -70 °C).
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Imlygic est fourni sous forme de flacon à usage unique contenant 1 mL de solution sans conservateur (résine plastique en polymère cyclo-oléfinique) muni d'un bouchon (élastomère chlorobutyle) et d'une bague (aluminium) avec capuchon flip-off (polypropylène), sous deux présentations différentes :

Figure 6. Flacon à usage unique inséré définitivement dans un manchon en plastique transparent de copolyester



OU

Figure 7. Flacon à usage unique sans manchon en plastique transparent



Le capuchon du flacon a un code couleur : celui du 10^6 (1 million) UFP/mL est vert clair et celui du 10^8 (100 millions) UFP/mL est bleu roi.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Suivre les directives institutionnelles locales concernant la manipulation et l'administration, l'équipement de protection individuelle, les déversements accidentels et l'élimination des déchets.

- Porter une blouse de protection ou une blouse de laboratoire, des lunettes de protection ou un masque et des gants pendant la préparation ou l'administration d'Imlygic. Couvrir toutes les plaies exposées avant administration. Éviter tout contact avec la peau, les yeux ou les muqueuses.
- Après administration, changer de gants avant d'appliquer les pansements occlusifs sur les lésions injectées. Nettoyer l'extérieur du pansement occlusif avec une lingette imbibée d'alcool. Il est recommandé que les sites d'injection restent couverts en permanence, dans la mesure du possible, par un pansement étanche à l'air et à l'eau. Pour réduire le risque de transmission virale, les patients doivent garder le site d'injection couvert pendant 8 jours, au minimum, suivant le dernier traitement, ou plus longtemps en cas de suintement ou d'exsudation du site d'injection. Recommander aux patients d'appliquer le pansement conformément aux instructions du professionnel de santé et de remplacer le pansement s'il se détache.
- Éliminer tous les matériels ayant été en contact avec Imlygic (par exemple flacon, seringue, aiguille, coton ou gaze) conformément aux procédures institutionnelles locales.

Exposition accidentelle

- En cas d'exposition professionnelle accidentelle à Imlygic (par éclaboussure des yeux ou des muqueuses) pendant la préparation ou l'administration, rincer à l'eau propre pendant au moins 15 minutes. En cas d'exposition d'une peau lésée ou de piqûre d'aiguille, nettoyer abondamment le site à l'eau et au savon et/ou avec un désinfectant.
- Toutes les projections d'Imlygic doivent être nettoyés avec un agent virucide et du matériel absorbant.
- Recommander aux patients de placer les pansements et les matériels de nettoyage usagés dans un sac en plastique hermétiquement fermé car ils peuvent être contaminés et d'éliminer le sac avec les ordures ménagères.

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés. Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément aux directives institutionnelles locales pour les organismes génétiquement modifiés ou les déchets biologiques, comme approprié.

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Pays-Bas

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

EU/1/15/1064/001
EU/1/15/1064/002

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

Date de première autorisation : 16 décembre 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

BioVex Inc. – filiale d'Amgen, Inc.
34 Commerce Way
Woburn
Massachusetts
01801
Etats-Unis

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Préalablement au lancement d'IMLYGIC dans chaque Etat membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit convenir avec l'Autorité Nationale Compétente du contenu et du format du programme d'éducation et de distribution contrôlée, incluant les moyens de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme.

Le programme d'éducation a pour but d'informer des risques importants associés à IMLYGIC :

- Infection herpétique dans tout le corps (infection herpétique disséminée) chez les patients immunodéprimés (patients présentant une immunodéficience congénitale ou acquise cellulaire et/ou humorale, c.-à-d. infection par le VIH/SIDA, leucémie, lymphome, immunodéficience variable commune, ou patients qui requièrent une corticothérapie chronique à dose élevée ou d'autres agents immunosuppresseurs)
- Exposition accidentelle de professionnels de santé à IMLYGIC
- Propagation d'IMLYGIC aux personnes de l'entourage du patient ou aux professionnels de santé après contact direct entre les sites d'injection ou les fluides corporels
- Infection herpétique symptomatique liée à la latence et la réactivation d'IMLYGIC ou du virus de l'herpès (HSV-1 type sauvage) chez les patients
- Patients avec un système immunitaire affaibli (patients immunodéprimés) traités par IMLYGIC et souffrant d'infections concomitantes
- Association avec d'autres thérapies telles que chimiothérapie ou agents immunosuppresseurs
- Femmes enceintes et allaitantes

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que dans chaque Etat membre où IMLYGIC est commercialisé, tous les professionnels de santé et patients/soignants qui sont susceptibles de prescrire, délivrer et utiliser IMLYGIC ont accès/ont reçu le matériel d'éducation suivant :

- Matériel d'éducation destiné au médecin
- Dossier information destiné au patient

Le matériel d'éducation destiné au médecin devra contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le guide à destination des professionnels de santé
- La carte d'alerte du patient
- **Le guide à destination des professionnels de santé** doit contenir les éléments clés suivants :
 - Information sur le risque d'infection herpétique chez les patients traités par IMLYGIC ;
 - Information sur le risque d'infection herpétique disséminée chez les patients immunodéprimés traités par IMLYGIC ;
 - Recommandations concernant l'exposition accidentelle des professionnels de santé à IMLYGIC ;
 - Port obligatoire d'une blouse de protection ou une blouse de laboratoire, de lunettes de protection et de gants pendant la préparation ou l'administration d'IMLYGIC ;
 - Eviter tout contact avec la peau, les yeux, les muqueuses et tout contact direct sans gants avec les lésions injectées ou les fluides corporels des patients traités ;
 - Instruction sur les premiers soins après une exposition accidentelle ;
 - Les professionnels de santé immunodéprimés ou les femmes enceintes ne doivent pas préparer et administrer IMLYGIC ;
 - Recommandations concernant le transfert accidentel d'IMLYGIC des patients vers des personnes de leur entourage ou des professionnels de santé ;

- Instruction sur le comportement à avoir en cas d'administration/de transfert accidentel et sur la façon et la fréquence à laquelle le pansement doit être changé et qui ne doit pas effectuer ce changement ;
 - Instructions pour minimiser le risque d'exposition des personnes de l'entourage du patient au sang et aux fluides corporels pendant la durée du traitement par IMLYGIC et jusqu'à 30 jours après la dernière administration d'IMLYGIC. Les activités suivantes doivent être évitées :
 - Rapport sexuel sans préservatif en latex
 - S'embrasser si un des deux partenaires a une lésion ouverte dans la bouche
 - Utiliser les mêmes couverts, vaisselles et récipients servant à boire
 - Utiliser les mêmes aiguilles médicales, lames de rasoir et brosses à dents;
 - Elimination et décontamination adéquates des déchets, suivant les recommandations pour l'élimination des déchets biologiques dangereux.
 - Information sur l'utilisation d'IMLYGIC pendant la grossesse.
 - Instructions concernant la gestion des événements indésirables éventuels incluant la mention du numéro de lot lors de la déclaration des effets indésirables.
- **La carte d'alerte du patient** devra contenir les messages clés suivants :
 - Un message avertissant le professionnel de santé traitant le patient à tout moment, y compris en situation d'urgence, que le patient est traité par IMLYGIC
 - Coordonnées du prescripteur d'IMLYGIC
 - Détails concernant la date de début de traitement par IMLYGIC, le numéro de lot, la date d'administration, le fabricant du produit et le titulaire
 - Information sur les lésions herpétiques
 - Le dossier d'information destiné au patient devra contenir:
 - La notice d'information destinée aux patients
 - Un guide patient/soignant et les personnes de l'entourage
 - **Le guide Patient/soignant et leur entourage** devra contenir les messages clés suivants :
 - Une description des risques importants associés à l'utilisation d'IMLYGIC ;
 - Instructions sur le comportement à avoir après l'administration, sur la façon et la fréquence à laquelle le pansement doit être changé et qui ne doit pas effectuer ce changement.
 - Informations sur les signes et les symptômes du risque d'infections herpétiques ;
 - Informations sur l'utilisation d'IMLYGIC pendant la grossesse ;
 - Recommandations concernant le transfert accidentel d'IMLYGIC des patients vers des personnes de leur entourage ou des professionnels de santé :
 - Instructions pour minimiser le risque d'exposition des personnes de l'entourage du patient au sang et aux fluides corporels pendant la durée du traitement par IMLYGIC et jusqu'à 30 jours après la dernière administration d'IMLYGIC. Les activités suivantes doivent être évitées :
 - Rapport sexuel sans préservatif en latex
 - S'embrasser si un des deux partenaires a une lésion ouverte dans la bouche
 - Utiliser les mêmes couverts, vaisselles et récipients servant à boire
 - Utiliser les mêmes aiguilles médicales, lames de rasoir et brosses à dents;
 - Elimination et décontamination adéquates des déchets, suivant les recommandations pour l'élimination des déchets biologiques dangereux.
 - Instructions sur le comportement à avoir après un transfert accidentel.

Le programme de distribution contrôlé a pour objectif de gérer la chaîne d'approvisionnement du produit pour assurer le respect des exigences de stockage frigorifique et contrôler la distribution d'IMLYGIC aux centres qualifiés et jusqu'aux patients.

Le titulaire de l'AMM assurera dans chaque Etat membre où IMLYGIC est commercialisé, un système de contrôle de la distribution d'IMLYGIC supérieur par rapport au niveau de contrôle assuré

par les mesures de minimisation du risque de routine. Les exigences suivantes doivent être remplies avant que le produit ne soit dispensé :

- Des professionnels de santé expérimentés et formés de façon adéquate afin de minimiser le risque de survenue d'effets indésirables spécifiques dus au médicament chez le patient, les professionnels de santé et l'entourage du patient ;
 - Des professionnels de santé et du personnel de soutien formés concernant le stockage sécurisé et approprié d'IMLYGIC, sa manipulation, son administration et le suivi clinique des patients traités par IMLYGIC ;
 - Fournir les informations de sécurité spécifiques aux patients et communiquer aux patients l'importance de partager ces informations avec leur famille et leurs soignants ;
 - Des professionnels de santé formés pour enregistrer, pour chaque injection, les informations concernant le numéro de lot dans le dossier du patient et sur la carte d'alerte du patient et fournir le numéro de lot lors de la déclaration d'effets indésirables.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'AMM réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

| Descriptions | Echéance |
|--|------------------|
| Soumettre les résultats préliminaires de l'étude 20110266 (étude de phase 2, multicentrique, randomisée, en ouvert évaluant l'efficacité et la sécurité du talimogene laherparepvec administré en néoadjuvant plus chirurgie <i>versus</i> chirurgie seule dans le mélanome résecable de stade IIIB à IVM1a) | 31 décembre 2019 |
| Fournir les résultats préliminaires d'efficacité de la phase III de l'étude 20110265 (étude multicentrique évaluant l'association de talimogene laherparepvec avec pembrolizumab) | 30 juin 2019 |

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Imlygic 10⁶ unités formant plage (UFP)/mL solution injectable
talimogene laherparepvec

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

Chaque flacon contient 1 mL de 1 x 10⁶ (1 million) unités formant plage (UFP) de talimogene laherparepvec.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, chlorure de sodium, myo-inositol, sorbitol (E420), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intralésionnelle.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter congelé (entre -90 °C et -70 °C).

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.
Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément aux directives institutionnelles locales s'appliquant aux organismes génétiquement modifiés ou aux déchets biologiques.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Pays-Bas

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

EU/1/15/1064/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Imlygic 10⁶ UFP/mL solution injectable
talimogene laherparepvec
Voie intralésionnelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imlygic 10⁸ unités formant plage (UFP)/mL solution injectable
talimogene laherparepvec

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

Chaque flacon contient 1 mL de 1 x 10⁸ (100 millions) unités formant plage (UFP) de talimogene laherparepvec.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, chlorure de sodium, myo-inositol, sorbitol (E420), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intralésionnelle.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter congelé (entre -90 °C et -70 °C).

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.
Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément aux directives institutionnelles locales s'appliquant aux organismes génétiquement modifiés ou aux déchets biologiques.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Pays-Bas

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

EU/1/15/1064/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Imlygic 10⁸ UFP/mL solution injectable
talimogene laherparepvec
Voie intralésionnelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Imlygic 10⁶ unités formant plaque (UFP)/mL solution injectable **Imlygic 10⁸ unités formant plaque (UFP)/mL solution injectable** talimogene laherparepvec

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

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

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

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Imlygic et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant et pendant le traitement par Imlygic
3. Comment Imlygic est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment Imlygic est-il conservé
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Imlygic et dans quel cas est-il utilisé

Imlygic est utilisé pour traiter les patients adultes présentant un type de cancer cutané appelé mélanome, qui s'est étendu dans la peau ou les ganglions lymphatiques, lorsque la chirurgie n'est pas envisageable.

La substance active d'Imlygic est le talimogene laherparepvec. C'est une forme atténuée du virus *Herpes simplex* de type 1 (HSV-1), qui est couramment appelé virus de l'herpès. Pour produire Imlygic à partir du HSV-1, le virus a été modifié de façon à ce qu'il se multiplie plus efficacement dans les cellules tumorales que dans les cellules saines. Cela entraîne la destruction des cellules tumorales infectées. Imlygic agit aussi en aidant votre système immunitaire à reconnaître et détruire les tumeurs dans tout votre corps.

2. Quelles sont les informations à connaître avant et pendant le traitement par Imlygic

Vous ne recevrez jamais Imlygic :

- si vous êtes allergique au talimogene laherparepvec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si votre professionnel de santé vous a dit que votre système immunitaire est fortement affaibli.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre professionnel de santé avant de recevoir Imlygic.

Patients ayant un système immunitaire affaibli

Une infection herpétique engageant le pronostic vital peut survenir chez les patients dont le système immunitaire est affaibli. Informez votre professionnel de santé si vous avez ou avez eu dans le passé un système immunitaire affaibli, si vous présentez une infection par le VIH/SIDA, un cancer du sang ou de la moelle osseuse ou si vous prenez des corticoïdes ou d'autres médicaments qui diminuent la fonction du système immunitaire.

Propagation accidentelle d'Imlygic à vous-même et transmission à d'autres personnes

Imlygic peut se propager à d'autres parties de votre corps ou être transmis à d'autres personnes par contact direct avec vos fluides corporels ou avec les sites d'injection.

Vous devez faire ce qui suit pour éviter la propagation d'Imlygic à d'autres régions de votre corps ou sa transmission aux personnes de votre entourage (les personnes de votre entourage sont les membres de votre famille, vos soignants, vos partenaires sexuels ou la personne avec laquelle vous partagez un lit) :

- Évitez tout contact direct entre les sites d'injection ou vos fluides corporels (par exemple sang et urine) et les personnes de votre entourage (par exemple, utilisez des préservatifs en latex lors des contacts sexuels, évitez d'embrasser un proche si l'un de vous a une lésion ouverte dans la bouche) pendant le traitement par Imlygic et jusqu'à 30 jours après votre dernière dose.
- Évitez de toucher ou de gratter les sites d'injection.
- Tenez les sites d'injection couverts avec des pansements étanches à l'air et à l'eau en permanence. Appliquez le pansement comme vous l'a montré votre professionnel de santé. Si le pansement se relâche ou se détache, remplacez-le immédiatement par un pansement propre.
- Placez tous les pansements et les matériels de nettoyage usagés dans un sac en plastique hermétiquement fermé et jetez-le avec vos ordures ménagères.

Vous devez dire aux personnes de votre entourage :

- d'éviter tout contact direct avec vos fluides corporels ou avec les sites d'injection ;
- de porter des gants pour changer votre pansement.

Si des personnes de votre entourage sont exposées accidentellement à Imlygic, elles doivent nettoyer la zone de leur corps affectée avec du savon et de l'eau et/ou avec un désinfectant. En cas d'apparition de signes ou symptômes d'infection herpétique, vous devez leur dire de contacter leur professionnel de santé. Si des lésions herpétiques (cloques ou plaies) sont suspectées, les patients ou les personnes de l'entourage ont la possibilité de demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'effectuer des tests complémentaires afin de permettre une meilleure caractérisation de l'infection. Veuillez en discuter avec votre professionnel de santé.

Personnes de l'entourage qui sont enceintes ou dont le système immunitaire est affaibli et nouveau-nés

Assurez-vous que les personnes de votre entourage qui sont enceintes ou dont le système immunitaire est affaibli ne touchent pas les sites d'injection, les pansements et matériels de nettoyage usagés. Tenez les pansements et matériels de nettoyage usagés éloignés des nouveau-nés.

Infection herpétique

Des boutons de fièvre (herpès labial) ou une infection herpétique plus grave peuvent survenir pendant ou après le traitement par Imlygic. Les signes et symptômes liés au traitement par Imlygic peuvent être les mêmes que ceux des infections herpétiques et incluent : douleur, brûlure ou picotements dans un bouton près de la bouche ou sur les organes génitaux, ou sur les doigts ou les oreilles, douleur oculaire, sensibilité à la lumière, écoulement oculaire ou vision floue, faiblesse dans les bras et les jambes, envie de dormir intense (sommolence), et confusion mentale. Si vous présentez ces signes, vous devez respecter les pratiques d'hygiène habituelles pour éviter la transmission du virus à d'autres personnes. Si des lésions herpétiques (cloques ou plaies) sont suspectées, les patients ou les personnes de l'entourage ont la possibilité de demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

d'effectuer des tests complémentaires afin de permettre une meilleure caractérisation de l'infection. Veuillez en discuter avec votre professionnel de santé.

Infection et retard de cicatrisation au site d'injection d'Imlygic

Imlygic peut provoquer une infection au site d'injection. Les signes et symptômes d'infection sont : douleur, rougeur, chaleur, gonflement, écoulement ou plaie (ulcération), fièvre et frissons. La cicatrisation du site d'injection peut être plus longue qu'une cicatrisation normale. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, parlez-en à votre professionnel de santé.

Réactions auto-immunes

Imlygic peut provoquer des réactions auto-immunes (réaction excessive de votre système immunitaire). Certains patients traités par Imlygic ont développé une inflammation des reins (glomérulonéphrite), un rétrécissement ou une obstruction des vaisseaux sanguins (vascularite), un gonflement des poumons (pneumopathie inflammatoire), une aggravation de la desquamation (psoriasis) et des zones de peau non pigmentées (vitiligo). Si vous avez des antécédents de maladie auto-immune, informez votre professionnel de santé.

Plasmocytome

Imlygic peut provoquer l'accumulation de globules blancs cancéreux (plasmocytome) au niveau du site d'injection ou à proximité. Si vous avez des antécédents de cancer du sang, y compris de myélome multiple, informez votre professionnel de santé.

Difficultés respiratoires

Si vous avez une tumeur dans le cou, votre professionnel de santé pourra vous avertir que vous pourriez présenter une compression des voies respiratoires pendant le traitement par Imlygic.

Patients n'ayant pas d'antécédents d'infection herpétique

Si vous n'avez jamais eu d'infection herpétique dans le passé, vous pouvez être susceptible de développer une fièvre, des frissons et un syndrome pseudo-grippal pendant la période des six premières séances de traitement par Imlygic.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Imlygic chez les enfants et adolescents n'est pas recommandée car les effets du médicament chez les patients âgés de moins de 18 ans ne sont pas connus.

Autres médicaments et Imlygic

Informez votre professionnel de santé si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments tels que l'aciclovir utilisés pour traiter ou prévenir les infections herpétiques. L'aciclovir et les autres traitements antiviraux peuvent diminuer les effets d'Imlygic.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre professionnel de santé si :

- vous pensez être enceinte ;
- ou vous planifiez une grossesse.

Votre professionnel de santé déterminera si Imlygic vous convient.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, demandez conseil à votre professionnel de santé avant de recevoir ce médicament. Imlygic peut avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître.

Les femmes en âge de procréer (susceptibles d'être enceintes) doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement par Imlygic. Demandez à votre professionnel de santé quelles sont les méthodes contraceptives appropriées.

On ne sait pas si Imlygic est excrété dans le lait maternel. Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, il est important de le dire à votre professionnel de santé. Il vous aidera alors à décider si vous devez interrompre l'allaitement ou interrompre le traitement par Imlygic, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement par Imlygic pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pourriez présenter des symptômes tels que des vertiges ou un état confusionnel pendant le traitement par Imlygic. Cela peut diminuer votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Soyez prudent(e) lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines jusqu'à ce que vous soyez certain(e) qu'Imlygic ne provoque pas ces effets sur vous.

Imlygic contient du sodium et du sorbitol

Chaque dose de 4 mL de ce médicament contient environ 30 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table). Cela équivaut à 1,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximum en sodium recommandé pour l'adulte.

Chaque dose de 4 mL de ce médicament contient 80 mg de sorbitol.

3. Comment Imlygic est-il administré

Imlygic est administré à l'hôpital sous la surveillance d'un professionnel de santé. La dose initiale recommandée est au maximum d'un volume de 4 mL d'Imlygic à une concentration de 10^6 (1 million) UFP/mL. Les doses suivantes seront d'un volume maximum de 4 mL d'Imlygic à une concentration de 10^8 (100 millions) UFP/mL.

Votre professionnel de santé injectera Imlygic directement dans votre ou vos tumeur(s) à l'aide d'une seringue et d'une aiguille. Votre deuxième injection sera administrée trois semaines après la première. Après cela, vous recevrez les injections toutes les deux semaines aussi longtemps qu'une ou des tumeur(s) sont présentes.

Votre professionnel de santé déterminera quelles sont les tumeurs à injecter et pourra ne pas injecter toutes les tumeurs. La taille de votre ou de vos tumeur(s) existante(s) pourra augmenter et de nouvelles tumeurs pourraient apparaître pendant le traitement par Imlygic.

Vous pouvez prévoir d'être traité(e) par Imlygic pendant au moins 6 mois ou plus longtemps.

En cas d'omission d'une dose d'Imlygic

Il est important de venir à tous vos rendez-vous pour recevoir Imlygic. Si vous manquez un rendez-vous, demandez à votre professionnel de santé quand votre prochaine dose doit être programmée.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Une infection causée par des bactéries (cellulite) au site d'injection a été observée fréquemment chez des patients recevant Imlygic. Le fait de tenir les plaies propres et pansées peut aider à prévenir ce type d'infections.

Très fréquemment, des syndromes pseudo-grippaux, une fièvre et des frissons ont été observés chez des patients traités par Imlygic. Ces symptômes disparaissent généralement dans les 72 heures suivant le traitement.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients recevant Imlygic :

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

- gonflement des tissus (œdème périphérique)
- maux de tête
- toux
- vomissement, diarrhée, constipation, nausée
- douleur musculaire (myalgie), articulations douloureuses et tuméfiées (arthralgies), douleur dans les membres
- syndrome grippal, fièvre (pyrexie), frissons, fatigue, douleur
- douleur, rougeur, saignement, gonflement, inflammation, sécrétion, écoulement et chaleur au site d'injection

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

- infection causée par des bactéries (cellulite), boutons de fièvre (herpès labial)
- douleur tumorale, infection de la tumeur
- taux faible de globules rouges (anémie)
- effets indésirables d'origine immunologique tels que rétrécissement ou obstruction d'un vaisseau sanguin (vascularite), inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire), aggravation de la desquamation de la peau (aggravation du psoriasis), et inflammation des reins (glomérulonéphrite)
- déshydratation
- confusion, anxiété, dépression, vertiges, difficultés pour dormir (insomnie)
- douleur dans l'oreille, la gorge, l'abdomen, l'aîne, le dos et les aisselles
- battements de cœur rapides au repos (tachycardie)
- caillot de sang dans une veine profonde (thrombose veineuse profonde), pression artérielle élevée (hypertension), rougeur du visage (bouffées de chaleur)
- essoufflement (dyspnée), infection des voies respiratoires supérieures
- gêne abdominale
- zones de peau non pigmentées (vitiligo), éruption cutanée, inflammation cutanée (dermatite)
- sensation générale de malaise
- perte de poids
- complication de plaie, sécrétion, ecchymose (contusion), douleur après l'injection

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- infection au site d'incision
- accumulation de globules blancs cancéreux (plasmocytome) au niveau du site d'injection ou à proximité
- infection oculaire causée par l'herpès (kératite herpétique)
- compression des voies respiratoires (trouble obstructif des voies respiratoires)
- réaction allergique (hypersensibilité)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre professionnel de santé. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez

également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment Imlygic est-il conservé

Imlygic sera conservé par les professionnels de santé dans votre hôpital.

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

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

À conserver et transporter congelé (entre -90 °C et -70 °C).

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Imlygic

- La substance active est le talimogène laherparepvec.
Chaque flacon contient un volume extractible de 1 mL de solution à une concentration nominale de 1×10^6 (1 million) unités formant plaque (UFP)/mL ou de 1×10^8 (100 millions) unités formant plaque (UFP)/mL.
- Les autres composants sont : phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, chlorure de sodium, myo-inositol, sorbitol (E420), eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

Qu'est-ce qu'Imlygic et contenu de l'emballage extérieur

Imlygic est un liquide limpide à semi-transparent (10⁶ UFP/mL) ou semi-transparent à opaque (10⁸ UFP/mL). Il est présenté sous forme de 1 mL de solution sans conservateur en flacon à usage unique (résine plastique en polymère cyclo-oléfinique) muni d'un bouchon (élastomère chlorobutyle) et bague (aluminium) avec capuchon flip-off (polypropylène).

Le capuchon du flacon a un code couleur : celui du 10⁶ UFP/mL est vert clair et celui du 10⁸ UFP/mL est bleu roi.

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Pays-Bas

Fabricant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.

Autres sources d'informations

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

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

Décongélation des flacons d'Imlygic

- Avant utilisation, décongeler les flacons d'Imlygic à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) jusqu'à ce le contenu soit liquide (environ 30 minutes). Remuer doucement. NE PAS agiter.
- Les flacons doivent être décongelés et conservés dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière jusqu'à l'administration.

Après décongélation

- Après décongélation, administrer Imlygic dès que possible.
- Imlygic décongelé est stable lorsqu'il est conservé à des températures allant de 2 °C à 25 °C à l'abri de la lumière dans son flacon d'origine, dans une seringue, ou dans le flacon d'origine puis dans une seringue. Ne pas dépasser les durées de conservation indiquées dans les tableaux 1 et 2.
- Si Imlygic décongelé est conservé dans le flacon d'origine puis dans une seringue :
 - le même intervalle de température doit être maintenu pendant toute la durée de conservation jusqu'à l'administration.
 - la durée de conservation dans la seringue à température ambiante jusqu'à 25 °C ne doit pas dépasser 2 heures pour la solution 10⁶ (1 million) UFP/mL et 4 heures pour la solution 10⁸ (100 millions) UFP/mL (voir tableau 1).
 - La durée maximale cumulée de conservation (la durée de conservation dans le flacon puis dans la seringue) ne peut pas dépasser les durées indiquées dans le tableau 2.
- Imlygic ne doit pas être recongelé une fois décongelé. Jeter tout Imlygic décongelé dans le flacon ou dans la seringue conservé plus longtemps que les durées indiquées ci-dessous.

Tableau 1. Durée maximale de conservation pour Imlygic décongelé dans la seringue

| | 10⁶ (1 million) UFP/mL | 10⁸ (100 millions) UFP/mL |
|----------------------|--|---|
| 2 °C à 8 °C | 8 heures | 8 heures |
| Jusqu'à 25 °C | 2 heures | 4 heures |

Tableau 2. Durée maximale cumulée de conservation (durée de conservation dans le flacon puis dans la seringue) pour Imlygic décongelé

| | 10⁶ (1 million) UFP/mL | 10⁸ (100 millions) UFP/mL |
|----------------------|--|---|
| 2 °C à 8 °C | 24 heures | 1 semaine (7 jours) |
| Jusqu'à 25 °C | 12 heures | 24 heures |

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés. Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément aux directives institutionnelles locales pour les organismes génétiquement modifiés ou les déchets biologiques, comme approprié.