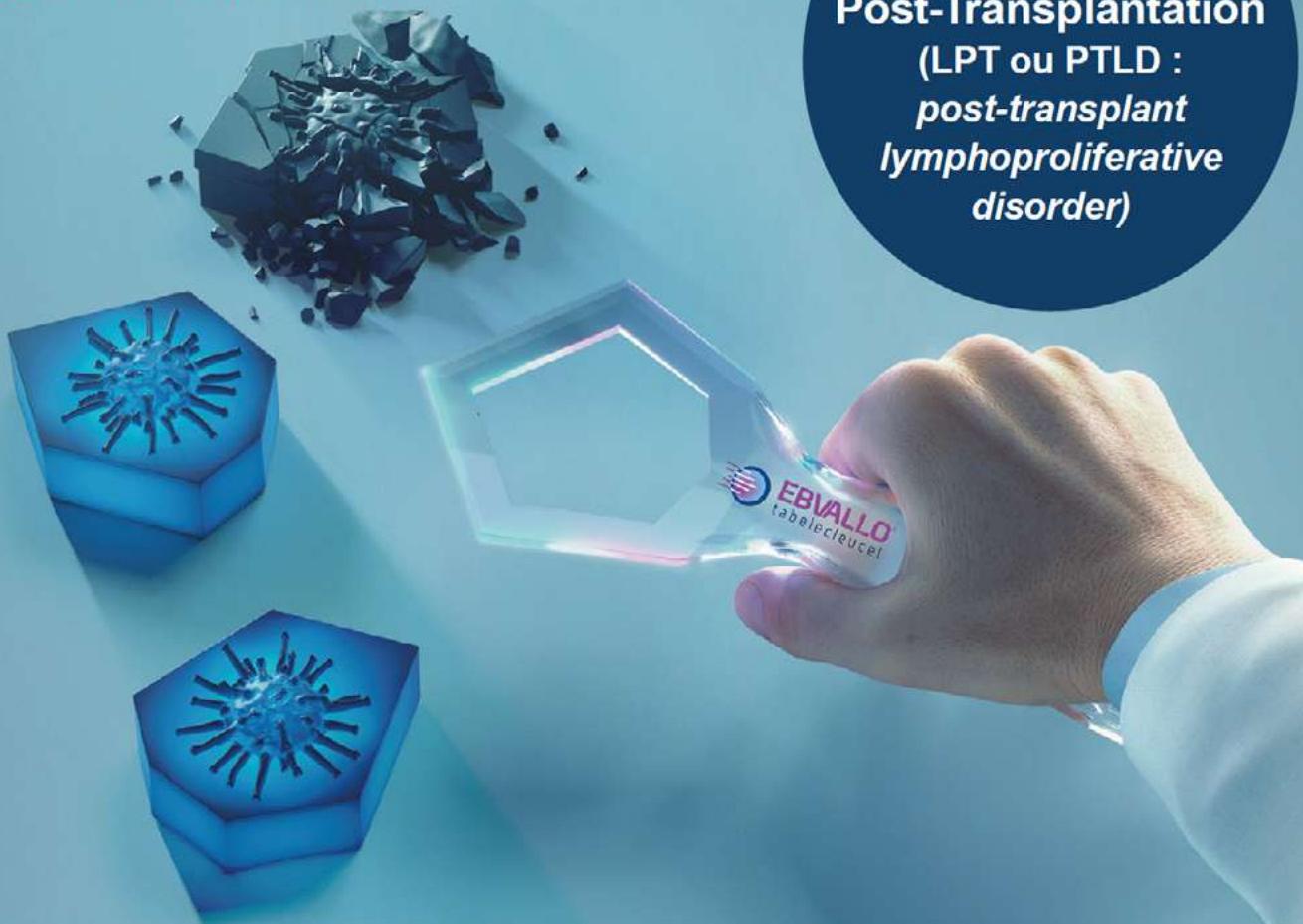


nouveau

UNE SOLUTION ADAPTÉE À CHAQUE PATIENT. DÉJÀ PRÊTE.



Maladie
Lymphoproliférative
Post-Transplantation
(LPT ou PTLD :
post-transplant lymphoproliferative disorder)

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
Innovative Oncology

Besoin non satisfait en cas de LPT EBV+³

Les Patients atteints d'une LPT EBV+ récidivante ou réfractaire à au moins une première ligne de traitement antérieur ont un pronostic très sombre et le besoin médical est non satisfait.

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 actuellement 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+) ^{1,3}

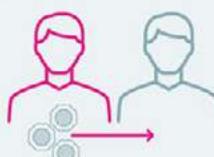
► Indication d'EBVALLO®

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)



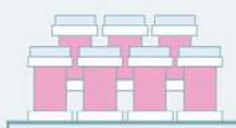
Allogénique : provenant d'un donneur tiers



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

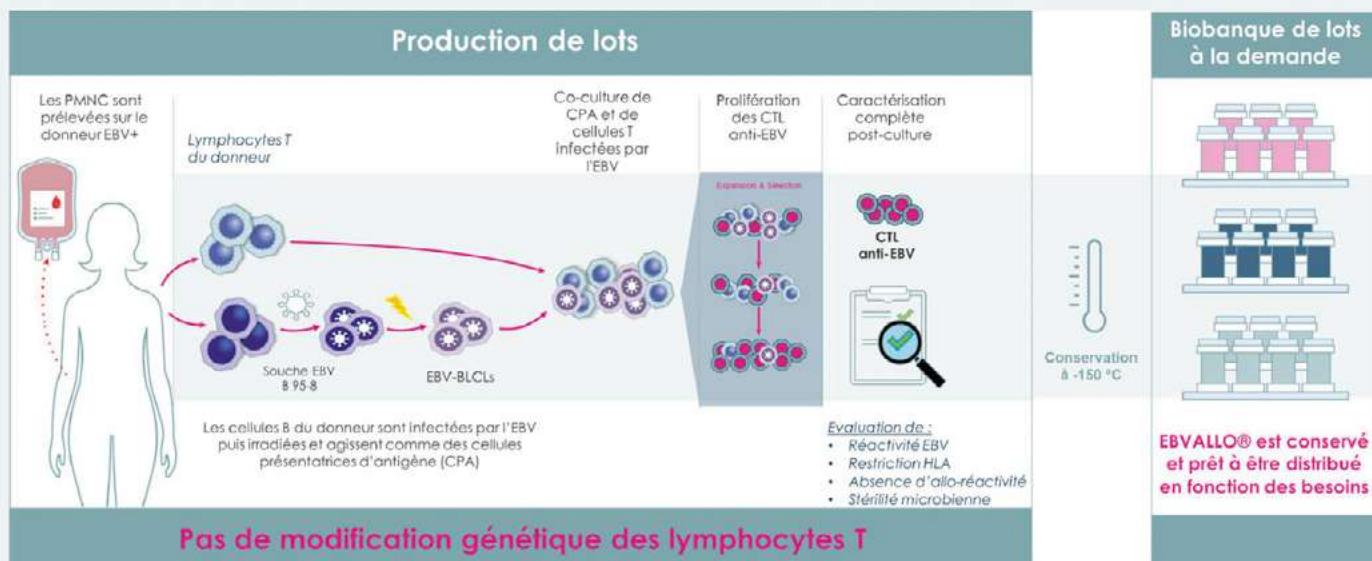


3. Livraison par Pierre Fabre : Un lot d'EBVALLO® correspondant aux besoins du patient peut être livré en 5 jours ouvrables après la commande



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

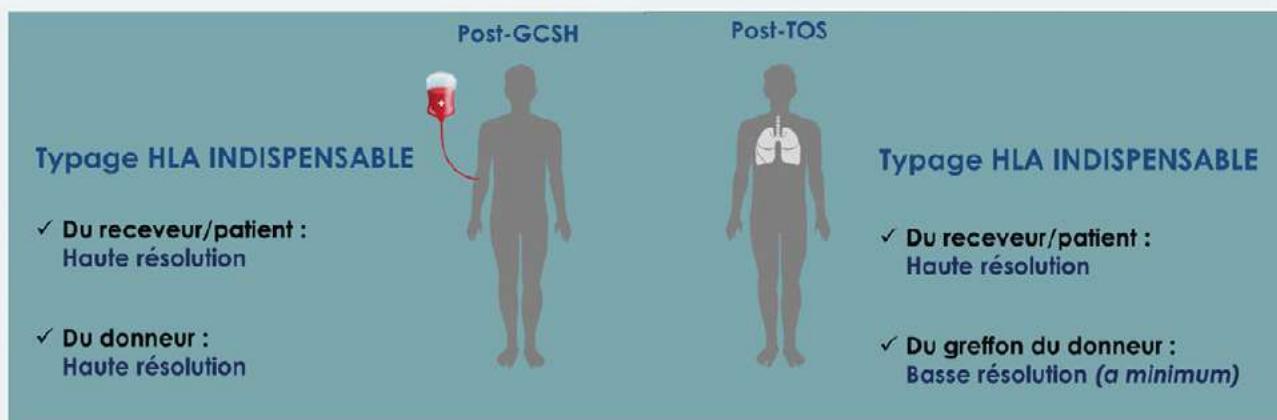
EBVALLO® est fabriqué à partir de donneurs EBV+ sains présentant différents profils HLA afin de produire divers lots caractérisés par une cytotoxicité et une restriction HLA spécifiques à l'EBV¹



Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT03394365.

CPA : cellule présentatrice d'antigène ; CTL : souches de lymphocytes T cytotoxiques ; EBV : virus Epstein Barr ; EBV+ : positif à l'EBV ; HLA : antigènes des leucocytes humains ; PMNC : cellule mononucléaire périphérique.

Adapté au système immunitaire du patient



La dose recommandée d'EBVALLO® est :

2×10^6 lymphocytes T viables par kg de poids corporel du patient.

Chaque lot d'EBVALLO® a une concentration différente, indiquée sur la fiche d'information du lot (FIL) fournie, comprise en théorie entre $2,6 \times 10^7$ et $7,3 \times 10^7$ lymphocytes T viables/ml.

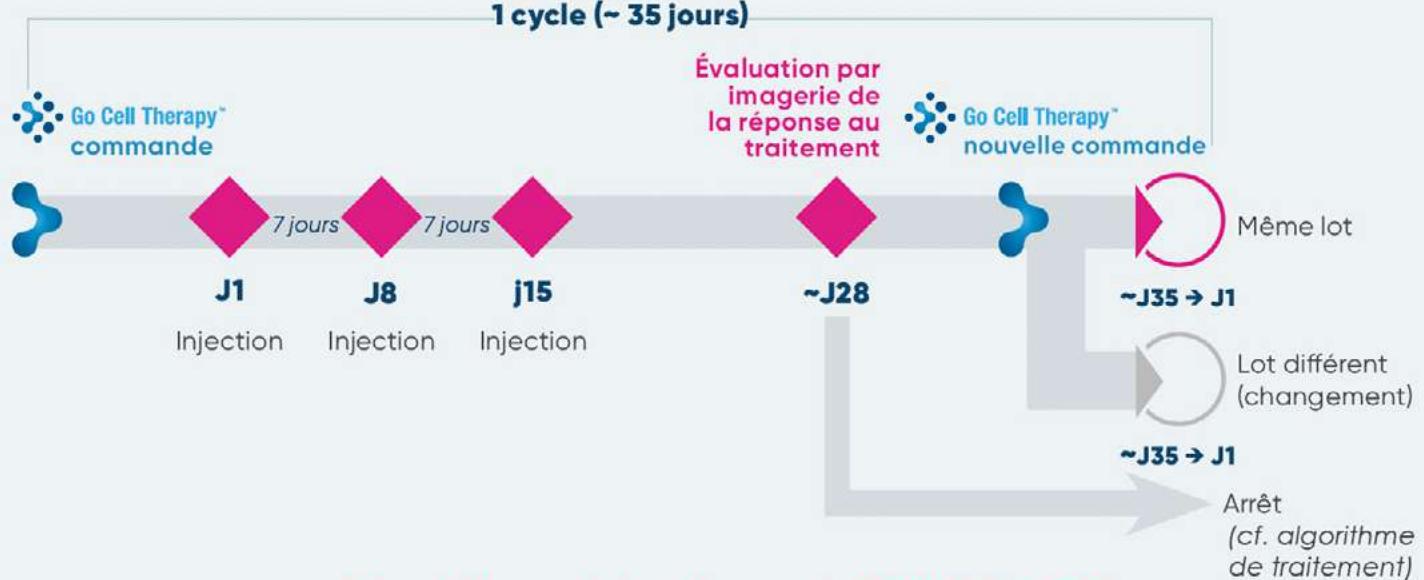
Pour définir le volume d'EBVALLO® à administrer au patient, il faut prendre en compte :

- Le poids du patient,
- La concentration réelle du lot telle qu'indiquée sur la FIL.

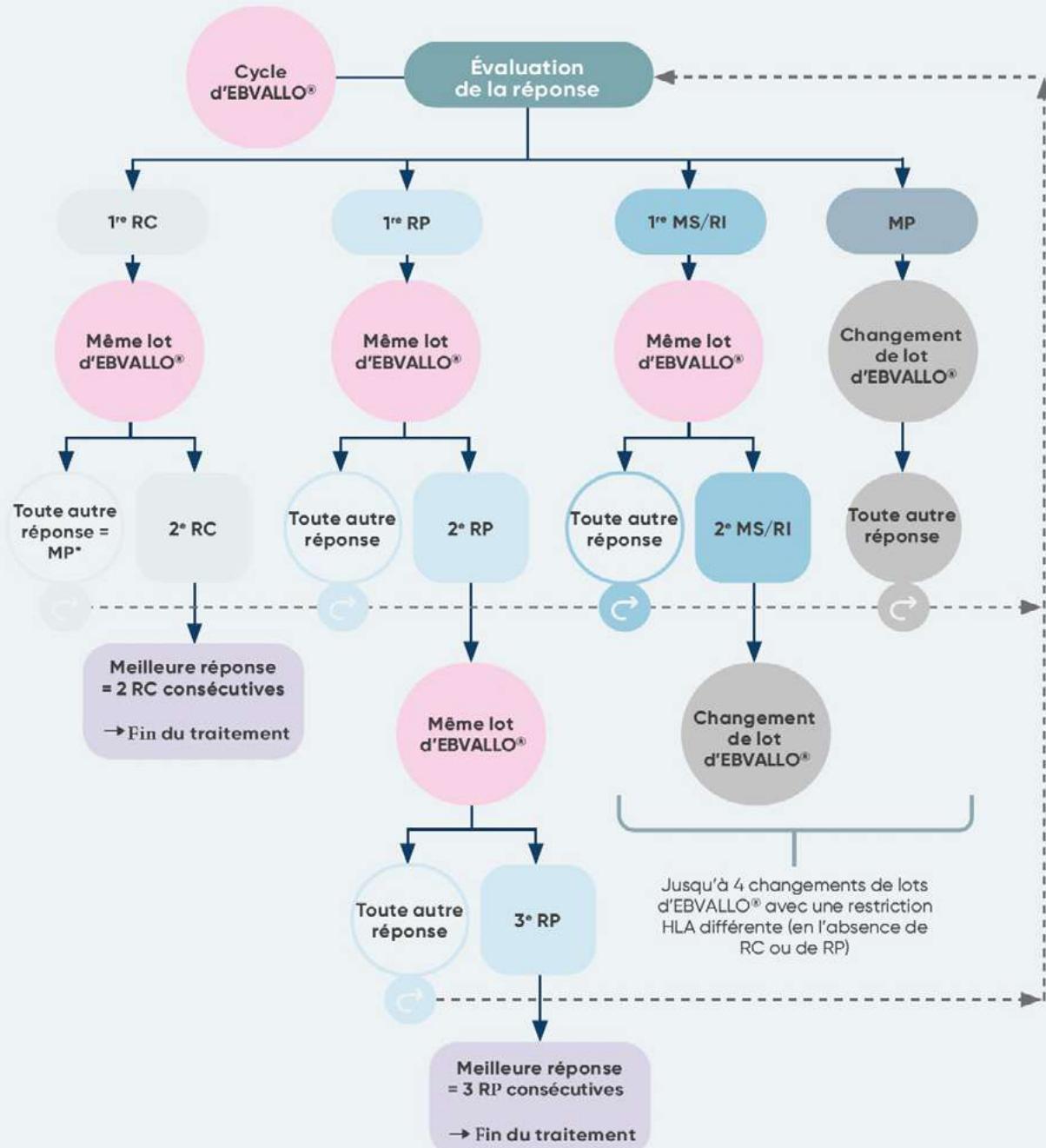
Le calcul est le suivant :

$$\frac{\text{Poids du patient en kg} \times (2 \times 10^6) \text{ lymphocytes T viables/kg (dose recommandée d'EBVALLO®)}}{\text{Concentration réelle (lymphocytes T viables/ml) telle qu'indiquée sur la FIL et sur la boîte}} = \text{Volume de suspension cellulaire décongelée requis (ml)}$$

Le nombre de cycles d'EBVALLO® est déterminé par la réponse au traitement¹



Algorithme de traitement d'EBVALLO®¹

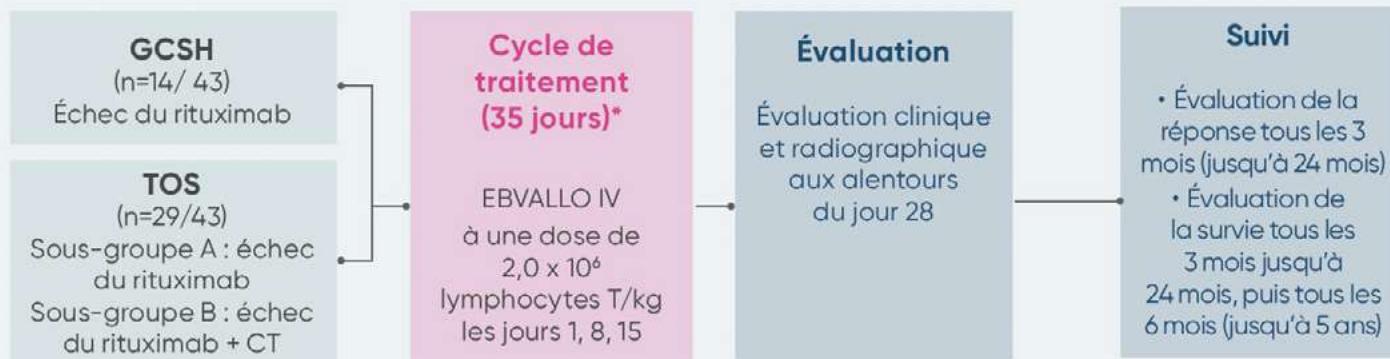


*Une RC à la fin d'un cycle suivie d'une RP ou autre réponse au cours d'un quelconque cycle ultérieur est considérée comme MP.
RC, réponse complète ; RP, réponse partielle ; MS, maladie stable ; RI, réponse indéterminée ; MP, maladie en progression.

Conception de l'étude de phase III ALLELE avec EBVALLO® chez les patients atteints de LPT EBV+ R/R³

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 enfant de plus de 2 ans.



Principaux critères d'inclusion :

- TOS ou GSCH antérieure
- LPT EBV+ confirmée par biopsie
- Échec du rituximab ou du rituximab-chimiothérapie
- ECOG ≤3 si ≥ 16 ans ou Lansky score ≥ 20 si < 16 years
- Maladie mesurable (Deauville score ≥ 3)
- Disponibilité d'un lot pour le patient
- Hommes et femmes de tout âge
- Rémission morphologique de la maladie primaire sous-jacente si GSCH pour un lymphome ou leucémie maligne
- Fonction d'organe adéquate
- Consentement éclairé du patient ou son représentant

Principaux critères d'exclusion :

- Lymphome de Burkitt, Lymphome de Hodgkin classique, Tout lymphome à cellules-T, LPT active du SNC
- Stéroïdes de > 0,5 mg/kg de prednisone ou équivalent, méthotrexate, photophorèse extracorporelle, inhibiteurs des points de contrôle immunitaire
- GVH de grade ≥ 2
- Besoin de vasopresseurs ou de support ventilatoire
- Traitement avec: globuline antithymocyte, anticorps anti-lymphocytes, CTL anti-EBV ou lymphocytes-T à récepteur d'antigène chimérique, Infusion de lymphocytes du donneur (GCSH).
- Grossesse ou allaitement
- Virémie active à l'adénovirus (uniquement en cas de GSCH)

Critère d'évaluation primaire :

- TRO[†]

Critères d'évaluation secondaires :

- DR pour GSCH et pour TOS
- TRO
- CR
- PR
- Temps jusqu'à la réponse (TTR)
- Temps jusqu'à la meilleure réponse
- SG[‡]
- Taux de perte/rejet de greffon (chez les patients TOS)
- Profil de tolérance

À la date limite de collecte des données (analyse intermédiaire du 5 novembre 2021).

14 patients ont été inclus dans la cohorte GSCH 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 (GSCH) 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 GSCH.

Glossaire

CM, chimiothérapie; CPA, cellule présentatrice d'antigène; CTL, souches de lymphocytes T cytotoxiques; DR, durée de la réponse; EBV+, positif au virus d'Epstein-Barr; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EIGT, effet indésirable grave survenu pendant le traitement; GCSH, greffe de cellules souches hématopoïétiques; ; SG, survie globale. [‡]Ce critère d'évaluation secondaire a été évalué mais les résultats ne sont pas présentés car la méthodologie retenue n'a pas été jugée pertinente; GVH, réaction du greffon contre l'hôte; HLA, antigène leucocytaire humain; IC, intervalle de confiance; ICANS, syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires; IR, réponse indéterminée; IV, intraveineux; LPT, maladie lymphoproliférative post-transplantation; MP, maladie en progression; MS, maladie stable; NE, non évaluables; PMNC, cellule mononucléaire périphérique; RC, réponse complète; RP, réponse partielle; SNC, système nerveux central; TESAEs, Effets indésirables graves liés au traitement; TFR, poussée tumorale; TOS, transplantation d'organe solide; TRO, taux de réponse objective; TTR, délai de réponse.

EBVALLO® chez les patients atteints de LPT EBV+ R/R: Résultats d'efficacité de l'étude ALLELE^{1,3}

A la date limite de collecte des données (analyse intermédiaire du 5 novembre 2021). AMM obtenue sous circonstances exceptionnelles (procédure centralisée: 16 décembre 2022): le titulaire doit fournir des mises à jour annuelles sur toute nouvelle information concernant l'efficacité et la tolérance du tabelecluse.

► Critère d'évaluation primaire



51%

TAUX DE RÉPONSE OBJECTIVE DANS LA POPULATION GLOBALE

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

Taux de réponses pour EBVALLO® dans l'étude ALLELE:

TRO	GCSH	TOS	Pop. Globale
	7 (50%) IC 95% 23-77	15 (52%) IC 95% 33-71	22 (51%) IC 95% 36-67
Meilleure réponse			
CR	6 (43%)	6 (21%)	12 (28%)
PR	1 (7%)	9 (31%)	10 (23%)
Maladie Stable	3 (21%)	2 (7%)	5 (12%)
Progression	2 (14%)	7 (24%)	9 (21%)
Non évaluable	2 (14%)	5 (17%)	7 (16%)

► Critères d'évaluation secondaires Etude ALLELE® : Durée médiane de la réponse



23 mois
(IC à 95% : 6,8 - NE)

Dans la population globale

15,2 mois
(IC à 95% : 1,2-NE)

Dans le groupe TOS

23 mois
(IC à 95% : 15,9-NE)

Dans le groupe GCSH

► Critères d'évaluation secondaires

Taux de RC dans la population globale



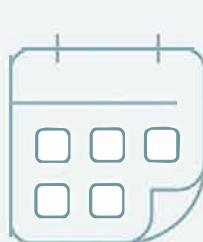
Taux de RP dans la population globale



Nombre médian de cycles d'EBVALLO® reçus dans la population globale



► Critères d'évaluation secondaires: délai médian de réponse



1,0 mois
(IQR: 1,0 - 2,1)

1,1 mois
(IQR: 1,0-3,0)

1,0 mois
(IQR: 1,0-1,0)

Dans la population globale

Dans le groupe TOS

Dans le groupe GCSH

► Critères d'évaluations secondaires: Taux de perte / rejet de greffon chez les patients TOS:

Le risque potentiel de rejet de greffe d'organe solide a été signalé chez un seul patient : l'effet indésirable de Grade 1 chez un patient ayant subi une greffe cardiaque survenant pendant le traitement a été rapporté comme non lié au tablecleucel par l'investigateur et n'a entraîné aucun changement de dose ni interruption du traitement.

► Changement de lot avec restriction de HLA différente :

Au total, 17 des 43 patients ont eu un changement de lot.

Le taux de 17/43 patients est de 39,5 %.

Au total, 17 des 43 patients ont eu un changement de lot.

Avis de la Commission de la Transparence d'EBVALLO®/tablecleucel (7 juin 2023)



EBVALLO® chez les patients atteints de LPT EBV+ R/R: Résultats d'efficacité de l'étude ALLELE^{1,3}

A la date limite de collecte des données (analyse intermédiaire du 5 novembre 2021). AMM obtenue sous circonstances exceptionnelles (procédure centralisée: 16 décembre 2022): le titulaire doit fournir des mises à jour annuelles sur toute nouvelle information concernant l'efficacité et la tolérance du tabelecluse.

► Progression

GCSH (n=14)

TOS (n=29)

	Grade 1/2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1/2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Progression	0	3 (21%)	1 (7%)	1 (7%)	6 (21%)	8 (28%)	0	2 (7%)

► Décès:

Groupe GCSH : 4/14 (29 %)

Groupe TOS : 14/29 (48 %)

- Événements indésirables graves mortels pendant le traitement :
 - 1/14 (7 %) patient GCSH
 - 4/29 (14 %) patients SOT (1 progression de la maladie chez 3 patients, 1 insuffisance respiratoire et 1 syndrome de défaillance d'organes multiples)
- Aucun des événements indésirables graves mortels survenant pendant le traitement n'a été rapporté comme lié au tabelecluse.
- Autres patients, dont 3/14 (21 %) groupe GCSH et 10/29 (34 %) groupe TOS décédés d'autres causes (progression de la maladie chez 6 patients, EI non liés au traitement chez 2 patients, 5 patients décédés après la fin de l'étude avec des données manquantes).

► Effets indésirables de tous grades et principales anomalies biologiques observées avec EBVALLO® au cours de l'étude ALLELE³

	GCSH (n=14)			TOS (n=29)		
	Grade 1/2	Grade 3	Grade 4	Grade 1/2	Grade 3	Grade 4
Progression						
Fièvre	5 (36%)	0	0	7 (24%)	1 (3%)	0
Diarrhée	4 (29%)	0	0	8 (28%)	0	0
Fatigue	3 (21%)	1 (7%)	0	3 (10%)	2 (7%)	0
Nausée	4 (29%)	0	0	3 (10%)	2 (7%)	0
Diminution du taux de neutrophiles	1 (7%)	2 (14%)	2 (14%)	0	2 (7%)	2 (7%)
Vomissement	3 (21%)	0	0	2 (7%)	4 (14%)	0
Constipation	1 (7%)	1 (7%)	0	4 (14%)	0	0
Perte d'appétit	2 (14%)	1 (7%)	0	3 (10%)	0	0
Hypotension	1 (7%)	0	0	3 (10%)	2 (7%)	0
Douleurs abdominales	2 (14%)	0	0	2 (7%)	1 (3%)	0
Insuffisance rénale aiguë	0	0	0	1 (3%)	3 (10%)	1 (3%)
Anémie	0	1 (7%)	0	2 (7%)	2 (7%)	0
Déshydratation	2 (14%)	1 (7%)	0	1 (3%)	1 (3%)	0
Dyspnée	2 (14%)	0	0	3 (10%)	0	0
Hypokaliémie	2 (14%)	1 (7%)	0	2 (7%)	0	0
Hypomagnésémie	2 (14%)	0	0	3 (10%)	0	0
Sepsis	0	0	3 (21%)	0	2 (7%)	0

	Population Globale (n=43)				
	Grade 1/2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
Progression	6 (14%)	11 (26%)	1 (2%)	3 (7%)	21 (49%)
Fièvre	12 (28%)	1 (2%)	0	0	13 (30%)
Diarrhée	12 (28%)	0	0	0	12 (28%)
Fatigue	6 (14%)	3 (7%)	0	0	9 (21%)
Nausée	7 (16%)	2 (5%)	0	0	9 (21%)
Diminution du taux de neutrophiles	1 (2%)	4 (9%)	4 (9%)	0	9 (21%)
Vomissement	5 (12%)	4 (9%)	0	0	9 (21%)
Constipation	5 (12%)	1 (2%)	0	0	6 (14%)
Perte d'appétit	5 (12%)	1 (2%)	0	0	6 (14%)
Hypotension	4 (9%)	2 (5%)	0	0	6 (14%)
Douleurs abdominales	4 (9%)	1 (2%)	0	0	5 (12%)
Insuffisance rénale aiguë	1 (2%)	3 (7%)	1 (2%)	0	5 (12%)
Anémie	2 (5%)	3 (7%)	0	0	5 (12%)
Déshydratation	3 (7%)	2 (5%)	0	0	5 (12%)
Dyspnée	5 (12%)	0	0	0	5 (12%)
Hypokaliémie	4 (9%)	1 (2%)	0	0	5 (12%)
Hypomagnésémie	5 (12%)	0	0	0	5 (12%)
Sepsis	0	2 (5%)	3 (7%)	0	5 (12%)

EBVALLO® chez les patients atteints de LPT EBV+ R/R: Résultats de tolérance au cours de l'étude ALLELE^{1,3}

Les événements indésirables d'intérêt particulier ont été signalés chez un seul patient dans le groupe GCSH (GVH chronique de grade 1), qui a été rapporté comme non grave et non lié au tabelecleucel par les investigateurs et n'a entraîné aucun changement de dose ou interruption du traitement.

Aucun autre événement indésirable d'intérêt particulier n'a été signalé.

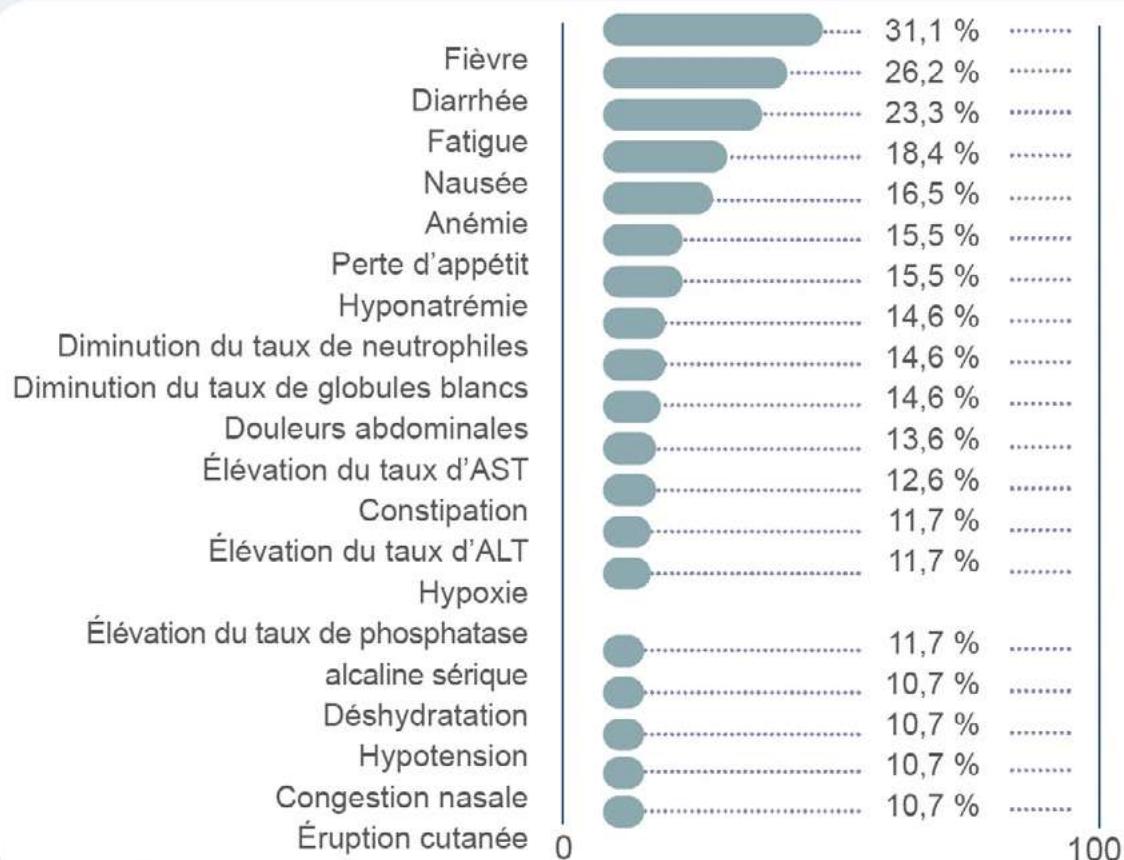
En plus des événements indésirables d'intérêt particulier :

- Aucun risque identifié de réaction de poussée tumorale n'a été rapporté.
- Aucun risque potentiel de rejet de la moelle n'a été rapporté.

Effets indésirables les plus graves

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.

► La fréquence des effets indésirables liés à EBVALLO® a été évaluée chez 103 patients faisant partie d'un programme d'études cliniques:¹



► Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi:

1. Réaction de poussée tumorale (RPT)

Des cas de RPT sont survenus avec l'utilisation d'EBVALLO® : les patients traités doivent être étroitement surveillés (cf. RCP)

2. Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

Des cas de GvHD ont été signalés après un traitement avec EBVALLO®, les patients traités doivent être surveillés (cf. RCP)

3. Rejet d'une transplantation d'organe solide

Des cas de rejet d'organe solide greffé ont été signalés après le traitement avec EBVALLO®, les patients doivent être surveillés (cf. RCP)

4. Rejet de greffe de cellules souches hématopoïétiques

Il existe un risque potentiel de rejet de GCSH lié aux réactions immunitaires humorales ou à médiation cellulaire. Aucun événement de rejet de GCSH n'a été rapporté dans les études cliniques, les patients doivent être surveillés (cf. RCP)

5. Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Des cas de SRC ont été rapportés après un traitement par EBVALLO®, les patients doivent être surveillés (cf. RCP)

6. 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.

► Résumé

	Pseudo progression tumorale	
	Syndrome neurotoxique associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)	
	Réaction liée à la perfusion	Aucun cas rapporté
	Syndrome de libération des cytokines (CRS)	
	Transmission de maladies infectieuses	
	Rejet de greffe de moelle osseuse	
	Maladie du greffon contre l'hôte (GVH)	Aucun cas rapporté en lien avec EBVALLO®
	Rejet de la greffe d'organe solide	Aucun cas rapporté en lien avec EBVALLO®

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 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 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 de tabelecleucel 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 tabelecleucel 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 tabelecleucel 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 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 foetus 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 foetus.

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.

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

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

Classe de système d'organes (SOC)	Effets indésirables	Fréquence (tous grades confondus)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Fatigue Frissons 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 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 plaquettaires Diminution du fibrinogène sanguin	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.

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 : <https://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 & appels gratuits

▼ 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.

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.

Maladie Lymphoproliférative Post-Transplantation (LPT ou PTLD : *post-transplant lymphoproliferative disorder*)

EBVALLO® chez les patients atteints de LPT EBV+ récidivante ou réfractaire:¹

**UNE SOLUTION ADAPTÉE À CHAQUE PATIENT.
DÉJÀ PRÊTE.**

EBVALLO® est indiqué en monothérapie dans le traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints de LPT EBV+ récidivante ou réfractaire ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Pour les patients ayant reçu une TOS, le traitement antérieur comprend de la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée.

FRANCE : Prix Galien attribué par un Jury d'experts indépendants le 14.12.2023.
[\(<https://prixgalien.fr/reglement-du-concours>\)](https://prixgalien.fr/reglement-du-concours).



INTERNATIONAL : Prix Galien attribué par un Jury d'experts indépendants le 20.06.2024.
[\(<https://prixgalien.fr/reglement-du-concours>\)](https://prixgalien.fr/reglement-du-concours).



Références

1. EBVALLO® Résumé des caractéristiques du produit. 21 décembre 2023.
2. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence - Ebvallo - 7 juin 2023.
3. Mahadeo et al, Tabelecleucel for allogenic haematopoietic stem-cell or solid organ transplant recipients with Epstein-Barr viruspositive post-transplant lymphoproliferative disease after failure of rituximab or rituximab and chemotherapy (ALLELE): a phase 3, multicentre, open-label trial. Published online January 31, 2024. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00649-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00649-6).