

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

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ cellules/mL, dispersion injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Ebvallo (tabelecleucel) est une immunothérapie allogénique à lymphocytes T spécifiques du virus d'Epstein-Barr (EBV) qui cible et élimine les cellules infectées par l'EBV selon la restriction de l'antigène leucocytaire humain (HLA). Le tabelecleucel est produit à partir de lymphocytes T prélevés sur des donneurs humains. Chaque lot d'Ebvallo est soumis à des tests de spécificité de la lyse des cellules cibles EBV⁺, de lyse par les lymphocytes T spécifique à la restriction HLA et de vérification de la faible réactivité allogénique. Un lot d'Ebvallo est sélectionné pour chaque patient dans l'inventaire du produit existant sur la base d'une restriction HLA appropriée.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque flacon contient un volume injectable de 1 mL d'Ebvallo à une concentration de $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ lymphocytes T viables/mL, en dispersion injectable. Les données quantitatives concernant la concentration réelle, le profil HLA et le calcul de la dose du patient sont fournies dans la Fiche d'information du lot (FIL) incluse avec le conteneur utilisé pour transporter le médicament.

Le nombre total de flacons par conditionnement (entre 1 et 6 flacons) correspond aux besoins posologiques de chaque patient, en fonction de son poids corporel (voir rubriques 4.2 et 6.5).

Excipient(s) à effet notoire :

Ce médicament contient 100 mg de diméthylsulfoxyde (DMSO) par mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable.

Dispersion cellulaire translucide, incolore à légèrement jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ebvallo est indiqué en monothérapie dans le traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV⁺) qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ebvallo doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux, dans un environnement disposant des moyens adaptés pour la prise en charge des effets indésirables, y compris ceux nécessitant des mesures d'urgence.

Posologie

Le traitement consiste en l'injection de plusieurs doses contenant une dispersion de lymphocytes T viables dans un ou plusieurs flacons.

La dose recommandée d'Ebvallo est de 2×10^6 lymphocytes T viables par kg de poids corporel du patient.

Calculs de la dose

Poids du patient (kg) \times dose cible (2×10^6 lymphocytes T viables/kg) = nombre de lymphocytes T viables devant être administrés

Nombre de lymphocytes T viables devant être administrés \div concentration réelle (lymphocytes T viables/mL)* = volume de dispersion des cellules décongelées requis (mL)**

*Consulter la Fiche d'information du lot (FIL) jointe et l'emballage du médicament pour obtenir des informations sur la concentration réelle de cellules par flacon.

**Le volume de dispersion des cellules décongelées doit être dilué (voir rubrique 6.6).

Remarque : La concentration en lymphocytes T viables indiquée sur la Fiche d'information du lot et sur l'emballage est la concentration réelle de chaque flacon. Elle peut être différente de la concentration nominale indiquée sur l'étiquette du flacon, qui ne doit pas être utilisée pour les calculs de préparation de la dose. Chaque flacon contient 1 mL de volume injectable.

Le médicament est administré sur plusieurs cycles de 35 jours, durant lesquels les patients reçoivent Ebvallo les jours 1, 8 et 15, suivi d'une période d'observation jusqu'au jour 35. La réponse est évaluée aux alentours du jour 28.

Le nombre de cycles du médicament à administrer au patient est déterminé par la réponse au traitement, tel que décrit dans le tableau 1. En cas d'absence de réponse partielle ou complète, les patients peuvent passer à un lot d'Ebvallo avec une restriction HLA différente (jusqu'à 4 restrictions différentes) sélectionnée dans l'inventaire du médicament existant.

Tableau 1 : Algorithme de traitement

Réponse observée ^a	Mesure à prendre
Réponse complète (RC)	Administrer un autre cycle d'Ebvallo avec la même restriction HLA. Si le patient obtient 2 RC consécutives (réponse maximale), aucun autre traitement avec Ebvallo ne peut être administré.
Réponse partielle (RP)	Administrer un autre cycle d'Ebvallo avec la même restriction HLA. Si le patient obtient 3 RP consécutives (réponse maximale), aucun autre traitement avec Ebvallo ne peut être administré.
Maladie stable (MS)	Administrer un autre cycle d'Ebvallo avec la même restriction HLA. Si le cycle suivant conduit aussi à une MS, administrer Ebvallo avec une restriction HLA différente.
Maladie en progression (MP)	Administrer un autre cycle d'Ebvallo avec une restriction HLA différente.
Réponse indéterminée (RI)	Administrer un autre cycle d'Ebvallo avec la même restriction HLA. Si le cycle suivant conduit aussi à une RI, administrer Ebvallo avec une restriction HLA différente.

^a Une réponse complète à la fin d'un cycle suivie d'une réponse partielle ou d'une autre réponse lors d'un quelconque cycle suivant est considérée comme une progression de la maladie.

Surveillance

Il est recommandé de surveiller les signes vitaux juste avant chaque injection d'Ebvallo, dans les 10 minutes qui suivent la fin de l'injection et 1 heure après le début de l'injection (voir rubrique 4.4).

Dose omise

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée le plus rapidement possible.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.1). Ebvallo doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique et rénale

Aucun ajustement de la dose n'est requis pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La posologie et le mode d'administration chez les enfants âgés de plus de 2 ans sont les mêmes que pour les patients adultes.

La sécurité et l'efficacité d'Ebvallo chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ebvallo doit être administré exclusivement par voie intraveineuse.

Administration

- Administrez Ebvallo en dose unique par voie intraveineuse après dilution.
- Raccorder la seringue du produit fini après décongélation et dilution, au cathéter intraveineux du patient et l'injecter sur une durée de 5 à 10 minutes.
- Lorsque la totalité de la seringue d'Ebvallo a été injectée, rincer la tubulure intraveineuse avec ≥ 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL).

Pour des instructions détaillées sur la préparation, l'exposition accidentelle au médicament et son élimination, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Les exigences en matière de traçabilité des médicaments de thérapie innovante à base de cellules doivent s'appliquer. Afin d'assurer la traçabilité, le nom et le numéro de lot du médicament administré ainsi que le nom du patient traité doivent être conservés pendant une période de 30 ans après la date de péremption du médicament.

Réaction de poussée tumorale (RPT)

Des cas de RPT sont survenus avec l'utilisation d'Ebvallo, généralement dans les premiers jours après l'administration du traitement. Une RPT se présente comme une réaction inflammatoire aiguë au niveau des sites tumoraux et peut inclure une augmentation subite et douloureuse de la taille de la

tumeur ou une hypertrophie des ganglions lymphatiques impliqués dans la maladie. Une RPT peut imiter la progression de la maladie.

Les patients dont la masse tumorale est importante avant le traitement présentent un risque de RPT sévère. Selon la localisation de la tumeur ou de l'atteinte ganglionnaire, des complications (par exemple, une détresse respiratoire ou des troubles cognitifs) peuvent survenir en lien à l'effet de masse, y compris la compression/l'obstruction des structures anatomiques adjacentes. Des analgésiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ou une radiothérapie ciblée peuvent être envisagés avant l'administration d'Ebvallo pour les patients dont la localisation de la tumeur pourrait conduire à des complications. Les patients traités par Ebvallo doivent être étroitement surveillés afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de RPT, en particulier pendant le premier cycle.

Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

Des cas de GvHD ont été signalés après un traitement avec Ebvallo. Ils pourraient être liés à la diminution ou à l'interruption des traitements immunsupresseurs pour le traitement de la LPT plutôt qu'à une action directe d'Ebvallo. Le bénéfice du traitement par Ebvallo par rapport au risque d'une GvHD doit être évalué. Les patients traités par Ebvallo doivent être surveillés afin de déceler d'éventuels signes et symptômes d'une GvHD, tels qu'un rash cutané, des taux sanguins anormaux d'enzymes hépatiques, un ictere, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des selles sanguinolentes.

Rejet d'une transplantation d'organe solide

Des cas de rejet d'organe solide greffé ont été signalés après le traitement avec Ebvallo. Le traitement par Ebvallo peut augmenter le risque de rejet chez les receveurs d'une transplantation d'organe solide. Ils pourraient être liés à la diminution ou à l'interruption des traitements immunsupresseurs pour le traitement de la LPT plutôt qu'à une action directe d'Ebvallo. Le bénéfice du traitement par Ebvallo par rapport au risque de rejet de la transplantation d'organe solide chez ces patients doit être considéré avant d'initier le traitement. Les patients doivent être surveillés afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de rejet de la transplantation d'organe solide.

Rejet de greffe de cellules souches hématopoïétiques

Il existe un risque potentiel de rejet de greffe de cellules souches hématopoïétiques lié aux réactions immunitaires humorales ou à médiation cellulaire. Aucun événement de rejet de greffe de cellules souches hématopoïétiques n'a été rapporté dans les études cliniques. Les patients doivent être surveillés afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de rejet de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Des cas de SRC ont été rapportés après un traitement par Ebvallo. Les patients traités par Ebvallo doivent être surveillés afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de SRC tels qu'une fièvre, des frissons, une hypotension et une hypoxie. Le diagnostic de SRC nécessite d'exclure les autres causes de réponse inflammatoire systémique, parmi lesquelles une infection. Le SRC doit être pris en charge selon l'avis du médecin, en fonction du tableau clinique du patient.

Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS)

Des cas d'ICANS ont été rapportés après un traitement par Ebvallo. Les patients traités par Ebvallo doivent être surveillés afin de déceler d'éventuels signes et symptômes d'ICANS tels qu'une diminution du niveau de conscience, une confusion, des convulsions et un œdème cérébral. Le diagnostic d'ICANS nécessite d'exclure les autres causes alternatives.

Réactions liées à la perfusion

Après l'injection d'Ebvallo, des cas de réactions liées à la perfusion telles que de la fièvre et des douleurs thoraciques non cardiaques ont été rapportés. Les patients traités par Ebvallo doivent être surveillés pendant au moins une heure après le traitement afin de déceler d'éventuels signes et symptômes d'une réaction liée à la perfusion.

Réactions d'hypersensibilité

De graves réactions d'hypersensibilité, telles qu'une anaphylaxie, peuvent survenir du fait du diméthylsulfoxyde (DMSO) présent dans la composition d'Ebvallo.

Transmission d'agents infectieux

Ebvallo est obtenu à partir de cellules sanguines de donneurs humains. Les donneurs sont sélectionnés et soumis à des tests de dépistage des agents et maladies transmissibles concernées, dont le VHB, le VHC et le VIH, dont les résultats doivent être négatifs. Malgré les tests de stérilité, de dépistage de mycoplasmes et d'agents fortuits réalisés sur les lots de tablecleucel, il demeure un risque de transmission d'agents infectieux.

Certains lots de tablecleucel sont fabriqués à partir de donneurs qui sont positifs au cytomégalovirus (CMV). Tous les lots sont testés afin de s'assurer qu'aucun agent fortuit, tel que le CMV, n'est détecté. Au cours du développement clinique, des lots de tablecleucel issus de donneurs positifs au CMV ont été administrés à des patients séronégatifs au CMV lorsqu'aucun lot approprié issu d'un donneur séronégatif au CMV n'était disponible. Dans cette sous-population, aucune séroconversion n'a été observée.

Les professionnels de santé qui administrent Ebvallo doivent, dès lors, surveiller les patients afin de déceler d'éventuels signes et symptômes d'infections après le traitement et les traiter de manière appropriée, si nécessaire.

Don de sang, d'organes, de tissus et de cellules

Les patients traités par Ebvallo ne doivent pas effectuer de dons de sang, d'organes, de tissus, ni de cellules en vue d'une transplantation.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Sujets âgés

Les données disponibles concernant l'utilisation du tablecleucel chez les personnes âgées sont limitées. Sur la base de celles-ci, les personnes âgées (≥ 65 ans) peuvent présenter un risque accru d'événements indésirables graves entraînant une hospitalisation, prolongée ou non, des affections psychiatriques, des affections vasculaires et des infections ou infestations. Ebvallo doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés.

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

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Ebvallo.

Traitements immunosuppresseurs et cytotoxiques

Certains médicaments concomitants ou administrés récemment tels qu'une chimiothérapie (systémique ou intrathécale), les traitements à base d'anticorps anti-lymphocytes T, la photophérèse

extracorporelle ou le brentuximab védotine sont susceptibles d'avoir un impact sur l'efficacité d'Ebvallo. Ebvallo ne doit être administré qu'après une période de sevrage thérapeutique adéquate de ces produits.

Pour les patients recevant une corticothérapie au long court, la dose de ces médicaments doit être réduite à des niveaux cliniquement sûrs et appropriés ; la dose recommandée doit être inférieure ou égale à 1 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent. Ebvallo n'a pas été évalué chez les patients recevant des doses de corticoïdes supérieures à 1 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent.

Dans les études cliniques, les patients ont reçu de la ciclosporine, du tacrolimus, du sirolimus et d'autres traitements immunosuppresseurs à la dose la plus faible considérée comme cliniquement sûre et appropriée.

Anticorps ciblant les CD20

Les données de caractérisation *in vitro* ayant démontré l'absence d'expression du CD20 sur le tabelecleucel, il n'est pas attendu que les traitements par anticorps anti-CD20 affectent l'activité du tabelecleucel.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du tabelecleucel chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement chez l'animal n'a été conduite avec le tabelecleucel. On ne sait pas si le tabelecleucel peut être transmis au fœtus ou peut avoir des effets nocifs sur le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Ebvallo n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes enceintes traitées par Ebvallo doivent être informées des risques potentiels pour le fœtus.

Il n'existe pas de données d'exposition suffisantes pour émettre une recommandation concernant la durée de la contraception après le traitement par Ebvallo.

Allaitement

L'excrétion de tabelecleucel dans le lait maternel n'est pas connue. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Les femmes qui allaitent doivent être informées des risques potentiels pour l'enfant allaité. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec tabelecleucel, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par tabelecleucel pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets possibles de tabelecleucel sur la fertilité.

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

Ebvallo a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Chez certains patients, des étourdissements et de la fatigue ont été rapportés après administration de tabelecleucel (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ont été la fièvre (31,1 %), la diarrhée (26,2 %), la fatigue (23,3 %), les nausées (18,4 %), l'anémie (16,5 %), la diminution de l'appétit (15,5 %), l'hyponatrémie

(15,5 %), les douleurs abdominales (14,6 %), la diminution des neutrophiles (14,6 %), la diminution des globules blancs (14,6 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (13,6 %), la constipation (12,6 %), une élévation de lalanine aminotransférase (11,7 %), une élévation de la phosphatase alcaline sanguine (11,7 %), l'hypoxie (11,7 %), la déshydratation (10,7 %), l'hypotension (10,7 %), la congestion nasale (10,7 %) et le rash (10,7 %). Les effets indésirables les plus graves ont été la RPT (1 %) et la maladie du greffon contre l'hôte (4,9 %).

Résumé tabulé des effets indésirables

La base de données de sécurité comprend les données de 340 patients (LPT EBV⁺ et autres maladies associées à l'EBV) ayant participé à des études cliniques, à des programmes d'accès précoce et à des demandes d'accès compassionnel. Les fréquences des effets indésirables ont été calculées chez 103 patients de l'étude ALLELE et de l'étude EBV-CTL-201, pour lesquels tous les événements (graves et non graves) ont été recueillis. Pour le reste du programme de développement clinique, seuls les événements graves ont été recueillis. Les effets indésirables rapportés pendant les études cliniques sont présentés dans le Tableau 2 ci-dessous. Ces effets indésirables sont répertoriés par classes de systèmes d'organes et classés par fréquence selon la classification MedDRA. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$).

Tableau 2 : Effets indésirables observés avec Ebvallo dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures Infection cutanée	Fréquent Fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Douleur tumorale Poussée tumorale	Fréquent Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie Neutropénie fébrile	Très fréquent Fréquent
Affections du système immunitaire	Maladie du greffon contre l'hôte ^a	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit Hyponatrémie Déshydratation Hypomagnésémie Hypokaliémie Hypocalcémie	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections psychiatriques	État confusionnel Délire Désorientation	Fréquent Fréquent Fréquent
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse Céphalée Diminution du niveau de conscience Somnolence Neuropathie périphérique sensitive	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent
Affections vasculaires	Hypotension Bouffée de chaleur Cyanose	Très fréquent Fréquent Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Hypoxie Congestion nasale Sibilances Pneumopathie inflammatoire Syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures Hémorragie pulmonaire	Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausée Douleur abdominale ^b Constipation Colite	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Fréquence
	Distension abdominale Flatulences Dyschésie	Fréquent Fréquent Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ^c Prurit Ulcère cutané Hypopigmentation cutanée	Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Faiblesse musculaire Arthralgie Dorsalgie Myalgie Arthrite Raideur articulaire Nécrose des tissus mous	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Fatigue Frizzons Douleur thoracique ^d Douleur Œdème localisé Altération générale de l'état de santé	Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Investigations	Diminution des neutrophiles Diminution des globules blancs Elévation de l'aspartate aminotransférase Elévation de l'alanine aminotransférase Elévation sanguine de la phosphatase alcaline Diminution des lymphocytes Elévation de la créatininémie Elévation sanguine de la lactate déshydrogénase Diminution de la numération plaquettaires Diminution du fibrinogène sanguin	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Œdème post-chirurgical	Fréquent

^a La maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) inclut la GvHD digestive, la GvHD hépatique et le rash maculopapuleux (GvHD cutanée).

^b La douleur abdominale inclut la douleur abdominale, la gêne abdominale et la douleur abdominale basse.

^c Le rash inclut le rash érythémateux, le rash maculopapuleux et le rash pustuleux.

^d La douleur thoracique inclut la douleur musculosquelettique thoracique et la douleur thoracique non cardiaque.

Description d'effets indésirables spécifiques

Réaction de poussée tumorale (RPT)

Une RPT est survenue chez 1 patient (1 %). L'événement était de grade 3 et s'est résolu. La RPT est apparue le jour de l'administration et a duré 60 jours.

Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

Des cas de GvHD ont été rapportés chez 5 patients traités (4,9 %). La GvHD était de grade 1 chez 2 patients (40 %), de grade 2 chez 1 patient (20 %), de grade 3 chez 1 patient (20 %) et de grade 4 chez 1 patient (20 %). Aucun cas de décès n'a été rapporté. La GvHD s'est résolue chez 4 patients (80 %). Le délai d'apparition médian de la GvHD a été de 42 jours (intervalle de 8 à 44 jours). La durée médiane a été de 35 jours (intervalle de 7 à 133 jours).

Immunogénicité

Il existe un risque d'immunogénicité avec Ebvallo. Il n'existe à l'heure actuelle aucune information concernant une potentielle immunogénicité d'Ebvallo ayant un impact sur la sécurité ou l'efficacité.

Population pédiatrique

Les données concernant les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans sont limitées (voir rubrique 5.1). Elles concernent 8 patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, 16 patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans et 17 patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant étaient similaires à ceux de l'adulte. Les effets indésirables comme l'élévation de lalanine aminotransférase, lélévation de l'aspartate aminotransférase et l'ostéomyélite ont été rapportés comme graves seulement chez les patients pédiatriques.

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

Il n'existe pas de données concernant un surdosage avec Ebvallo.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée, Code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

Ebvallo est une immunothérapie allogénique à lymphocytes T spécifiques de l'EBV qui cible et élimine les cellules infectées par l'EBV selon la restriction de l'antigène leucocytaire humain (HLA). Le mécanisme d'action d'Ebvallo est équivalent à celui des lymphocytes T circulants endogènes des donneurs dont est dérivé le médicament. Le récepteur des lymphocytes T de chaque population clonale d'Ebvallo reconnaît un peptide de l'EBV formant un complexe avec une molécule HLA spécifique située à la surface des cellules cibles (l'allèle HLA restrictif) et permet au médicament d'exercer son activité cytotoxique contre les cellules infectées par l'EBV.

Effets pharmacodynamiques

Dans de multiples études cliniques, les taux de cytokine systémique, c'est-à-dire d'IL-1 β , d'IL-2, d'IL-6 et de TNF α n'ont pas varié significativement par rapport à l'inclusion, après l'administration d'Ebvallo.

Efficacité et sécurité cliniques

ALLEL est une étude en cours de phase III, multicentrique, en ouvert et à un seul bras, menée chez 43 patients adultes et pédiatriques atteints d'une LPT EBV $^+$ après une transplantation d'organe solide (TOS) ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) en échec du précédent traitement. Les patients ont été affectés à des cohortes prédéfinies en fonction du type de transplantation et de l'échec du précédent traitement pour la LPT EBV $^+$. La cohorte TOS (29 patients) comprenait des patients TOS qui n'avaient pas répondu au traitement par le rituximab en monothérapie (13 patients) et des patients TOS qui n'avaient pas répondu au traitement rituximab + chimiothérapie (TOS-R+C), 16 patients). La cohorte GCSH (14 patients) comprenait des patients GCSH qui n'avaient pas répondu

au rituximab. Les patients éligibles avaient reçu une GCSH ou une TOS (rein, foie, cœur, poumon, pancréas, intestin grêle ou multi-organes) préalable, un diagnostic de LPT EBV⁺ confirmé par biopsie et mesurable radiographiquement, et étaient en échec d'un traitement par le rituximab en monothérapie ou associé à une chimiothérapie concomitante ou séquentielle LPT. L'association chimiothérapeutique la plus fréquemment administrée était le cyclophosphamide, le chlorhydrate de doxorubicine, le sulfate de vincristine et la prednisone. Les patients ayant une maladie du greffon contre l'hôte (GVH) de grade ≥ 2 , une LPT active touchant le système nerveux central (SNC), un lymphome de Burkitt, un lymphome de Hodgkin classique ou tout type de lymphome à lymphocytes T ont été exclus de l'étude. Les patients ont reçu un traitement antiviral prophylactique standard pendant 30 jours après la dernière dose d'Ebvallo. Le tableau 3 résume les caractéristiques démographiques et celles à l'inclusion pour l'étude ALLELE des cohortes TOS-R+C et GCSH.

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques démographiques et celles à l'inclusion pour l'étude ALLELE des cohortes TOS-R+C et GCSH

	Ebvallo pour LPT EBV ⁺ post-TOS ^{a,b}	Ebvallo pour LPT EBV ⁺ post-GCSH ^a
	Après rituximab et chimiothérapie (N = 16)	Après rituximab (N = 14)
Âge		
Âge médian (min., max.)	39,2 (16,7 ; 81,5)	51,9 (3,2 ; 73,2)
Sexe masculin, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
Score ECOG (âge ≥ 16 ans)^c		
patients dans la tranche d'âge	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Données manquantes	1 (6,3)	0
Score de Lansky (âge < 16 ans)^c		
patients dans la tranche d'âge	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
LDH élevé (âge ≥ 16 ans), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
Index pronostique adapté à la LPT^d (âge ≥ 16 ans), n (%)		
Faible risque	1 (6,3)	1 (7,7)
Risque intermédiaire	6 (37,5)	6 (46,2)
Risque élevé	8 (50,0)	6 (46,2)
Inconnu	1 (6,3)	0
Morphologie/histologie de la LPT, n (%)		
LDGCB	10 (62,5)	10 (71,4)
Autre ^e	4 (25,0)	3 (21,4)
Lymphome plasmablastique	2 (12,5)	1 (7,1)
Maladie extranodale	13 (81,3)	9 (64,3)
Traitements antérieurs		
Nombre médian de traitements systémiques antérieurs (min., max.)	2,0 (1 ; 5)	1,0 (1 ; 4)
Rituximab en monothérapie, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Rituximab en monothérapie de première intention, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Protocole contenant une chimiothérapie ^f , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques ;

LDGCB = lymphome diffus à grandes cellules B ; LDH = lactate déshydrogénase ; LPT EBV⁺ = maladie lymphoproliférative post-transplantation positive au virus d'Epstein-Barr ; max. = maximum ; min. = minimum ; TOS = transplantation d'organe solide ; TOS-R+C = patients TOS qui n'ont pas répondu au traitement rituximab + chimiothérapie

^a Les patients ont reçu au moins une dose d'Ebvallo.

^b Les types de TOS comprenaient le rein, le cœur, le foie, le poumon, le pancréas, l'intestin ou plusieurs viscères.

^c Les pourcentages pour les scores ECOG et de Lansky étaient basés sur le nombre de patients dans la tranche d'âge correspondante.

^d Le risque de maladie pour les patients atteints d'une LPT a été évalué à l'inclusion à l'aide de l'index pronostique adapté à la LPT (basé sur l'âge, le score ECOG et le taux sérique de LDH).

^e Les morphologies qui n'étaient pas clairement un LDGCB ou un lymphome plasmablastique ont été classées en « Autre » et étaient cohérentes avec la LPT.

^f Les protocoles de chimiothérapie pouvaient avoir également été associés au rituximab ou à d'autres agents d'immunothérapie.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) évalué par adjudication indépendante de la réponse oncologique (AIRO), à l'aide des critères de classification de Lugano modifiées selon les critères de réponse du lymphome au traitement immunomodulateur (LYRIC). Le TRO a été obtenu après l'administration d'Ebvallo avec jusqu'à 2 restrictions HLA différentes (un changement de restriction). Pour chaque patient, Ebvallo a été sélectionné au sein d'une banque de produits préexistants sur la base d'une restriction HLA appropriée. Le plan de traitement consistait en l'administration d'Ebvallo par injection intraveineuse à la dose de 2×10^6 lymphocytes T viables/kg les jours 1, 8 et 15, suivie d'une période d'observation jusqu'au jour 35, au cours de laquelle la réponse a été évaluée aux alentours du jour 28. Le nombre de cycles d'Ebvallo administrés aux patients était déterminé par la réponse au traitement, comme indiqué dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2). Dix-sept (39,5 %) patients ont nécessité un traitement par un lot d'Ebvallo ayant une restriction HLA différente (changement de restriction). Sur ces 17 patients, 15 ont changé une fois de restriction, 2 ont changé 2 fois de restriction et 5 (29,4 %) patients ont obtenu une première réponse après le premier changement de restriction. Le tableau 4 résume les résultats d'efficacité des cohortes TOS-R+C et GCSH indiquées.

Tableau 4 : Résumé des résultats d'efficacité de l'étude ALLELE des cohortes TOS-R+C et GCSH

	Ebvallo pour LPT EBV ⁺ post-TOS ^a	Ebvallo pour LPT EBV ⁺ post-GCSH ^a
	Après rituximab et chimiothérapie (N = 16)	Après rituximab (N = 14)
Taux de réponse objective^{b, c}, n (%) IC à 95 %	9 (56,3) 29,9 ; 80,2	7 (50,0) 23,0 ; 77,0
Meilleure réponse globale^c, n (%)		
Réponse complète	5 (31,3)	6 (42,9)
Réponse partielle	4 (25,0)	1 (7,1)
Maladie stable	0	3 (21,4)
Maladie progressive	4 (25,0)	2 (14,3)
Non évaluable	3 (18,8)	2 (14,3)
Délai de réponse^c (première réponse complète ou partielle)		
Délai de réponse médian (min., max.), en mois	1,1 (0,7 ; 4,1)	1,0 (1,0 ; 4,7)
Durée de la réponse (DR)^c		
Suivi médian (min., max.) de la réponse, en mois	2,3 (0,8 ; 15,2)	15,9 (1,3 ; 23,3)
DR médiane, en mois (IC à 95 %)	15,2 (0,8 ; 15,2)	23,0 (15,9 ; NE)
Patients ayant une réponse durable (DR > 6 mois), n	4	6
Durée médiane de la réponse complète, en mois (IC à 95 %)	14,1 (6,8 ; NE)	23,0 (15,9 ; NE)

DR = durée de la réponse ; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques ; IC = intervalle de confiance ; KM = Kaplan-Meier ; max. = maximum ; min. = minimum ; NE = non estimable ; LPT EBV⁺ = maladie lymphoproliférative post-transplantation positive au virus d'Epstein-Barr ; TOS = transplantation d'organe solide ; TOS-R+C = patients TOS qui n'ont pas répondu au traitement rituximab + chimiothérapie

^a Les patients ont reçu au moins une dose d'Ebvallo.

^b Le taux de réponse objective était la proportion de patients ayant obtenu une réponse (complète ou partielle).

^c Réponse évaluée par adjudication indépendante oncologique de la réponse (AIRO).

Populations particulières

Personnes âgées

Sur la base des données limitées, aucune différence globale d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et ceux plus jeunes. Dix-sept patients étaient âgés entre 65 ans et moins de 75 ans, trois patients étaient âgés entre 75 ans et moins de 85 ans et aucun patient n'avait 85 ans ou plus.

Population pédiatrique

Des patients pédiatriques atteints d'une LPT EBV⁺ et âgés de 2 ans et plus ont été traités avec Ebvallo. Huit patients étaient âgés entre 2 ans et moins de 6 ans, 16 patients étaient âgés entre 6 ans et moins de 12 ans et 17 patients étaient âgés entre 12 ans et moins de 18 ans. Sur la base des données limitées, les résultats d'efficacité et de sécurité des patients pédiatriques étaient cohérents avec ceux des adultes.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ebvallo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la maladie lymphoproliférative post-transplantation associée au virus d'Epstein-Barr (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Ce médicament a été autorisé dans des « circonstances exceptionnelles ». Cela signifie qu'en raison de la rareté de la maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne des médicaments examinera chaque année toute nouvelle information qui pourrait devenir disponible et ce RCP sera mis à jour si nécessaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration d'Ebvallo, les lymphocytes T cytotoxiques circulants ciblant l'EBV augmentent selon un facteur médian de 1,33 entre le taux de référence et le taux du pic d'expansion. Les répondeurs présentent une augmentation d'un facteur médian de 1,74, tandis que chez les non-répondeurs, on observe une diminution d'un facteur médian de 0,67. Le moment précis de cette expansion varie considérablement entre les patients ; toutefois, il a été démontré que le pic d'expansion est corrélé avec la réponse à Ebvallo.

Ebvallo est un produit à base de lymphocytes T développés *ex vivo* et non génétiquement modifiés. Par conséquent, la nature et l'utilisation prévue du produit sont telles que les études conventionnelles incluant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion ne s'appliquent pas.

Populations particulières

Atteinte de la fonction hépatique et de la fonction rénale

La sécurité et l'efficacité du tabelecleucel n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale ou hépatique. Cependant, l'influence de l'atteinte de la fonction rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du tabelecleucel est fort peu probable.

5.3 Données de sécurité préclinique

Ebvallo est constitué de lymphocytes T humains qui ne sont pas génétiquement modifiés ; par conséquent, les tests et études *in vitro* menés sur des modèles *ex vivo* ou *in vivo* ne peuvent pas évaluer et anticiper avec précision les caractéristiques toxicologiques de ce produit chez l'être humain. Ainsi, aucune étude de toxicologie conventionnelle, de carcinogénicité, de génotoxicité, de mutagénicité et de toxicologie de la reproduction n'a été effectuée avec Ebvallo.

Les études menées sur des modèles animaux immunodéficients de LPT EBV⁺ n'ont pas révélé signes manifestes de toxicité (par ex., perte d'activité ou de poids) associés à une dose unique d'Ebvallo.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Diméthylsulfoxyde
Albumine humaine
Solution saline tamponnée au phosphate

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

4 ans s'il est conservé dans de la phase vapeur de l'azote liquide à ≤ -150 °C. La date de fabrication du lot du médicament est indiquée sur le flacon. La date de péremption est indiquée sur la Fiche d'information du lot (FIL) et sur le conditionnement.

Le médicament doit être décongelé et dilué dans l'heure qui suit le début de la décongélation. L'administration doit être terminée dans les 3 heures qui suivent le début de la décongélation (voir rubrique 6.6).

À conserver entre 15 °C et 25 °C lorsque la décongélation et la dilution sont complètes. Conserver le produit à l'abri de la lumière. Ne pas recongeler. Ne pas irradier.

6.4 Précautions particulières de conservation

L'emballage d'Ebvallo doit être conservé dans la phase vapeur de l'azote liquide à ≤ -150 °C jusqu'au moment de sa préparation pour l'administration. Le réservoir de transport dans la phase vapeur de l'azote liquide peut maintenir la température appropriée, du scellement du réservoir de transport jusqu'à la dose programmée. La température doit être contrôlée régulièrement. Trois écarts de température allant jusqu'à -80 °C sont autorisés.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ebvallo se présente sous forme de flacons en copolymère cyclo-oléfine de 2 mL munis d'un bouchon avec fermeture en élastomère thermoplastique et contenant 1 mL de volume injectable de dispersion de cellules.

La boîte contient un nombre variable de flacons (entre 1 et 6 flacons) en fonction des besoins posologiques de chaque patient.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé qui manipulent Ebvallo doivent prendre les précautions appropriées (port de gants et de lunettes de protection) pour éviter de maladies infectieuses.

Préparation avant administration

L'identité du patient doit correspondre aux identifiants de patient (APIN et identifiant de patient du centre de traitement) figurant sur la Fiche d'information du lot (FIL) d'Ebvallo jointe et sur l'emballage. La compatibilité entre le produit et le patient doit être vérifiée en s'assurant que les informations figurant sur la FIL correspondent à celles 1) de l'emballage (correspondance avec l'APIN et le numéro FDP) et 2) de l'étiquette du flacon (correspondance avec le numéro de lot et l'ID du donneur). Ne pas préparer ou administrer Ebvallo si l'identité du patient ou la correspondance entre le produit et le patient ne peuvent pas être confirmées. Avant la décongélation, s'assurer que les calculs de la dose requise ont été effectués (voir rubrique 4.2), que tout le matériel nécessaire pour préparer la dose est disponible et que le patient est arrivé dans le centre de traitement et que son examen clinique a été effectué.

Matériel requis pour la préparation de la dose

- Seringues stériles :
 - Seringue d'administration (choisir une taille de seringue adaptée au volume de diluant [voir *Préparation du diluant*] et au volume de dispersion de cellules requis)
 - Seringue de prélèvement du médicament (choisir une taille de seringue permettant de mesurer avec précision et adaptée au volume calculé nécessaire de dispersion de cellules [voir rubrique 4.2])
- Diluant (solution injectable stérile, apyrogène, d'électrolytes multiples de type 1 pH 7,4)
- Dispositifs aseptiques pour le transfert du produit (aiguilles pour seringue sans filtre de 18 G, adaptateur Luer Lock, opercule Luer Lock)

Préparation du diluant

- Choisir le volume de diluant approprié (30 mL pour un patient pesant ≤ 40 kg ; 50 mL pour un patient pesant > 40 kg).
- Prélever de manière aseptique le volume choisi de diluant dans la seringue d'administration.

Décongélation

- Le processus de décongélation d'Ebvallo peut débuter lorsque le patient est arrivé dans le centre de traitement et que son examen clinique a été effectué.
- Retirer la boîte de la phase vapeur de l'azote liquide à ≤ -150 °C.
- Les flacons congelés d'Ebvallo doivent être placés dans une poche stérile pendant la décongélation afin de les protéger d'une contamination, puis décongelés en position verticale dans un bain-marie à 37 °C ou une chambre de décongélation à sec.
- Noter l'heure de début de la décongélation. Pendant la décongélation du médicament, remuer doucement le(s) flacon(s) et les observer pour s'assurer que la décongélation est complète (après environ 2,5 à 15 minutes). Le produit doit être retiré du dispositif de décongélation dès qu'il est complètement décongelé.
- La dose doit être préparée dans l'heure qui suit le début de la décongélation.
- Un produit décongelé ou préparé ne doit pas être recongelé. Ne pas irradier.

Dilution et préparation de la dose

- Renverser doucement le(s) flacon(s) jusqu'à ce que la dispersion de cellules soit mélangée.
- Prélever de manière aseptique le volume de dispersion de cellules requis du ou des flacon(s) de produit fourni(s) dans la seringue de prélèvement du produit en utilisant une aiguille sans filtre de 18 G (voir rubrique 4.2).
- Transférer de manière aseptique la dispersion de cellules de la seringue de prélèvement du produit dans la seringue d'administration (contenant déjà le diluant). S'assurer que la totalité du contenu est transférée de la seringue de prélèvement du produit.
- Inspecter l'Ebvallo dilué dans la seringue d'administration : la dispersion de cellules doit être une solution trouble translucide. Si la solution contient des grumeaux, continuer à la mélanger doucement. Les petits agrégats de matériel cellulaire doivent se disperser en mélangeant doucement la solution à la main.

- Maintenir Ebvallo à une température comprise entre 15 °C et 25 °C pendant la préparation et l'administration de la dose. La dose doit être préparée dans l'heure qui suit le début de la décongélation. La dose doit être administrée dans les 3 heures qui suivent le début de la décongélation.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine, parmi lesquelles le lavage de la peau contaminée et le retrait des vêtements contaminés. Les surfaces de travail et le matériel susceptibles d'avoir été en contact avec Ebvallo doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Ebvallo (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

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

Atara Biotherapeutics Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2, D02 T380
Irlande

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

EU/1/22/1700/001

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

Date de première autorisation :

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(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) 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**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Charles River Laboratories, Inc.
4600 E. Shelby Drive, Suite 108
Memphis, TN 38118
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Fisher Clinical Services GmbH
Hegenheimer Str. 5
79576 Weil am Rhein
Allemagne

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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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 soumet le premier PSUR 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'autorisation de mise sur le marché réalise 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.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de garantir la surveillance adéquate de la sécurité et de l'efficacité du tabelecleucel pour le traitement des patients atteints d'une LPT EBV+, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir chaque année des mises à jour sur les nouvelles informations concernant la sécurité et l'efficacité du tabelecleucel.	Annuellement (avec réévaluation)
Étude de sécurité non interventionnelle post-autorisation (PASS) : étude de sécurité observationnelle post-autorisation évaluant la sécurité et l'efficacité du tabelecleucel chez des patients atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positifs au virus d'Epstein-Barr en contexte réel en Europe.	<p>Soumission du protocole : dans un délai de trois mois suivant l'autorisation</p> <p>Rapports sur l'avancée de l'étude : annuellement (avec réévaluation)</p>
Afin de mieux caractériser l'efficacité et la sécurité à long terme du tabelecleucel chez les patients atteints de LPT EBV+, le titulaire de l'AMM fournira les résultats finaux de l'étude en cours ATA129-EBV-302: étude de phase III multicentrique et en ouvert sur l'utilisation du tabelecleucel chez des sujets atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation associée au virus d'Epstein-Barr après une transplantation d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques et l'échec d'un traitement par le rituximab ou d'un traitement par le rituximab et une chimiothérapie.	<p>Rapports intermédiaires : avec réévaluation annuelle</p> <p>Rapport d'étude clinique final : décembre 2027</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ cellules/mL, dispersion injectable
tabelecleucel (lymphocytes T viables spécifiques de l'EBV)

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

Immunothérapie allogénique à lymphocytes T spécifiques du virus d'Epstein-Barr (EBV).
Chaque flacon contient 1 mL de volume injectable à une concentration de $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ lymphocytes T viables/mL, dispersion injectable.

Ce médicament contient des cellules d'origine humaine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : diméthylsulfoxyde, albumine humaine, solution saline tamponnée au phosphate. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable

La boîte contient une seule dose (de 1 à 6 flacons) en fonction des besoins posologiques de chaque patient. Chaque flacon contient 1 mL de volume injectable.

Se reporter à la concentration réelle et à la Fiche d'information du lot (FIL) pour le calcul de la dose du patient.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas décongeler le(s) flacon(s) avant que le patient ne soit dans le centre de traitement et attende l'administration.

Avant la décongélation, s'assurer que :

1. Les identifiants du patient et la correspondance entre le produit et le patient ont bien été confirmés.
2. Les calculs de la dose ont été effectués.
3. Le matériel requis est disponible.
4. Le patient est prêt pour l'administration.

Par voie intraveineuse après dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE 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 congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide à ≤ -150 °C jusqu'au moment de sa préparation pour l'administration.

Ne pas recongeler.

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 cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

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

Atara Biotherapeutics Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2, D02 T380
Irlande

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

EU/1/22/1700/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

APIN :

ID de patient du centre de traitement :

Numéro de lot :

Numéro FDP :

Nombre de flacons :

Concentration réelle : X,X $\times 10^7$ lymphocytes T viables/mL

ID du donneur :

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

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

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

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ cellules/mL, dispersion injectable
tabelecéucel (lymphocytes T viables spécifiques de l'EBV)
Voie IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot ATXXXXX
ID du donneur XXXX-XXXX-X

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

MFD
allogénique
Atara Biotherapeutics, Inc.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA FICHE D'INFORMATION DU LOT (FIL)
ACCOMPAGNANT CHAQUE CONDITIONNEMENT POUR UN PATIENT**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ cellules/mL, dispersion injectable
tabelecleucel (lymphocytes T viables spécifiques de l'EBV)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Immunothérapie allogénique à lymphocytes T spécifiques du virus d'Epstein-Barr (EBV). Chaque flacon contient 1 mL de volume injectable à la concentration de $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ lymphocytes T viables/mL, dispersion injectable.

Ce médicament contient des cellules d'origine humaine.

La concentration réelle indiquée ci-dessous doit être utilisée pour le calcul de la dose du patient.

3. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ ET DOSE DE MÉDICAMENT

CALCUL DE LA DOSE DU PATIENT

Volume de diluant à utiliser (mL) _____

Poids du patient (kg) _____

\times dose cible (2×10^6 lymphocytes T viables/kg) =

Nombre de lymphocytes T viables devant être administrés _____

÷

Concentration réelle (lymphocytes T viables/mL) _____

=

Volume de dispersion de cellules décongelées requis (mL) _____

4. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas décongeler le(s) flacon(s) avant que le patient ne soit dans le centre de traitement et attende l'administration.

Avant la décongélation, s'assurer que :

1. Les identifiants du patient et la correspondance entre le produit et le patient ont bien été confirmés.
2. Les calculs de la dose ont été effectués.
3. Le matériel requis est disponible.
4. Le patient est prêt pour l'administration.

Par voie intraveineuse après dilution.

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

Conserver ce document et le garder à portée de main lors de la préparation d'Ebvallo pour son administration.

6. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide à ≤ -150 °C jusqu'au moment de sa préparation pour l'administration. Ne pas recongeler.

La sécurité du transport et la qualité du produit pendant l'expédition sont contrôlées par des prestataires de service de transport et d'expédition. Au moment de la préparation de la dose, la conservation du médicament à ≤ -150 °C doit être confirmée. En outre, la compatibilité entre le produit et le patient doit être vérifiée en contrôlant que les informations de ce document correspondent à celles 1) de l'emballage (correspondance avec l'APIN et le numéro FDP) et 2) de l'étiquette du flacon (correspondance avec le numéro de lot et l'ID du donneur).

7. DATE DE PÉREMOPTION ET AUTRES INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU LOT

INFORMATIONS SUR LE LOT FOURNI

Le lot suivant a été fabriqué et inclus dans cette expédition :

Numéro de lot	
ID du donneur	
Numéro du médicament fini (FDP)	
Nombre de flacons	
Concentration réelle (lymphocytes T viables/mL)	
Date de péremption	
Donneur/marqueurs des cellules données pour le cytomégalovirus (CMV)	Anticorps IgM Anticorps IgG Test de détection des acides nucléiques (NAT)

PROFIL HLA DU LOT DE PRODUIT (restrictions en **rouge et en gras**)

HLA	ALLÈLE 1	ALLÈLE 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

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

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement de déchets de matériel d'origine humaine.

9. CODES DON ET PRODUIT**DONNÉES DU PATIENT**

Numéro Atara d'identification du patient (APIN)	
Numéro d'identification du patient du centre de traitement	
Poids du patient (kg)	
Code Européen Unique (SEC)	

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

Atara Biotherapeutics Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2, D02 T380
Irlande

11. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1700/001

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ cellules/mL, dispersion injectable tabelecleucel (lymphocytes T viables spécifiques de l'EBV)

▼ 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.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir 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 médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. 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'Ebvallo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ebvallo
3. Comment est administré Ebvallo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ebvallo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Ebvallo et dans quels cas est-il utilisé

Ebvallo contient une substance active, le tabelecleucel.

Le tabelecleucel est une immunothérapie allogénique à lymphocytes T. Ce traitement est appelé immunothérapie allogénique parce que les cellules sanguines utilisées pour la fabrication de ce médicament proviennent de donneurs humains qui n'ont pas de lien avec le patient traité. Ebvallo est fabriqué en laboratoire à partir de lymphocytes T (un type de globules blancs) provenant d'un donneur sain immunisé contre le virus d'Epstein-Barr. Ces cellules ont été sélectionnées spécialement pour convenir au patient qui reçoit Ebvallo. Ebvallo est administré par injection dans une veine.

Ebvallo est utilisé pour traiter un type de cancer rare appelé maladie lymphoproliférative post-transplantation positive au virus d'Epstein-Barr (LPT EBV⁺) chez les adultes et les enfants à partir de 2 ans. Certaines personnes sont atteintes de cette maladie plusieurs mois ou des années après avoir reçu une greffe ou une transplantation. Les patients ont dû recevoir un traitement avec d'autres médicaments pour cette maladie, tels que des anticorps monoclonaux ou une chimiothérapie, avant de recevoir Ebvallo.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ebvallo

Vous ne devez pas recevoir Ebvallo :

- si vous êtes allergique au tabelecleucel ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6. Si vous pensez être allergique, demandez l'avis de votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Ebvallo si :

- vous avez reçu une transplantation d'organe solide ou de moelle osseuse, afin qu'il puisse surveiller l'apparition de signes et symptômes de rejet de la transplantation.
- vous avez 65 ans ou plus, afin qu'il puisse surveiller l'apparition d'effets indésirables graves. Ebvallo doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées.

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère après avoir reçu Ebvallo si :

vous avez des signes et des symptômes d'un réaction de poussée tumorale (RPT). Selon la localisation de la tumeur, Ebvallo peut causer un effet indésirable appelé RPT. La tumeur ou les ganglions lymphatiques tuméfiés peuvent subitement devenir douloureux ou leur taille peut augmenter, ce qui peut causer des problèmes pour les organes situés à proximité de la tumeur. Une RPT survient généralement dans les premiers jours après l'administration d'Ebvallo. Votre médecin vous surveillera après l'administration des premières doses afin d'évaluer l'augmentation de taille de la tumeur ou des ganglions lymphatiques et afin de déterminer les problèmes que cela peut causer. Votre médecin pourra vous donner d'autres médicaments afin de traiter/prévenir la RPT.

- vous avez des signes et des symptômes de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD), tels que ceux-ci : éruption cutanée (rash), des taux d'enzymes hépatiques anormaux dans le sang, un jaunissement de la peau, des nausées, des vomissements, une diarrhée et la présence de sang dans les selles.
- vous avez des signes et symptômes d'une grave réaction immunitaire appelée syndrome de relargage de cytokine (SRC), tels qu'une fièvre, des frissons, une pression artérielle basse et une difficulté respiratoire.
- vous avez des signes et symptômes d'une grave réaction immunitaire appelée syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS), tels qu'une diminution du niveau de conscience, une confusion, des convulsions et un gonflement du cerveau.
- vous avez des signes et des symptômes de réactions liées à la perfusion tels que la fièvre.

L'un des composants d'Ebvallo appelé diméthylsulfoxyde (DMSO) peut provoquer une réaction allergique. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous surveillera afin de déceler d'éventuels signes et symptômes d'une telle réaction allergique. Voir rubrique 2 « Ebvallo contient du sodium et du diméthylsulfoxyde (DMSO) ».

Ebvallo est testé afin de déceler la présence éventuelle d'agents infectieux, mais un faible risque d'infection persiste. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous surveillera afin de déceler d'éventuels signes et symptômes d'infection et un traitement sera administré si nécessaire.

Après un traitement par Ebvallo, ne faites pas don de votre sang, vos organes, vos tissus, ni de vos cellules.

Autres médicaments et Ebvallo

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Avant de recevoir Ebvallo, informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez d'autres médicaments tels qu'une chimiothérapie ou des corticoïdes. Si vous êtes sous chimiothérapie, ce médicament peut modifier la façon dont Ebvallo agit. Si vous prenez des corticoïdes, votre médecin réduira leur dose.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament. Les effets de ce médicament chez

la femme enceinte ou qui allaite ne sont pas connus et il peut être dangereux pour votre enfant à naître ou l'enfant que vous allaitez. Ebvallo n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

- Si vous êtes enceinte ou que vous pensez l'être après avoir commencé le traitement par Ebvallo, informez immédiatement votre médecin.
- Discutez de la nécessité d'une contraception avec votre médecin.
- Informez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez le faire. Il vous aidera à décider si vous devez soit interrompre l'allaitement, soit interrompre le traitement avec Ebvallo en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour le bébé au regard du bénéfice du traitement par Ebvallo pour vous-même.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ebvallo a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Si vous constatez des changements dans votre capacité de réflexion ou votre niveau d'attention après avoir été traité(e) avec ce médicament, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines et prévenez immédiatement votre médecin.

Ebvallo contient du sodium et du diméthylsulfoxyde (DMSO)

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 100 mg de DMSO par mL. Voir la rubrique 2 « Avertissements et précautions ».

3. Comment Ebvallo est administré

Ebvallo vous sera toujours administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère dans un centre de traitement.

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous administrera Ebvallo par injection dans une veine. Chaque injection dure généralement de 5 à 10 minutes.

Chaque cycle de traitement dure 35 jours. Vous recevrez une injection par semaine pendant 3 semaines, suivie d'une période d'observation d'environ 2 semaines afin de décider si devez recevoir plus d'un cycle de traitement. Votre médecin décidera du nombre de cycles que vous recevrez en fonction de la façon dont votre maladie répond au traitement par Ebvallo.

Avant de recevoir Ebvallo

Votre médecin ou infirmier/ère contrôlera vos signes vitaux (cela signifie qu'il examinera vos poumons, votre cœur et votre pression artérielle) avant chaque injection.

Après avoir reçu Ebvallo

Votre médecin ou votre infirmier/ère contrôlera vos signes vitaux (cela signifie qu'il examinera vos poumons, votre cœur et votre pression artérielle), dont notamment votre pression artérielle, pendant environ 1 heure après l'injection.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants après avoir reçu Ebvallo :

- une réaction de poussée tumorale (RPT) avec des symptômes tels qu'une difficulté respiratoire, des changements dans votre capacité à réfléchir ou des baisses de votre niveau d'attention, une douleur ou des ganglions lymphatiques gonflés et sensibles au toucher à l'emplacement de la tumeur, une légère fièvre.
- maladie du greffon contre l'hôte (GvHD), avec des symptômes tels qu'une éruption cutanée (rash), des taux anormaux d'enzymes hépatiques dans le sang, un jaunissement de la peau, des nausées, des vomissements, une diarrhée et du sang dans les selles.

Autres effets indésirables éventuels

Très fréquents (peuvent toucher plus d'une 1 personne sur 10)

- Fièvre
- Diarrhée
- Fatigue
- Envie de vomir (nausées)
- Faible taux de globules rouges dans le sang (anémie)
- Diminution de l'appétit
- Diminution du taux de sodium dans le sang
- Douleurs abdominales ou gêne abdominale
- Diminution du nombre de globules blancs dans le sang (y compris les neutrophiles)
- Augmentation des enzymes hépatiques dans le sang
- Constipation
- Augmentation du taux d'enzyme phosphatase alcaline dans le sang
- Diminution du taux d'oxygène
- Déshydratation
- Pression artérielle basse
- Nez bouché
- Éruption cutanée (rash) incluant rougeurs, gonflement, présence de pus

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Sensation vertigineuse
- Maux de tête
- Diminution des taux de magnésium, de potassium ou de calcium dans le sang
- Démangeaisons
- Frissons
- Diminution des globules blancs dans le sang (lymphocytes)
- Diminution des globules blancs dans le sang (neutrophiles) avec fièvre
- Faiblesse musculaire
- Douleurs, gonflement et raideur articulaires
- Augmentation du taux de créatinine dans le sang
- Ssifflement respiratoire
- Confusion et désorientation
- Dorsalgie (douleur du dos)
- Douleur musculaire
- Infection du nez et de la gorge
- Douleur thoracique
- Augmentation du taux de lactate déshydrogénase dans le sang
- Inflammation du colon
- Douleur
- Diminution de la numération plaquettaires dans le sang
- Ballonnements
- Délire

- Diminution du niveau de conscience
- Bouffées de chaleur
- Inflammation des poumons
- Somnolence (envie de dormir)
- Battements rapides du cœur /tachycardie
- Douleur tumorale
- Diminution du taux de fibrinogène dans le sang (protéine impliquée dans la coagulation du sang)
- Flatulences
- Œdème
- Ulcère cutané
- Couleur bleue de la peau due à un faible taux d'oxygène
- Evacuation difficile ou douloureuse des selles
- Altération générale de l'état de santé
- Engourdissement, picotements ou sensation de brûlure dans les mains ou les pieds
- Saignement dans les poumons
- Altération de la couleur de la peau
- Infection cutanée
- Destruction des tissus mous
- Toux persistante

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. 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 conserver Ebvallo ?

Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère est responsable de la conservation de ce médicament et de l'élimination correcte de tout médicament non utilisé. Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de la santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption. Celle-ci est indiquée sur la fiche d'information du lot (FIL) et sur l'emballage.

Conserver Ebvallo congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide à -150 °C ou au-dessous jusqu'au moment de sa décongélation pour l'administration.

Le médicament doit être décongelé et dilué dans l'heure qui suit le début de la décongélation. L'administration doit être terminée dans les 3 heures qui suivent le début de la décongélation.

À conserver entre 15 °C et 25 °C lorsque la décongélation et la dilution sont complètes. Conserver le produit à l'abri de la lumière. Ne pas recongeler. Ne pas irradier.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ebvallo

- Ebvallo contient du tabelecleucel à une concentration d'environ $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ cellules/mL.
- Les autres composants (excipients) sont : diméthylsulfoxyde, albumine humaine, solution saline tamponnée au phosphate. Voir rubrique 2 « Ebvallo contient du sodium et du diméthylsulfoxyde (DMSO) ».

Comment se présente Ebvallo et contenu de l'emballage extérieur

Ebvallo est une dispersion injectable de cellules, translucide, incolore à légèrement jaune.

Ebvallo est fourni dans des emballages individuels pour chaque patient, contenant de 1 à 6 flacons en fonction des besoins posologiques de chaque patient. Chaque flacon contient 1 mL du médicament.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Atara Biotherapeutics Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2, D02 T380
Irlande

Fabricant :

Fisher Clinical Services GmbH
Hegenheimer Str. 5
79576 Weil am Rhein
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

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 :

Il est important que vous lisiez la totalité du contenu de cette procédure avant d'administrer Ebvallo.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

- Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé qui manipulent Ebvallo doivent prendre les précautions appropriées (port de gants et de lunettes de protection) pour éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

Préparation avant administration

- L'identité du patient doit correspondre aux identifiants de patient (APIN et identifiant de patient du centre de traitement) figurant sur la Fiche d'information du lot (FIL) d'Ebvallo jointe et sur l'emballage. La compatibilité entre le produit et le patient doit être vérifiée en s'assurant que les informations figurant sur la FIL correspondent à celles 1) de l'emballage (correspondance avec l'APIN et le numéro FDP) et 2) de l'étiquette du flacon (correspondance avec le numéro de lot et l'ID du donneur). Ne pas préparer ou administrer Ebvallo si l'identité du patient ou la correspondance entre le produit et le patient ne peuvent pas être confirmées. Avant la décongélation, s'assurer que les calculs de dose requis ont été effectués, que tout le matériel

nécessaire pour préparer la dose est disponible et que le patient est arrivé dans le centre de traitement et que son examen clinique a été effectué.

Calculs de la dose

- Consulter la Fiche d'information du lot (FIL) jointe et l'emballage du médicament pour obtenir des informations sur la concentration de cellules par flacon.
- Remarque : la concentration en lymphocytes T viables indiquée sur la Fiche d'information du lot et sur l'emballage est la concentration réelle de chaque flacon. Elle peut être différente de la concentration nominale indiquée sur l'étiquette du flacon, qui ne doit pas être utilisée pour les calculs de préparation de la dose. Chaque flacon contient 1 mL de volume injectable.

Préparation du diluant

- Choisir le volume de diluant approprié (30 mL pour un patient pesant ≤ 40 kg ; 50 mL pour un patient pesant > 40 kg).
- Prélever de manière aseptique le volume choisi de diluant dans la seringue d'administration.

Décongélation

- Le processus de décongélation d'Ebvallo peut débuter lorsque le patient est arrivé dans le centre de traitement et que son examen clinique a été effectué.
- Retirer la boîte de la phase vapeur de l'azote liquide à ≤ -150 °C.
- Les flacons congelés d'Ebvallo doivent être placés dans une poche stérile pendant la décongélation afin de les protéger d'une contamination, puis être décongelés en position verticale dans un bain-marie à 37 °C ou une chambre de décongélation à sec.
- Noter l'heure de début de la décongélation. Pendant la décongélation du médicament, remuer doucement le(s) flacon(s) et les observer pour s'assurer que la décongélation est complète (après environ 2,5 à 15 minutes). Le produit doit être retiré du dispositif de décongélation dès qu'il est complètement décongelé.
- La dose doit être préparée dans l'heure qui suit le début de la décongélation.
- Un produit décongelé ou préparé ne doit pas être recongelé. Ne pas irradier.

Dilution et préparation de la dose

- Renverser doucement le(s) flacon(s) jusqu'à ce que la dispersion de cellules soit mélangée.
- Prélever de manière aseptique le volume de dispersion de cellules requis du ou des flacon(s) de produit fourni(s) dans la seringue de prélèvement du produit en utilisant une aiguille sans filtre de 18 G.
- Transférer de manière aseptique la dispersion de cellules de la seringue de prélèvement du produit dans la seringue d'administration (contenant déjà le diluant). S'assurer que la totalité du contenu est transférée de la seringue de prélèvement du produit.
- Inspecter l'Ebvallo dilué dans la seringue d'administration : la dispersion de cellules doit être une solution trouble translucide. Si la solution contient des grumeaux, continuer à la mélanger doucement. Les petits agrégats de matériel cellulaire doivent se disperser en mélangeant doucement la solution à la main.
- Maintenir Ebvallo à une température comprise entre 15 °C et 25 °C pendant la préparation et l'administration de la dose. La dose doit être préparée dans l'heure qui suit le début de la décongélation. La dose doit être administrée dans les 3 heures qui suivent le début de la décongélation.

Administration

- Administrer Ebvallo en dose unique par voie intraveineuse après dilution.
- Raccorder la seringue du médicament final au cathéter intraveineux du patient et l'injecter pendant 5 à 10 minutes.
- Lorsque la totalité de la seringue d'Ebvallo a été injectée, rincer la tubulure intraveineuse avec ≥ 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL).

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine, parmi lesquelles le lavage de la peau contaminée et le retrait des vêtements contaminés. Les surfaces de travail et le matériel susceptibles d'avoir été en contact avec Ebvallo doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Ebvallo (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES, PRESENTEES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

• Autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.