

nouveau

UNE SOLUTION ADAPTÉE À CHAQUE PATIENT. DÉJÀ PRÊTE.

Maladie
Lymphoproliférative
Post-Transplantation
EBV induite

(LPT EBV+)



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.¹

EBVALLO[®] (tabelecleucel) est un traitement de 2^{ème} ligne et plus chez les 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.²

▼ 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.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <https://www.ema.europa.eu/en>

Liste I – Remb. Sec. Soc. 100% - Agréé aux collectivités

Médicament en réserve hospitalière – Médicament à prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement


Pierre Fabre

1. Résumé des Caractéristiques du produit EBVALLO[®], 2023

2. Avis de la commission de la transparence – EBVALLO[®] – 7 juin 2023

Besoin non satisfait en cas de LPT EBV+¹

Le pronostic peu favorable associé à la maladie lymphoproliférative post-transplantation positive au virus d'Epstein-Barr après échec du traitement par rituximab nécessite une intervention urgente¹

La survie globale médiane après échec du rituximab +/- chimiothérapie est de :

0,7 mois
après GCSH

4,1 mois
après TOS

EBVALLO® est la première et la seule immunothérapie allogénique à lymphocytes T disponible à la demande autorisée pour le traitement d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+)^{1,2}

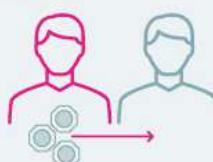
► Indication d'EBVALLO®

EBVALLO® est indiqué en monothérapie dans le traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une 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.

► Thérapie allogénique à lymphocytes T



Lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du virus d'Epstein-Barr (EBV)



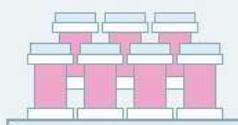
Allogénique : provenant d'un donneur tiers



Non modifiées génétiquement

► Disponibilité à la demande

EBVALLO® est sélectionné pour chaque patient, sur la base du profil HLA de la maladie du patient, et cible et élimine les cellules cancéreuses infectées par l'EBV tout en épargnant les cellules saines.



À la demande, conservé dans une biobanque



HLA du patient compatible

► Commande et livraison



Go Cell Therapy est la plateforme de commande et de gestion d'EBVALLO® :



1. Demande et confirmation par le médecin



2. Commande par le pharmacien



3. Livraison par Pierre Fabre : Un lot d'EBVALLO® correspondant aux besoins du patient peut être livré rapidement quelques jours après la commande



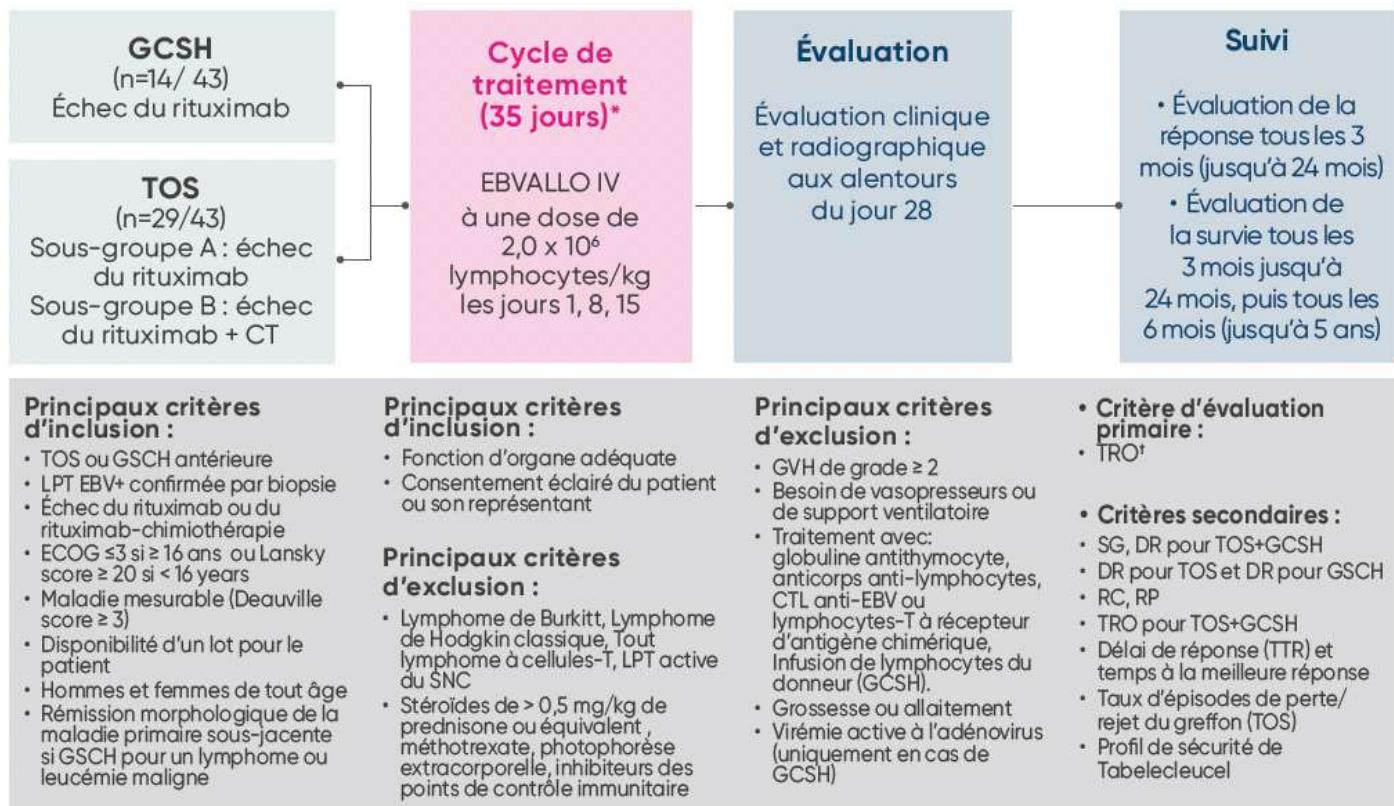
Veuillez scanner le QR code pour accéder à la plateforme Go Cell Therapy (www.go-cell-therapy.com)

EBVALLO® a montré des résultats cliniquement significatifs chez les patients atteints de LPT EBV+ dans le cadre de l'étude ALLELE

► Conception de l'étude ALLELE

ALLELE: Etude de phase III multicentrique en ouvert sur l'utilisation du Tabelecleucel chez des patients atteints d'une LPT-EBV+ après une transplantation d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques et après échec d'un traitement par rituximab ou par le rituximab et une chimiothérapie.

À la date limite de collecte des données, 43 patients atteints de LPT EBV+ ont été traités par EBVALLO® dans le cadre de l'étude ALLELE, y compris des adultes et des enfants^{1,3}.



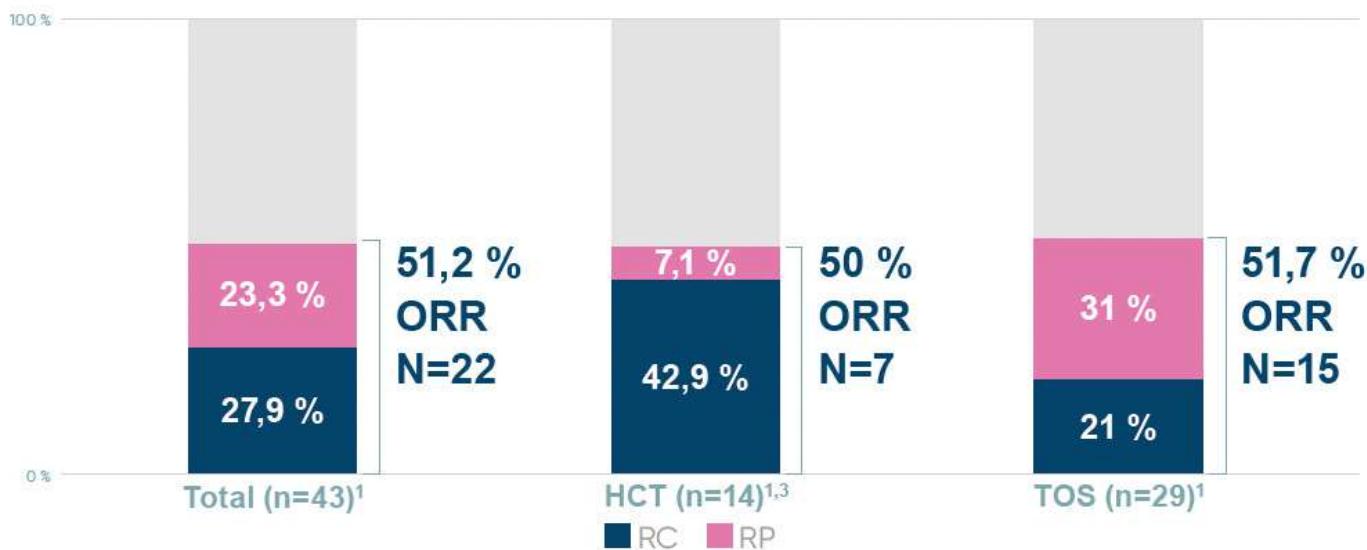
À la date limite de collecte des données (5 novembre 2021), 14 patients ont été inclus dans la cohorte GCSH et 29 dans la cohorte TOS.

*Critères d'arrêt du traitement : atteinte de la réponse maximum, toxicité inacceptable, mise en place d'un traitement hors protocole, échec jusqu'à 4 lots avec une restriction HLA différente (GCSH) ou 2 lots avec une restriction HLA différente (TOS). Pour de plus amples informations, veuillez vous reporter à l'algorithme de traitement.

[†]TRO pour TOS ET TRO pour GCSH.

► Taux de réponse objective (Critère d'évaluation primaire)

51 % des patients ont répondu à EBVALLO® avec des taux semblables dans les cohortes TOS et HTC¹



EBVALLO® a montré des résultats cliniquement significatifs chez les patients atteints de LPT EBV+ dans le cadre de l'étude ALLELE

► Changement

Les patients n'ayant obtenu ni une réponse complète ni une réponse partielle peuvent bénéficier d'un changement de lot avec une restriction HLA différente².

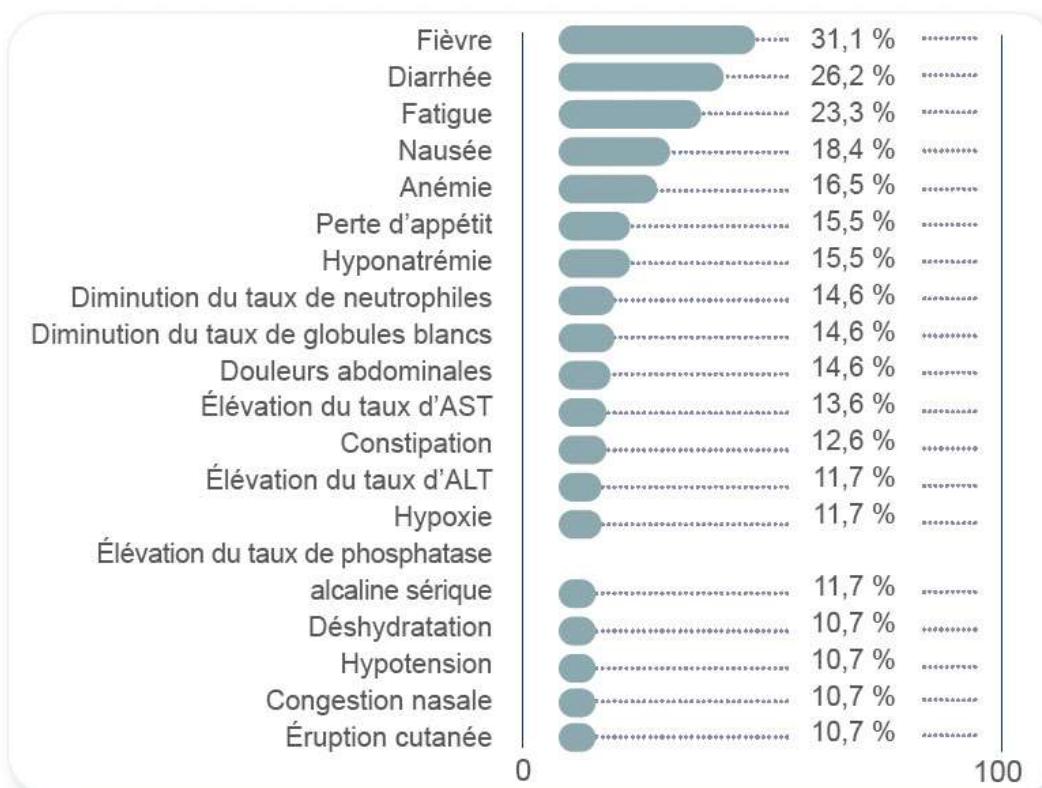


% de patients
ayant changé de lot
d'EBVALLO²

► Profil de sécurité

La fréquence des effets indésirables liés à EBVALLO® a été évaluée chez 103 patients faisant partie d'un programme d'études cliniques:

Effets indésirables les plus fréquents ^{1, 2}

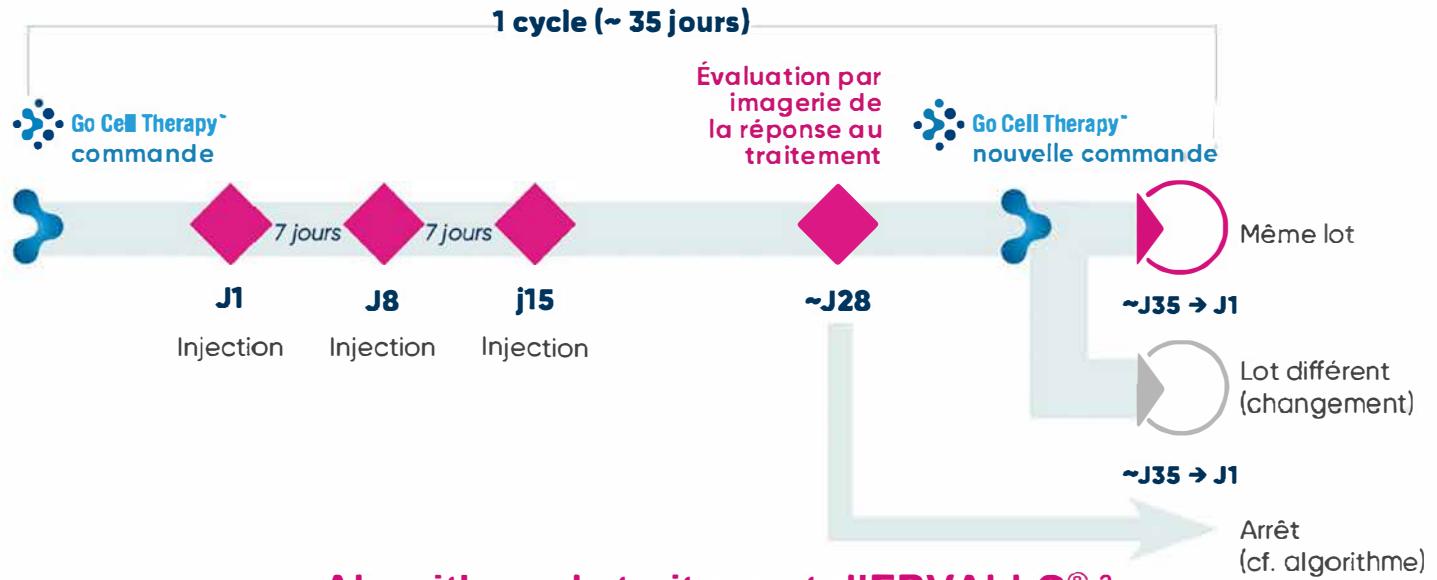


Effets indésirables les plus graves ^{1, 2}

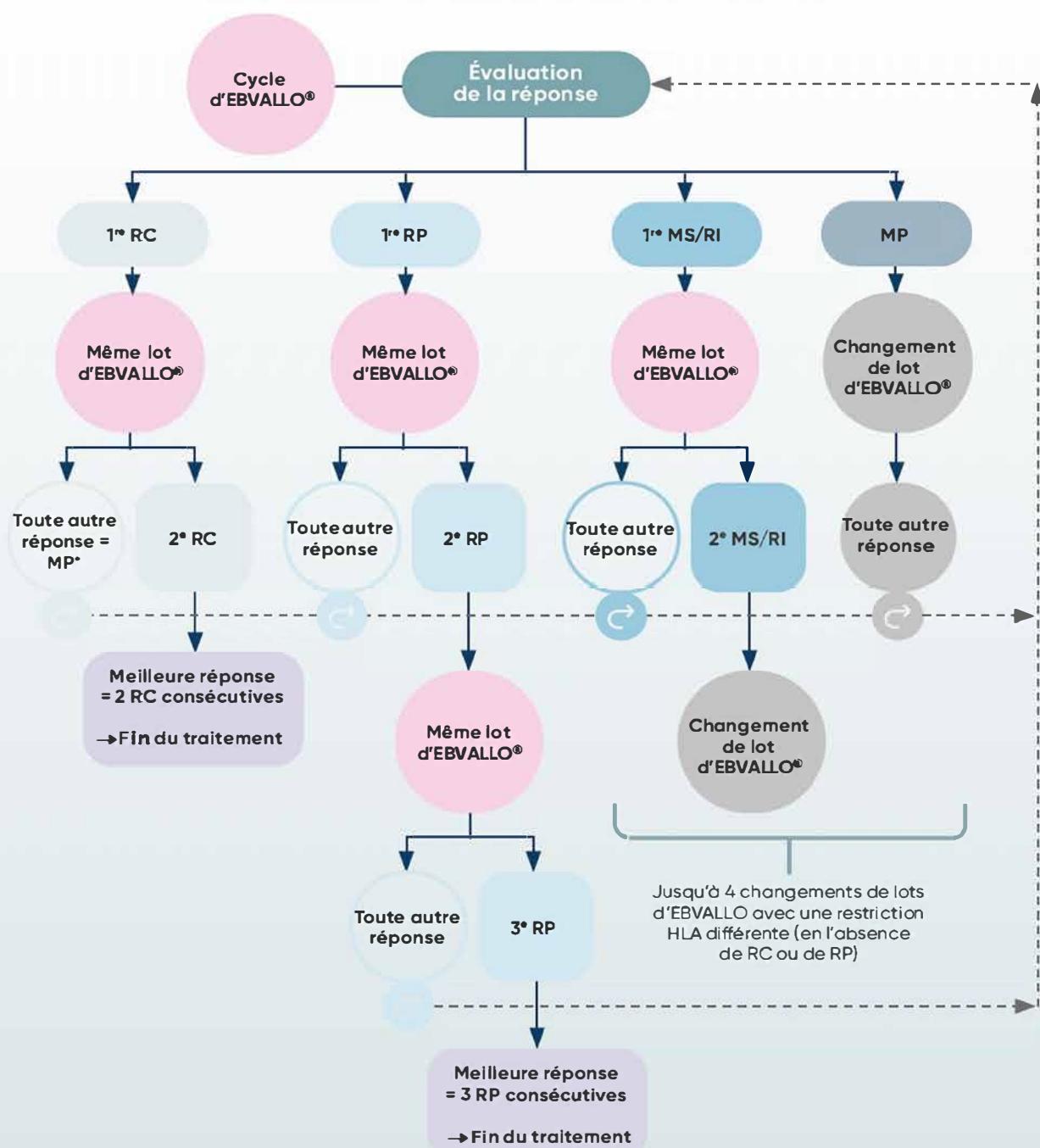
Effets indésirables	Nb de patients (%)	Grade	Issue
Poussée tumorale	1 (1 %)	3	Guérison
Réaction du greffon contre l'hôte	5 (4,9 %)	2 grade 1 1 grade 2 1 grade 3 1 grade 4	Aucun effet indésirable mortel n'a été signalé. 4 patients ont guéri de la GVH.

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares consultez le résumé des caractéristiques du produit.

Le nombre de cycles d'EBVALLO® est déterminé par la réponse au traitement²



Algorithme de traitement d'EBVALLO®²



EBVALLO® a montré des résultats cliniques significatifs chez des patients atteints de LPT EBV+ récidivante ou réfractaire associée à peu d'options thérapeutiques et à une faible espérance de vie¹

Besoin non satisfait



Survie globale médiane après échec du rituximab
+/- chimiothérapie

0,7 mois après GCSH

4,1 mois après TOS¹

EBVALLO®



TRO de 51 %¹

BONNE TOLÉRANCE et AUCUN SIGNALLEMENT DE RÉACTION IMMUNITAIRE^{1,2}

Glossaire

IC, intervalle de confiance ; **CM**, chimiothérapie ; **RC**, réponse complète ; **DR**, durée de la réponse ; **EBV+**, positif au virus d'Epstein-Barr ; **ECOG**, Eastern Cooperative Oncology Group ; **GVH**, réaction du greffon contre l'hôte ; **GCSH**, greffe de cellules souches hématopoïétiques ; **HLA**, antigène leucocytaire humain ; **IR**, réponse indéterminée ; **ICANS**, syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires ; **IV**, intraveineux ; **NE**, non évaluables ; **TRO**, taux de réponse objective ; **GS**, survie globale ; **MP**, maladie en progression ; **RP**, réponse partielle ; **LPT**, maladie lymphoproliférative post-transplantation ; **MS**, maladie stable ; **TOS**, transplantation d'organe solide ; **EIGT**, effet indésirable grave survenu pendant le traitement ; **TFR**, poussée tumorale ; **TTR**, délai de réponse, **SNC**, système nerveux central, **CTL**, lymphocyte-T cytotoxique.

Références

1. EBVALLO® EPAR (EMA/858618/2022).
2. EBVALLO® Résumé des caractéristiques du produit. Décembre 2022.
3. NCT03394365. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03394365>.

Avis de la Commission de Transparence



Avis de la Commission de la Transparence d'EBVALLO®/Tablecleucel_7 juin 2023.



BON USAGE

► Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

► 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 immunosuppresseurs 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 immunosuppresseurs 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 oedème 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 tabelecleucel, il demeure un risque de transmission d'agents infectieux.

Certains lots d'EBVALLO® 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 d'EBVALLO® 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 d'EBVALLO® 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.

► Grossesse & Allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'EBVALLO® chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement chez l'animal n'a été conduite avec EBVALLO®. On ne sait pas si EBVALLO® 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 d'EBVALLO® 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 EBVALLO®, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par EBVALLO® pour la femme.

► Effets indésirables survenant chez des patients recevant EBVALLO® à la dose recommandée

Les Effets Indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) et fréquents ($\geq 1\% \text{ à } < 1/10$) rapportés sont les suivants :

Classe de système d'organes (SOC)	Effets indésirables	Fréquence (tous grades confondus)
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	Etat 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

Classe de système d'organes (SOC)	Effets indésirables	Fréquence (tous grades confondus)
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 abdominaleb Constipation Colite Distension abdominale Flatulences Dyschésie	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rashc 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 Frissons Douleur thoracique 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 lalanine aminotransférase Elévation sanguine de la phosphatase alcaline Diminution des lymphocytes Elévation de la créatininémie Elévation sanguine de la lactate déshydrogénase Diminution de la numération plaquettai re Diminution du fibrinogène sanguin	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent

Classe de système d'organes (SOC)	Effets indésirables	Fréquence (tous grades confondus)
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.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.socialsante.gouv.fr/>

Pour plus d'informations, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares de Ebvallo consultez le résumé des caractéristiques du produit.Titulaire : PIERRE FABRE MEDICAMENT – Les Cauquillous – 81500 LAVAUR.

Exploitant : PIERRE FABRE MEDICAMENT – Parc industriel de La Chartreuse – 81100 CASTRES.

Le coût du traitement journalier est accessible sur le site du groupe Pierre Fabre en bas de la page : <https://www.pierre-fabre.com/fr-fr/les-sites-dedies-aux-professionnels-de-sante>

Pharmacovigilance : 01.49.10.96.18 (ligne directe)

Information médicale :

0 800 326 326

Service à appels gratuits

[Réf.230724].

▼ 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.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <https://www.ema.europa.eu/en>

Liste I – Remb. Sec. Soc. 100% - Agréé aux collectivités

Médicament en réserve hospitalière – Médicament à prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Les données personnelles recueillies font l'objet d'un traitement informatique conformément aux dispositions du Règlement (UE) 2016/679 du Parlement et du Conseil du 27 avril 2016 et de la Loi française du 6 janvier 1978 modifiée. La société PIERRE FABRE MEDICAMENT – LES CAUQUILLOUS – 81500 LAVAUR est responsable du traitement dont la finalité est de communiquer aux professionnels de santé une information

médicale et promotionnelle sur les spécialités pharmaceutiques de notre laboratoire. Vos données sont conservées pendant toute la durée de notre relation plus 3 ans. Les données collectées sont destinées à nos services internes et à certains de nos prestataires. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, à l'effacement et à la limitation du traitement de vos données personnelles. Vous disposez également d'un droit d'opposition. Vous pouvez exercer ces droits auprès de notre Délégué à la protection des données à l'adresse suivante : dpofr@pierre-fabre.com.

Vous avez le droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Dans le cadre de sa démarche de certification, l'entreprise PIERRE FABRE MEDICAMENT s'est engagée à respecter la Charte de l'information

par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et le référentiel de certification associé. Ainsi, ses délégués médicaux respectent les règles de déontologie applicables à leur activité (notamment concernant l'organisation des rencontres, et l'interdiction de procurer des avantages et des échantillons) et peuvent vous les présenter. Pour toute information complémentaire : <https://www.pierre-fabre.com/fr-fr/chartes>.

Conformément aux dispositions de l'article L1453-1 du CSP, les avantages procurés lors de repas impromptus sont rendus publics sur le site <https://www.transparence.sante.gouv.fr>

Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données publiées mais pas d'un droit d'opposition, cette publication résultant d'une obligation légale.

Vous disposez de l'adresse courriel suivante : pharmacien.responsable@pierre-fabre.com pour retourner vos réclamations concernant les pratiques de l'activité d'information promotionnelle au pharmacien responsable de notre laboratoire.