

EBVALLO[®] ▼
tabelecleucel

Gids voor artsen

Een handleiding voor ondersteuning van patiënten die worden behandeld met **EBVALLO (tabelecleucel)**.

EBVALLO is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder met recidief of refractair Epstein-Barrvirus-positief post-transplantatie lymfoom (EBV+ PTLD) die ten minste één eerdere therapie hebben gekregen. Voor patiënten die een solide orgaantransplantatie hebben ondergaan, omvat eerdere therapie chemotherapie, tenzij chemotherapie ongeschikt is.¹



Pierre Fabre
Oncology

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Zo kan nieuwe veiligheidsinformatie snel worden geïdentificeerd. Zorgverleners worden verzocht vermoedelijke bijwerkingen te melden.

WOORDENLIJST

- **ALT:** Alanine transaminase
- **AST:** Aspartaat transaminase
- **CR:** Complete respons
- **CRS:** Cytokinerelasesyndroom
- **DMSO:** Dimethylsulfoxide
- **EBV:** Epstein-Barrvirus
- **EBV+ PTLD:** Epstein-Barrvirus positief post-transplantatie lymfoom
- **GvHD:** Graft versus host-ziekte
- **HBV:** Hepatitis B-virus
- **HCT:** Hematopoietische stamceltransplantatie
- **HCV:** Hepatitis C-virus
- **HIV:** Humaan immunodeficiëntievirus
- **HLA:** Humaan leukocytenantigeen
- **ICANS:** Immuneffectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom
- **IR:** Indeterminate response (onbepaalde respons)
- **NSAIDs:** Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen
- **ORR:** Objectief responspercentage
- **OS:** Overall Survival (algehele overleving)
- **PD:** Progressieve ziekte
- **PR:** Partiële respons
- **PTLD:** Post-transplantatie lymfoom
- **SD:** Stabiele ziekte
- **SOT:** Transplantatie van solide organen
- **TFR:** Tumour flare-reactie

REFERENTIES

1. EBVALLO Samenvatting van de productkenmerken. **2.** Dierickx D, et al. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *N Engl J Med.* 2018;378:549–562. **3.** Nijland ML, et al. Epstein-Barr virus-positive posttransplant lymphoproliferative disease after solid organ transplantation: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Transplant Direct.* 2016;2(1):e48. **4.** Mahadeo, K.M. et al. (2024). Tabelecleucel for allogeneic haematopoietic stem-cell or solid organ transplant recipients with Epstein–Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease after failure of Rituximab or rituximab and chemotherapy (allele): A phase 3, Multicentre, open-label trial. *The Lancet Oncology*, January 2024.

INHOUDSOPGAVE

1	EBV+ PTLD overzicht	4
2	EBVALLO overzicht	4
	A • Wat is EBVALLO?	4
	B • Indicatie	5
	C • Werkzaamheid	5
	D • Veiligheidsprofiel	6
3	EBVALLO toediening	7
	A • Dosisberekening	7
	B • Toediening	7
	C • Behandelingsalgoritme	8
	D • Monitoring	9
4	Contra-indicaties	9
5	Interacties	9
6	Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik	10
7	Patiëntenbegeleiding	13

1. EBV+ PTLD OVERZICHT²⁻⁴

Epstein-Barrvirus positief post-transplantatie lymfoom (EBV+ PTLD) is een zeldzame, acute en mogelijk levensbedreigende groep van lymfoïde aandoeningen die ontstaan na transplantatie.²⁻³

- **EBV** infecteert voornamelijk B-cellen.
- **Bij een immunocompetente gastheer:**
 - T-cellen doden geïnfecteerde B-cellen tijdens intermitterende EBV-lytische fasen, waardoor de infectie onder controle blijft.
 - Tegelijk integreert het EBV-DNA in het DNA van geïnfecteerde B-cellen en ontstaat er een latente infectie die het immuunsysteem meestal wel onder controle houdt, maar niet kan verwijderen.
- **Bij transplantatiepatiënten onder immuunsuppressie:**
 - Onderdrukking van de T-celactiviteit zorgt ervoor dat de EBV-infectie onopgemerkt blijft door het immuunsysteem.
 - EBV-geïnfecteerde B-cellen kunnen transformeren en snel prolifereren waardoor PTLD ontstaat.

De **slechte prognose** geassocieerd met EBV+ PTLD na falen van een behandeling met rituximab vraagt om snelle interventie. De mediane OS na falen van rituximab +/- chemotherapie is **0,7 maanden** na HCT (hematopoïetische celtransplantatie) en **4,1 maanden** na SOT (transplantatie van solide organen).⁴

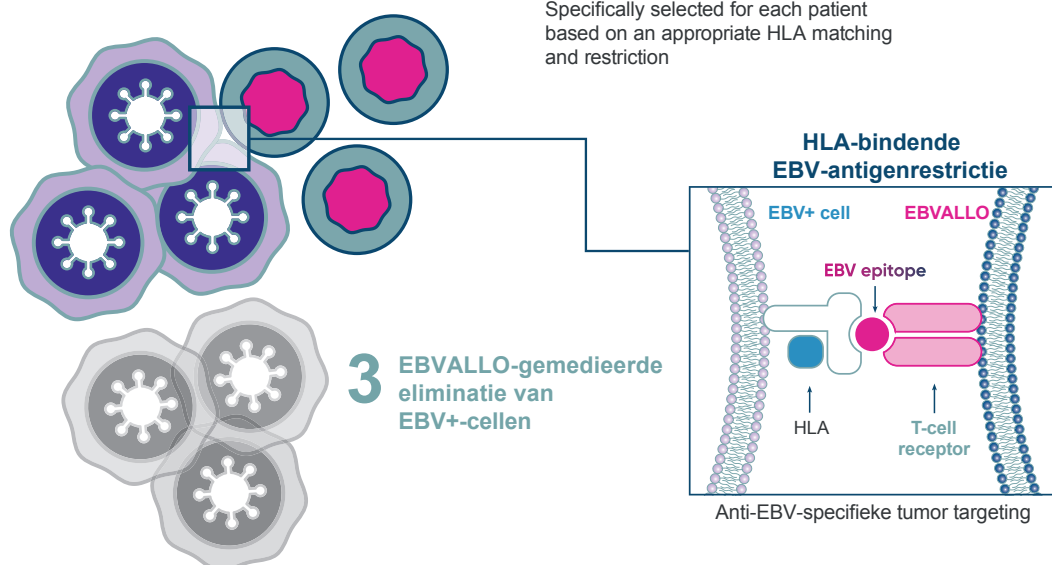
2. EBVALLO OVERZICHT

A • WAT IS EBVALLO?¹

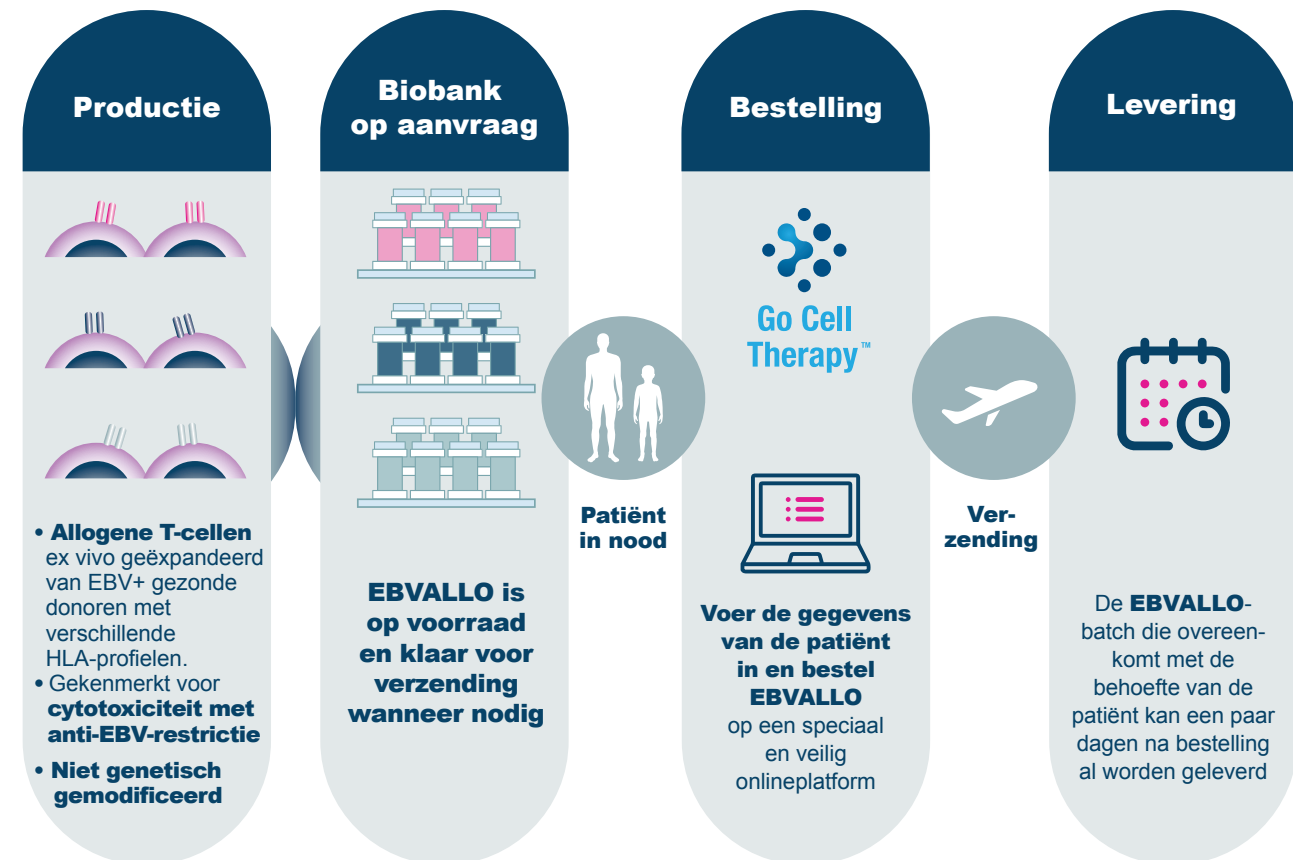
1 EBV-geïnfecteerde prolifererende B-lymfocyten

2 EBVALLO: allogene anti-EBV-specifieke cytotoxische T-cellen

Specifically selected for each patient based on an appropriate HLA matching and restriction



EBVALLO (tabelecleucel) is een allogene Epstein-Barrvirus (EBV)-specifieke T-celimmunotherapie die gericht is tegen EBV-geïnfecteerde prolifererende cellen en deze vernietigt, gebaseerd op humaan leukocytenantigeen (HLA)-restrictie.



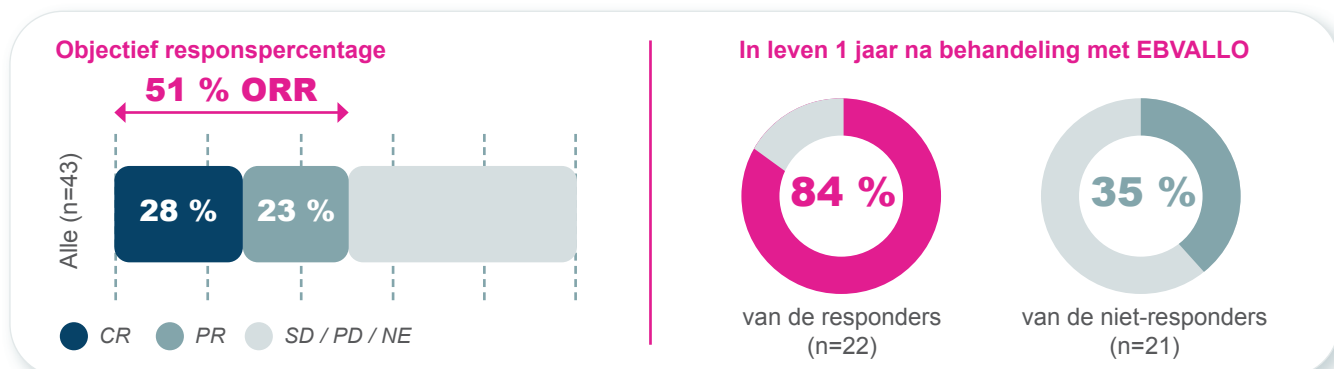
EBVALLO wordt geproduceerd uit T-cellen geoogst van menselijke donoren.

Voor elke patiënt wordt een batch van EBVALLO geselecteerd uit de bestaande productvoorraad, op basis van een passende HLA-matching en -restrictie.

B • INDICATIE ¹

- EBVALLO is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder met recidief of refractair Epstein-Barrvirus-positief post-transplantatie lymfoom (EBV+ PTLD) die ten minste één eerdere therapie hebben gekregen.
- Voor patiënten die een solide orgaantransplantatie hebben ondergaan, omvat eerdere therapie chemotherapie, tenzij chemotherapie ongeschikt is.

C • WERKZAAMHEID ⁴

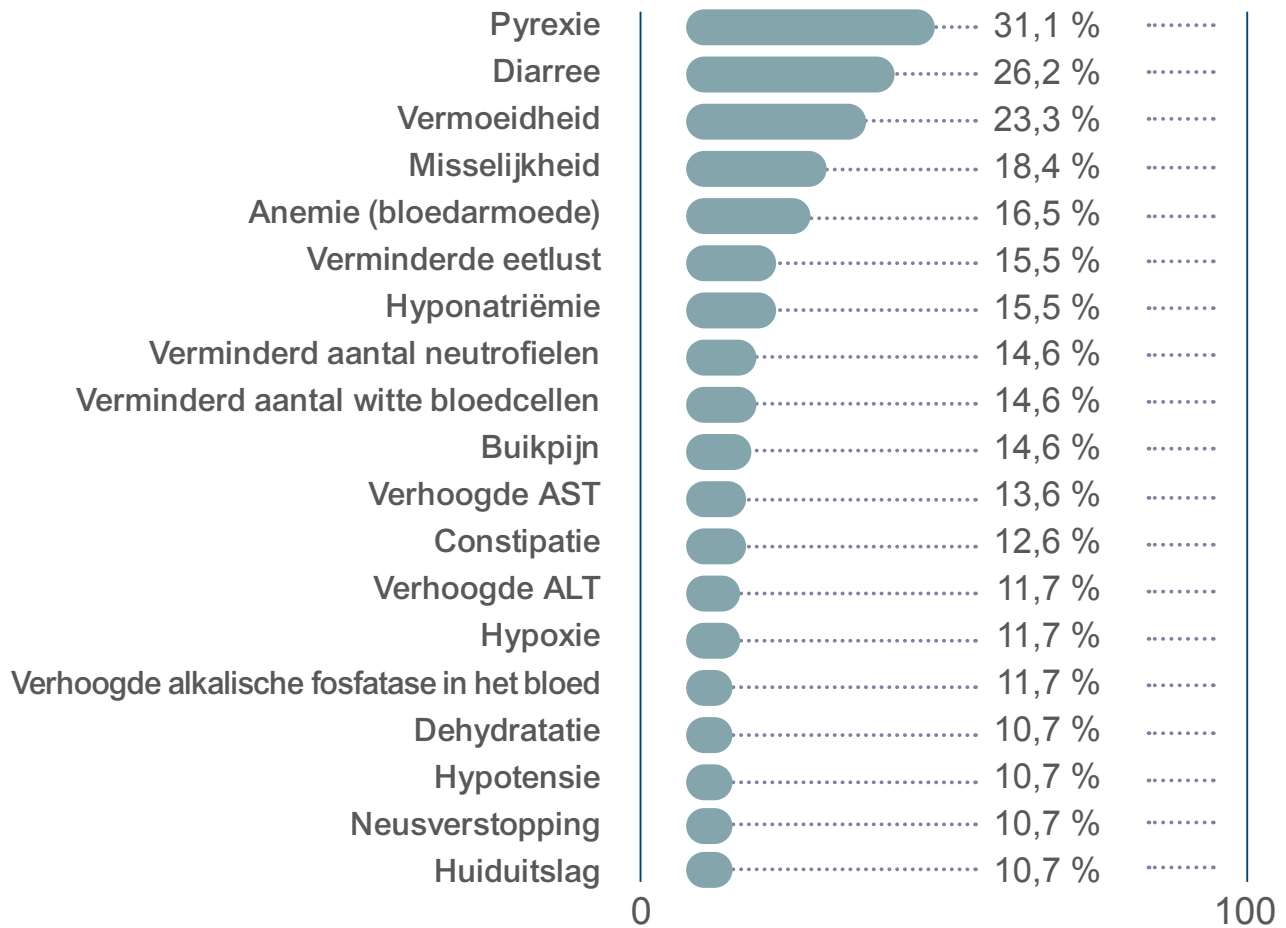


ORR: objectief responspercentage, OS: algehele overleving, CR: complete respons, PR: partiële respons, SD: stabiele ziekte, PD: progressieve ziekte, NE: omvat niet-evalueerbare, ontbrekende en onbepaalde respons.

D • VEILIGHEID ¹

Frequenties van bijwerkingen met EBVALLO werden beoordeeld bij 103 patiënten in het PTLD-ontwikkelingsprogramma:

Meest voorkomende bijwerkingen ¹



Meest ernstige bijwerkingen ¹

Bijwerkingen	Aantal patiënten (%)	Graad	Resultaat
Tumour flare-reactie	1 (1 %)	3	Hersteld
Graft versus host-ziekte (GVHD)	5 (4,9 %)	2 graad 1 1 graad 2 1 graad 3 1 graad 4	Er werden geen fatale voorvallen gemeld. 4 patiënten herstelden van GvHD.

3. EBVALLO TOEDIENING ¹

A • DOSISBEREKENING ¹

Om het volume EBVALLO te bepalen dat u aan uw patiënt moet toedienen, moet u rekening houden met:

- Het gewicht van de patiënt;
- De werkelijke concentratie van de batch vermeld in het LIS (batchinformatieblad)

De berekening is als volgt:



Ouderen
 (>= 65 jaar oud)

Geen dosisaanpassing



Lever- en nierfunctiestoornis

Geen dosisaanpassing

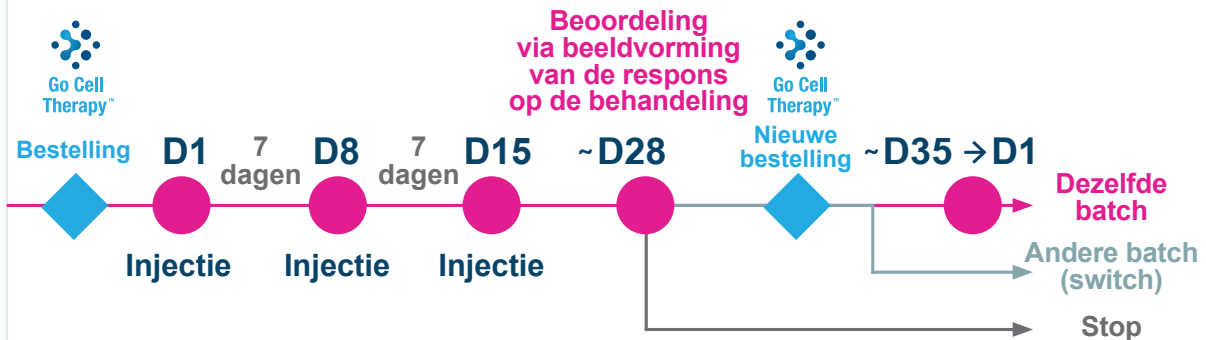


Pediatrische patiënten

Dezelfde dosering en toediening bij pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder als bij volwassen patiënten

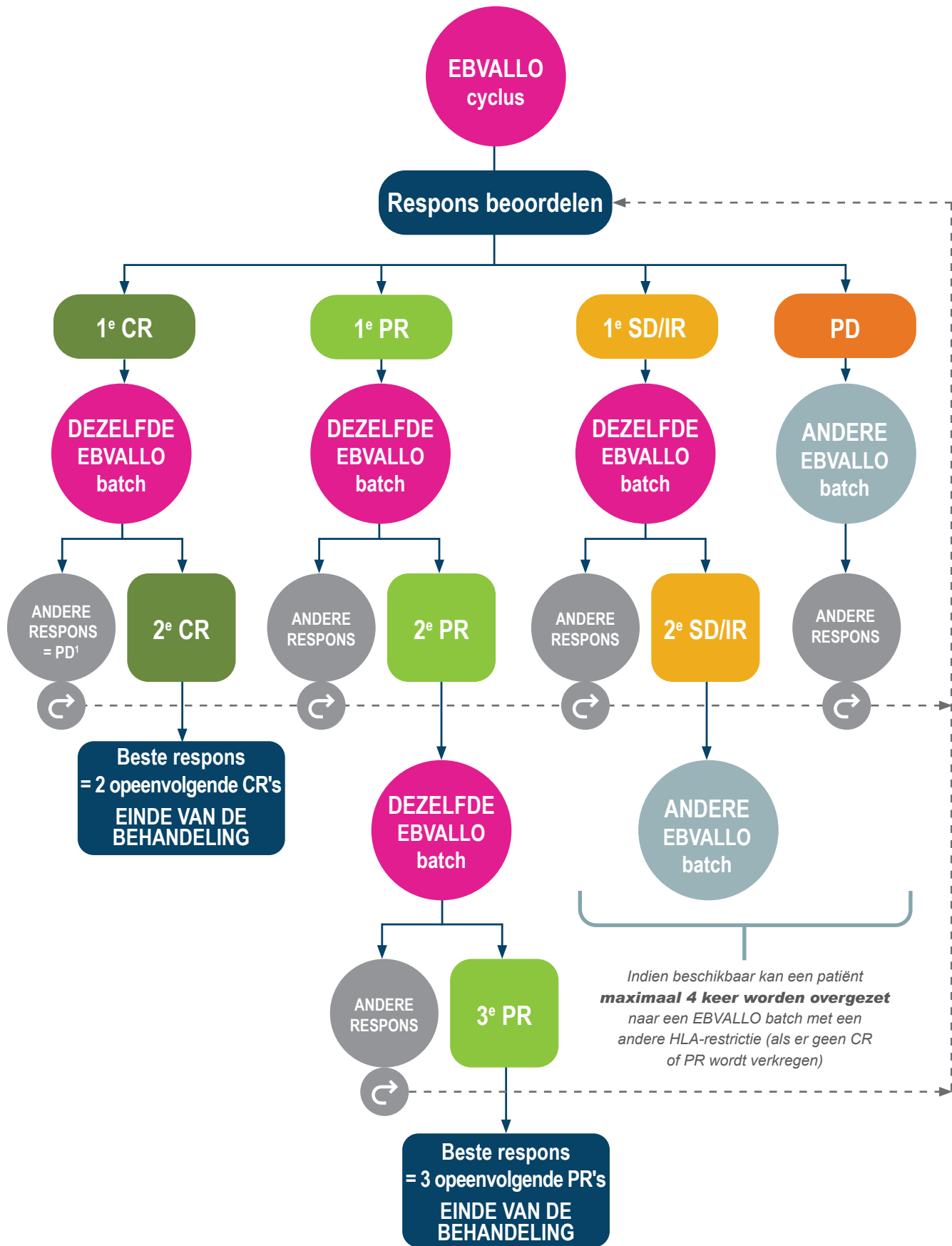
B • TOEDIENING ¹

1 cyclus (~35 dagen)



- EBVALLO wordt toegediend over meerdere cycli van 35 dagen, waarin de patiënten EBVALLO krijgen op **dag 1, 8 en 15**, gevolgd door **observatie tot dag 35**.
- Een respons wordt beoordeeld op ongeveer dag 28.

C • BEHANDELINGSALGORITME 1



1. CR aan het eind van een cyclus gevolgd door PR of een andere respons bij een volgende cyclus wordt beschouwd als PD
 CR: complete respons, PR: partiële respons, SD: stabiele ziekte, IR: onbepaalde respons, PD: progressieve ziekte

D • MONITORING¹



Het wordt aanbevolen om de vitale functies te controleren:

- onmiddellijk vóór elke injectie van EBVALLO
- binnen 10 minuten na het beëindigen van de injectie
- 1 uur na het starten van de injectie

4. CONTRA-INDICATIES¹



Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen: dimethylsulfoxide, humaan serumalbumine, fosfaatgebufferde zoutoplossing.



Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

- EBVALLO wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.
- Vrouwen die borstvoeding geven moeten worden ingelicht over mogelijke risico's voor het kind dat borstvoeding krijgt.
- Er zijn geen gegevens over het effect van tabelecleucel op de vruchtbaarheid.

5. INTERACTIES¹



Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

5.

INTERACTIES ¹



Immunosuppressieve en cytotoxische therapieën:

- EBVALLO mag uitsluitend worden toegediend **na een adequate uitwasperiode** van cytotoxische middelen.
- Bij patiënten die **chronisch met corticosteroiden worden behandeld**, moet de dosis van deze geneesmiddelen zoveel worden verlaagd als klinisch veilig en geschikt is. Het wordt aanbevolen om niet meer dan 1 mg/kg prednison of gelijkwaardig per dag toe te dienen. EBVALLO is niet onderzocht bij patiënten die corticosteroiden krijgen in een dosis van meer dan 1 mg/kg prednison of gelijkwaardig per dag.

CD20-gerichte antilichamen:

- **Er wordt niet verwacht dat behandelingen met CD20-gerichte antilichamen** de activiteit van EBVALLO beïnvloeden.

6.

BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN ¹



Tumour flare-reactie (TFR):

- TFR is **opgetreden bij gebruik van EBVALLO**, meestal de eerste dagen na de behandeling.
- TFR is een **acute ontstekingsreactie** ter hoogte van tumorlocaties, die zich kan uiten in een plotse en pijnlijke toename van de tumorgrootte of vergroting van bij de ziekte betrokken lymfeklieren. TFR kan lijken op progressie van de ziekte. Patiënten met een hoge tumorlast vóór de behandeling lopen risico op ernstige TFR. Afhankelijk van de locatie van de tumor of lymfadenopathie kunnen er complicaties (bijv. ademnood en cognitieve stoornissen) ontstaan als gevolg van het massa-effect, waaronder compressie/obstructie van nabijgelegen anatomische structuren.
- Vóór toediening van Ebvallo kunnen **analgetica, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) of gelokaliseerde radiotherapie** worden overwogen voor patiënten bij wie de locatie van de tumor tot complicaties kan leiden.
- Patiënten moeten **nauwlettend worden gecontroleerd** op tekenen en symptomen van TFR, in het bijzonder tijdens de eerste cyclus.



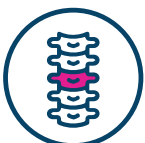
Graft versus host-ziekte (GvHD):

- GvHD is **gemeld na behandeling met EBVALLO**. Dit zou **eerder verband kunnen houden met het afbouwen of stoppen van immunosuppressieve therapieën** voor de behandeling van PTLD dan met een direct effect van EBVALLO.
- **Het voordeel van een behandeling met EBVALLO moet worden afgewogen** tegen het mogelijke risico op GvHD. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van GvHD, zoals huiduitslag, abnormale leverenzymen in het bloed, geelzucht, misselijkheid, braken, diarree en bloederige ontlasting.



Afstoting van een solide orgaantransplantaat:

- Afstoting van een solide orgaantransplantaat is **gemeld na behandeling** met EBVALLO. Behandeling met EBVALLO kan het risico op afstoting verhogen bij solide orgaantransplantaten. Dit zou **eerder verband kunnen houden met het afbouwen of stoppen van immunosuppressieve therapieën** voor de behandeling van PTLD dan met een direct effect van EBVALLO.
- **Het voordeel van een behandeling met EBVALLO moet voor de start van de behandeling worden afgewogen** tegen het mogelijke risico op afstoting van een solide orgaantransplantaat. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van afstoting van solide orgaantransplantaten.



Afstoting van beenmergtransplantaat:

- Er is een **mogelijk risico** op afstoting van beenmergtransplantaat op basis van humorale of celgemedieerde immuunreacties. In klinische studies is **geen afstoting van beenmergtransplantaten gemeld**.
- Patiënten moeten worden **gecontroleerd** op tekenen en symptomen van afstoting van beenmergtransplantaat.



Cytokinereleasesyndroom (CRS):

- CRS is **gemeld na behandeling** met EBVALLO. Patiënten moeten worden **gecontroleerd** op tekenen en symptomen van CRS, zoals pyrexie, koude rillingen, hypotensie en hypoxie.
- De diagnose CRS vereist het uitsluiten van andere oorzaken van systemische ontstekingsreactie, waaronder infectie.
- CRS moet worden behandeld volgens het oordeel van de arts, op basis van het klinisch beeld van de patiënt.



Immuueffectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS):

- ICANS is **gemeld na behandeling** met EBVALLO.
- Patiënten moeten worden **gecontroleerd** op tekenen en symptomen van ICANS, zoals een verminderd bewustzijnsniveau, verwardheid, epileptische aanvallen en hersenoedeem.
- De diagnose ICANS vereist het uitsluiten van andere oorzaken.



Infusiegerelateerde reacties:

- **Na injectie van EBVALLO** zijn infusiegerelateerde reacties gemeld, zoals pyrexie en niet-cardiale pijn op de borst.
- Patiënten moeten ten minste gedurende 1 uur na de behandeling worden **gecontroleerd** op tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties.



Overgevoelighedsreacties:

- Ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, kunnen optreden door de aanwezigheid van dimethylsulfoxide (DMSO) in EBVALLO.



Overdracht van infectieverwekkers:

- **EBVALLO wordt verkregen uit menselijke donorbloedcellen.** De donoren worden gescreend en hebben negatief getest op relevante overdraagbare ziekteverwekkers en ziekten, waaronder HBV, HCV en HIV. Hoewel de batches EBVALLO worden getest op steriliteit, mycoplasma en adventieve agentia, **bestaat er een risico op overdracht van infectieverwekkers.**
- **Alle batches worden getest om er zeker van te zijn dat er geen adventieve agentia worden gedetecteerd, waaronder CMV.** Sommige batches EBVALLO worden geproduceerd vanuit donoren die positief zijn voor cytomegalovirus (CMV). Tijdens de klinische ontwikkeling werden batches van EBVALLO verkregen van CMV-positieve donoren toegediend aan CMV-negatieve patiënten wanneer een geschikte batch afkomstig van een CMV-seronegatieve donor niet beschikbaar was. In deze subpopulatie werden geen seroconversies waargenomen.
- Zorgverleners die EBVALLO toedienen, moeten **patiënten daarom controleren op tekenen en symptomen van infecties** na de behandeling en indien nodig passend behandelen.

7. PATIËNTENBEGELEIDING



Ondersteuning van patiënten:

○ De patiënten voorlichten en betrekken bij hun ziekte zijn van wezenlijk belang voor de behandeling.

Uw steun helpt de patiënt meer inzicht te krijgen in:



de ziekte



de behandeling



de bijwerkingen

Er is documentatie beschikbaar voor uw patiënt, vraag het aan uw Pierre Fabre-vertegenwoordiger.



Pierre Fabre Oncology

Pierre Fabre Santé Benelux
Henri Joseph Genessestraat 1,
1070 Brussel

quality.benelux@pierre-fabre.com (voor quality gerelateerde vragen)
vigilance.benelux@pierre-fabre.com (voor bijwerkingen gerelateerde vragen)
oncology.be@pierre-fabre.com (voor overige informatie)



<https://www.pierrefabre-oncologie.be/aandachtsgebieden/relapsed-refractory-ebv-ptld/>

© 2024 Pierre Fabre, alle rechten voorbehouden.

BE_EBV_20240258/1906/24VL