

[Summarized Information English](#)

[Informations résumées Français](#)

[Samengevatte informatie Nederlands](#)

Summarized Information_English

Product Name	Tabelecleucel (Ebvallo)
Active substance	Tabelecleucel (Allogeneic Epstein-Barr Virus Cytotoxic T-Lymphocytes)
Indication and conditions of use	<p>Tabelecleucel is indicated as monotherapy for treatment of adult and paediatric patients 2 years of age and older with relapsed or refractory Epstein-Barr virus positive post-transplant lymphoproliferative disease (EBV+ PTLD) who have received at least one prior therapy. For solid organ transplant patients, prior therapy includes chemotherapy unless chemotherapy is inappropriate.</p> <p>Tabelecleucel is administered as an intravenous (IV) injection over 5 to 10 minutes. During each 35-day cycle, patients receive tabelecleucel on days 1, 8, and 15. The number of cycles of tabelecleucel to be administered is determined by the response to treatment. No dose adjustment is required in patients ≥ 65 years of age. Posology and administration in paediatric patients 2 years of age and older are the same as for adult patients.</p>

Conditions, delays and further rules for participation of patients

INCLUSION CRITERIA

A patient will be considered eligible to receive tabellecleucel treatment if all the following inclusion criteria are satisfied:

1. Patient must not be eligible for a tabellecleucel clinical trial and/ or a clinical trial running in the above indication OR, if a patient is considered eligible based on all other eligibility criteria, is unable to be referred to the clinical trial site according to the treating physician's judgment due to a medical condition, comorbidities, or other factors.
2. Relapsed or refractory EBV+ PTLD, defined as failure to achieve response (ie, complete response [CR] or partial response [PR]) or recurrent disease to one prior line of systemic therapy.
3. For patients developing PTLD following Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) for malignant disorder, the underlying malignancy must be in morphologic remission and patient must demonstrate a stable graft as evidenced by chimerism measurements.
 Note. In early post-transplant, where serial chimerism data is not available, must be at least 4 weeks post-transplant, with stable blood counts.
4. For patients developing PTLD following SOT: prior therapy should include chemotherapy unless chemotherapy is inappropriate.
5. The patient should have adequate blood counts.
6. The patient is not eligible for treatment or cannot be treated satisfactorily with alternative therapy commercially available in Belgium AND reimbursed for the concerned condition, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.
7. Availability of appropriate partially HLA-matched and restricted tabellecleucel lot has been confirmed by the sponsor.
8. Patient or patient's representative is willing and able to provide written informed consent.

EXCLUSION CRITERIA

A patient will not be eligible to receive tabellecleucel treatment if **any** of the following criteria are met:

1. Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
2. Prior or Concurrent Therapies within 4 weeks or 5 half-lives (whichever is shorter):
 - Any investigational product (co-enrollment in a noninterventional study or a study for sample collection only is permitted).
 - Any cytotoxic chemotherapy (systemic or intrathecal), targeted small molecule therapy, or antibody/biologic/cell therapy (EBV-CTLs, chimeric antigen receptor (CAR) therapies, donor lymphocyte infusion, other CTLs).
 Note: prior anti-CD20 antibody use is permitted within the washout period if a subsequent disease response assessment indicates disease progression.

	<ul style="list-style-type: none"> • Therapies which could impact tabellecleucel function: Anti-thymocyte globulin, alemtuzumab or other lymphotoxic therapy. <ol style="list-style-type: none"> 3. Ongoing need for extracorporeal photopheresis or steroid doses > 1 mg/kg/day of prednisone (or equivalent). 4. Severe cardiac and/or respiratory insufficiency. 5. Inability to wean maintenance immunosuppressants to the lowest clinically acceptable dose. 6. Pregnancy. 7. Female of childbearing potential or male with a female partner of childbearing potential, either of whom are unwilling to use a highly effective method of contraception. <p>Of note, patients with high tumor burden prior to treatment are at risk of severe tumor flare reaction (TFR). Depending on the anatomic location of the tumor or lymphadenopathy, complications (e.g., respiratory distress and cognitive disorders) may arise from mass effect including compression/obstruction of adjacent anatomic structures. The benefit-risk of tabellecleucel should be considered prior to administration.</p> <p>Patients should have been clearly and completely informed by the treating physician and have signed the informed consent form before the start of the treatment.</p> <p>Process to include patients</p> <ul style="list-style-type: none"> • Completed and signed Informed Consent Form (ICF) • Signed declaration and written request by the treating physician • Positive advice by the responsible physician • Confirmation of enrolment by the responsible of the program
--	---

<p>Duration of the program</p>	<p>Tabelecleucel will be provided by Pierre Fabre Medicament on an individual patient basis following the criteria stated in this program approved by FAMHP.</p> <p>Pierre Fabre Medicament can end this program at any time. Enrolment of patients in this program will end when drug reimbursement is obtained or when Pierre Fabre Medicament decides to discontinue this program for any other reason. Pierre Fabre Medicament will continue to provide the product for free to all the patients having started the treatment before the program end date, as per recommended treatment schedule or until discontinuation for any reason.</p>
--------------------------------	---

<p>Conditions of distribution</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tabelecleucel should be requested by the treating physician. Note. Being a cell therapy addressing an ultra-rare severe medical condition, only the treatment centers which meet the following requirements can participate in the CUP: <ul style="list-style-type: none"> • The treatment center should be able to receive, stock, prepare and inject cellular products. • The sites must be equipped to prepare tabelecleucel according to the IP manual. • The treating physician should be experienced in the treatment of hemato-/oncological diseases. 2. Prior to sending a request for tabelecleucel to the responsible physician, the treating physician should check the inclusion/exclusion criteria of the program as well as ongoing clinical trials for which a patient could be eligible. 3. The treating physician should send a motivated request (respect of unmet medical need definition) for an individual patient supply of tabelecleucel to the responsible physician (in writing or by an electronic way). This request must include specific patient data and information for the responsible physician to check for the availability of appropriate partially HLA-matched and restricted tabelecleucel preparation and to assess eligibility of the patient. 4. If an appropriate tabelecleucel preparation is available, the responsible physician will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of treating physician to enroll this patient within 3 working days of the adequately completed request. 5. If the responsible physician concludes that the patient is eligible to receive Tabelecleucel through the compassionate use program, the responsible physician will send their agreement to the responsible of the program (Pierre Fabre), giving their positive advice about the eligibility of the patient. The responsible of the program will approve the request and send the written confirmation to the treating physician within 3 working days of the positive advice. 6. Tabelecleucel will be delivered to the entity licensed to dispense medicinal products (e.g. pharmacy, hospital, private medical practice) associated with the requesting physician and the patient. The shipment of tabelecleucel can be initiated once all the formalities (signed contracts, informed consent, etc.) are in place. Total duration between fully justified unsolicited request and delivery of the medication will be approximately 10 working days. 7. If in the clinical judgment of the treating physician, the patient will benefit from continuation of the treatment, he/she can submit a renewal request. 8. For patients that are CMV negative lots from CMV-seronegative donors will be prioritized wherever possible. In case no appropriate lot from a CMV-seronegative donor can be identified a risk notification will be shared with the treating physician to allow appropriate treatment decisions and follow up. 9. For patients for whom no appropriate lot without exclusive lot-graft overlap that is not shared with the patient could be identified, a risk notification will be shared with the treating physician to allow appropriate treatment decisions and follow up.
-----------------------------------	--

<p>Responsible of the program</p>	<p>Responsible of the program Pierre Fabre Medicament Les Cauquillous 81500 Lavour France</p> <p>Email: Roberta.valenti@pierre-fabre.com Backup: francois.denjean@pierre-fabre.com</p> <p>Responsible physician Dr. Alexander Schauwvlieghe, MD, PhD alexander.schauwvlieghe@mytomorrows.com</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Compassionate use program. Document of destruction should be provided to myTomorrows. The medication delivered for an individual patient request in the context of a Compassionate use program can only be used for that particular patient.</p>

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may occur due to dimethyl sulfoxide (DMSO) in tabeclcleucel.

A list of expected adverse reactions is provided below:
These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

Expected adverse reactions		
System organ class (SOC)	Adverse reaction	Frequency
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	Common
	Skin infection	Common
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	Tumour pain	Common
	Tumour flare reaction	Common
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	Very common
	Febrile neutropenia	Common
Immune system disorders	Graft-versus-host disease ^a	Common
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	Very common
	Hyponatraemia	Very common
	Dehydration	Very common
	Hypomagnesaemia	Common
	Hypokalaemia	Common
Psychiatric disorders	Hypocalcaemia	Common
	Confusional state	Common
	Delirium	Common
Nervous system disorders	Disorientation	Common
	Dizziness	Common
	Headache	Common
	Depressed level of consciousness	Common
	Somnolence	Common
Cardiac disorders	Peripheral sensory neuropathy	Common
	Tachycardia	Common

	Vascular disorders	Hypotension Hot flush Cyanosis	Very common Common Common
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Hypoxia Nasal congestion Wheezing Pneumonitis Upper-airway cough syndrome Pulmonary haemorrhage	Very common Very common Common Common Common Common
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea Nausea Abdominal pain ^b Constipation Colitis Abdominal distension Flatulence Dyschezia	Very common Very common Very common Very common Common Common Common Common
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ^c Pruritus Skin ulcer Skin hypopigmentation	Very common Common Common Common
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscular weakness Arthralgia Back pain Myalgia Arthritis Joint Stiffness Soft tissue necrosis	Common Common Common Common Common Common Common
	General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Very common Very common Common

		Fatigue	Common
		Chills	Common
		Chest pain ^d	Common
		Pain	Common
		Localised oedema	
		General physical health deterioration	
	Investigations	Neutrophil count decreased	Very common
		White blood cell count decreased	Very common
		Aspartate aminotransferase increased	Very common
		Alanine aminotransferase increased	Very common
		Blood alkaline phosphatase increased	Very common
		Lymphocyte count decreased	Common Common Common
		Blood creatinine increased	Common Common
		Blood lactate dehydrogenase increased	Common Common
		Platelet count decreased	
		Blood fibrinogen decreased	
	Injury, poisoning and procedural complications	Post procedural oedema	Common
<p>Expected adverse reactions. ^a Graft-versus-host disease (GvHD) includes GvHD in gastrointestinal tract, GvHD in liver, rash maculo-papular (skin GvHD) ^b Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal discomfort, abdominal pain lower ^c Rash includes rash, rash erythematous, rash maculo-papular, rash pustular ^d Chest pain includes musculoskeletal chest pain, non-cardiac chest pain</p>			

Nom du médicament	Tabelecleucel (Ebvallo)
Nom de la substance active	Tabelecleucel (Lymphocytes T cytotoxiques allogènes du virus d'Epstein-Barr)
Indication et conditions d'utilisation	<p>Tabelecleucel est indiqué en monothérapie, pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation positive au virus d'Epstein-Barr (EBV⁺ PTLD), récidivante ou réfractaire, qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients ayant subi une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, à moins que celle-ci ne soit inappropriée.</p> <p>Tabelecleucel est administré sur plusieurs cycles de 35 jours, durant lesquels les patients reçoivent tabelecleucel par voie intraveineuse pendant 5 à 10 minutes, les jours 1, 8 et 15. Le nombre de cycles du médicament à administrer au patient est déterminé par la réponse au traitement.</p> <p>Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients âgés de 65 ans et plus. La posologie et le mode d'administration chez les patients pédiatriques de 2 ans et plus sont les mêmes que chez les patients adultes.</p>

Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme

CRITÈRES D'INCLUSION

Un patient sera considéré comme éligible pour recevoir un traitement par tabeclcleucel si tous les critères d'inclusion suivants sont remplis :

1. Le patient ne doit pas être éligible à un essai clinique sur le tabeclcleucel et/ou à un essai clinique en cours dans l'indication ci-dessus OU, si un patient est considéré comme éligible sur la base de tous les autres critères d'éligibilité, il ne peut pas être orienté vers le site de l'essai clinique selon le jugement du médecin traitant en raison d'un état pathologique, de comorbidités ou d'autres facteurs.
2. EBV⁺ PTLD récidivante ou réfractaire, définie comme l'absence de réponse (c'est-à-dire une réponse complète [RC] ou une réponse partielle [RP]) ou de récurrence à une ligne antérieure de traitement systémique.
3. Pour les patients développant une PTLD à la suite d'une transplantation de cellules hématopoïétiques (HCT) allogénique pour une affection maligne, l'affection maligne sous-jacente doit être en rémission morphologique et le patient doit présenter un greffon stable, comme en témoignent les mesures du chimérisme.

Remarque. Dans les cas de post-transplantation précoce, où les données de chimérisme en série ne sont pas disponibles, le patient doit être au moins 4 semaines après la transplantation, avec une numération sanguine stable.

4. Pour les patients développant une PTLD à la suite d'une SOT : le traitement antérieur doit inclure une chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée.
5. Le patient doit avoir une numération sanguine adéquate.
6. Le patient n'est pas éligible pour un traitement ou ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec une thérapie alternative disponible commercialement en Belgique ET remboursée pour la condition concernée, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité.
7. La disponibilité d'un lot approprié de tabeclcleucel partiellement apparié HLA et restreint a été confirmée par le promoteur de l'essai clinique.
8. Le patient ou son représentant est disposé et capable de fournir un consentement éclairé écrit.

CRITÈRES D'EXCLUSION

Un patient ne sera pas éligible pour recevoir un traitement par tabeclcleucel **si l'un** des critères suivants est rempli :

1. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
2. Traitements antérieurs ou concomitants dans un délai de 4 semaines ou de 5 demi-vies (la plus courte des deux) :
 - Tout produit expérimental (la participation conjointe à une étude non interventionnelle ou à une étude visant uniquement à prélever des échantillons est autorisée).
 - Toute chimiothérapie cytotoxique (systémique ou intrathécale), toute thérapie ciblée par petites molécules ou

	<p>toute thérapie anticorps/biologique/cellulaire (EBV-CTLs, thérapies par récepteurs antigéniques chimériques (CAR), perfusion de lymphocytes de donneurs, autres CTLs). Remarque: l'utilisation antérieure d'anticorps anti-CD20 est autorisée pendant la période d'élimination si une évaluation ultérieure de la réponse à la maladie indique une progression de la maladie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thérapies susceptibles d'avoir un impact sur la fonction de tabeclucel : Globuline antithymocytaire, alemtuzumab ou autre thérapie lymphotoxique. <ol style="list-style-type: none"> 3. Besoin continu de photophérese extracorporelle ou de doses de stéroïdes > 1 mg/kg/jour de prednisone (ou équivalent). 4. Insuffisance cardiaque et/ou respiratoire sévère. 5. Incapacité de sevrer les immunosuppresseurs d'entretien à la dose la plus faible cliniquement acceptable. 6. Grossesse 7. Femme en âge de procréer ou homme ayant une partenaire féminine en âge de procréer, l'un ou l'autre ne souhaitant pas utiliser une méthode de contraception hautement efficace. <p>Il convient de noter que les patients présentant une charge tumorale élevée avant le traitement sont exposés à un risque de réaction tumorale grave (TFR). En fonction de la localisation anatomique de la tumeur ou de la lymphadénopathie, des complications (par exemple, détresse respiratoire et troubles cognitifs) peuvent survenir en raison de l'effet de masse, notamment la compression/obstruction des structures anatomiques adjacentes. Le bénéfice-risque du tabeclucel doit être considéré avant son administration.</p> <p>Les patients doivent avoir été clairement et complètement informés par le médecin traitant et avoir signé le formulaire de consentement éclairé avant le début du traitement.</p> <p>Processus à suivre pour inclure les patients</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formulaire de consentement éclairé (ICF) rempli et signé • Déclaration signée et demande écrite du médecin traitant • Avis favorable du médecin responsable • Confirmation de l'inclusion par le responsable du programme
--	---

<p>Durée</p>	<p>Le tabeclleucel sera fourni par Pierre Fabre Medicament sur base d'un patient individuel suivant les critères énoncés dans ce programme approuvé par l'AFMPS.</p> <p>Pierre Fabre Medicament peut mettre fin à ce programme à tout moment. Le recrutement des patients à ce programme prendra fin lorsque le remboursement du médicament sera obtenu ou lorsque Pierre Fabre Medicament décidera d'interrompre ce programme pour toute autre raison. Pierre Fabre Medicament continuera de fournir gratuitement le traitement à tous les patients ayant commencé le traitement avant la date de clôture du programme, selon le schéma de traitement recommandé ou jusqu'à son arrêt pour quelque raison que ce soit.</p>
--------------	---

<p>Conditions de distribution</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Le tabeceleucel doit être demandé par le médecin traitant. Remarque. Étant donné qu'il s'agit d'une thérapie cellulaire traitant d'une condition médicale grave ultra-rare, seuls les centres de traitement qui répondent aux exigences suivantes peuvent participer au CUP : <ul style="list-style-type: none"> - Le centre de traitement doit être en mesure de recevoir, stocker, préparer et injecter des produits cellulaires. - Les sites doivent être équipés pour préparer le tabeceleucel conformément au manuel IP. - Le médecin traitant doit avoir de l'expérience dans le traitement des maladies hémato-oncologiques. 2. Avant d'envoyer une demande de tabeceleucel au médecin responsable, le médecin traitant doit vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion du programme ainsi que les essais cliniques en cours pour lesquels le patient pourrait être éligible. 3. Le médecin traitant doit envoyer au médecin responsable (par écrit ou par voie électronique) une demande motivée (respectant la définition du besoin médical non satisfait) pour une fourniture individuelle de tabeceleucel au patient. Cette demande doit inclure les données spécifiques du patient et les informations permettant au médecin responsable de vérifier la disponibilité d'une préparation de tabeceleucel appropriée, partiellement compatible HLA et restreinte, d'évaluer l'éligibilité du patient. 4. Si une préparation appropriée de tabeceleucel est disponible, le médecin responsable vérifiera les critères d'inclusion/exclusion et la motivation du médecin traitant à inscrire ce patient dans les 3 jours ouvrables suivant la demande dûment remplie. 5. Si le médecin responsable conclut que le patient est éligible pour recevoir du tabeceleucel dans le cadre du programme d'usage compassionnel, il enverra son accord au responsable du programme (Pierre Fabre), en donnant son avis positif sur l'éligibilité du patient. Le responsable du programme approuvera la demande et enverra la confirmation écrite au médecin traitant dans les 3 jours ouvrables suivant l'avis positif. 6. Tabeceleucel sera livré à l'entité autorisée à délivrer des médicaments (par exemple, une pharmacie, un hôpital, un cabinet médical privé) associée au médecin demandeur et au patient. L'envoi de tabeceleucel peut être initié une fois que toutes les formalités (contrats signés, consentement éclairé, etc.) sont en place. La durée totale entre la demande spontanée pleinement justifiée et la livraison du médicament sera d'environ 10 jours ouvrables. 7. Si, selon le jugement clinique du médecin traitant, le patient bénéficiera de la poursuite du traitement, il pourra soumettre une demande de renouvellement. 8. Pour les patients CMV négatifs, les lots provenant de donneurs CMV séronégatifs seront priorisés dans la mesure du possible. Dans le cas où aucun lot approprié provenant d'un donneur CMV séronégatif ne peut être identifié, une notification de risque sera partagée avec le médecin traitant afin de permettre un suivi approprié et décider du traitement. 9. Pour les patients pour lesquels seulement un seul lot est disponible qui partage un HLA commun avec le greffon mais pas avec le patient, une notification de risque sera partagée avec le médecin
-----------------------------------	--

	<p>traitant afin de permettre un suivi approprié et décider du traitement.</p>																																					
Responsable	<p>Responsable du programme Pierre Fabre Medicament Les Cauquillous 81500 Lavour France</p> <p>Email: Roberta.valenti@pierre-fabre.com Backup: francois.denjean@pierre-fabre.com</p> <p>Médecin responsable Dr. Alexander Schauwvlieghe, MD, PhD alexander.schauwvlieghe@mytomorrows.com</p>																																					
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament non utilisé doit être détruit dans un établissement approprié dès que possible après l'arrêt du programme d'usage compassionnel du patient. Le document de destruction doit être fourni à myTomorrows. Les médicaments délivrés pour une demande individuelle de patient dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel ne peuvent être utilisés que pour ce patient particulier.</p>																																					
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Des réactions graves d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, peuvent survenir en raison de la présence de diméthylsulfoxyde (DMSO) dans le tabecléucel. Une liste des effets indésirables attendus est fournie ci-dessous: Ces réactions sont présentées par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Les effets indésirables</th> </tr> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes (SOC)</th> <th>Effet indésirable</th> <th>Fréquence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Infections et infestations</td> <td>Infection des voies respiratoires supérieures</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td>Infection cutanée</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</td> <td>Douleur tumorale</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td>Poussée tumorale</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Affections hématologiques et du système lymphatique</td> <td>Anémie</td> <td>Très fréquent</td> </tr> <tr> <td>Neutropénie fébrile</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td>Affections du système immunitaire</td> <td>Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)^a</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Troubles du métabolisme et de la nutrition</td> <td>Diminution de l'appétit</td> <td>Très fréquent</td> </tr> <tr> <td>Hyponatrémie</td> <td>Très fréquent</td> </tr> <tr> <td>Déshydratation</td> <td>Très fréquent</td> </tr> <tr> <td>Hypomagnésémie</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td>Hypokaliémie</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td>Hypocalcémie</td> <td>Fréquent</td> </tr> </tbody> </table>	Les effets indésirables			Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Fréquence	Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent	Infection cutanée	Fréquent	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Douleur tumorale	Fréquent	Poussée tumorale	Fréquent	Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Très fréquent	Neutropénie fébrile	Fréquent	Affections du système immunitaire	Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) ^a	Fréquent	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Très fréquent	Hyponatrémie	Très fréquent	Déshydratation	Très fréquent	Hypomagnésémie	Fréquent	Hypokaliémie	Fréquent	Hypocalcémie	Fréquent
Les effets indésirables																																						
Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Fréquence																																				
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent																																				
	Infection cutanée	Fréquent																																				
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Douleur tumorale	Fréquent																																				
	Poussée tumorale	Fréquent																																				
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Très fréquent																																				
	Neutropénie fébrile	Fréquent																																				
Affections du système immunitaire	Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) ^a	Fréquent																																				
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Très fréquent																																				
	Hyponatrémie	Très fréquent																																				
	Déshydratation	Très fréquent																																				
	Hypomagnésémie	Fréquent																																				
	Hypokaliémie	Fréquent																																				
	Hypocalcémie	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 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	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 Frissons Douleur thoracique ^d Douleur Œdème localisé Altération générale de l'état de santé	Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
	Investigations	Diminution des neutrophiles Diminution des globules blancs Élévation de l'aspartate aminotransférase Élévation de l'alanine aminotransférase Élévation sanguine de la phosphatase alcaline Diminution des lymphocytes Élévation de la créatininémie Élévation sanguine de la lactate déshydrogénase	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent

		Diminution de la numération plaquettaire Diminution du fibrinogène sanguin	Fréquent Fréquent
	Lésions, intoxications et complications d'interventions	Œdème post-chirurgical	Fréquent
<p>Les effets indésirables. ^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.</p>			

Samenvatting informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Tabelecleucel (Ebvallo)
Naam actieve substantie	Tabelecleucel (Allogeneic Epstein-Barr Virus Cytotoxic T-Lymphocytes)
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Tabelecleucel heeft de indicatie als monotherapie voor de behandeling voor volwassen en pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder met recidief of refractaire Epstein-Barr-virus-positieve post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte (EBV+ PTLD) die ten minste één eerdere therapie hebben ondergaan. Voor patiënten met een solide orgaantransplantatie omvat de voorafgaande therapie chemotherapie, tenzij chemotherapie niet geschikt is.</p> <p>Tabelecleucel wordt intraveneus toegediend gedurende 5 à 10 minuten over meerdere cycli van 35 dagen, tijdens welke de patiënten tabelecleucel krijgen op dagen 1, 8 en 15. Het aantal toe te dienen cycli van het geneesmiddel wordt bepaald door de respons op de behandeling. Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten \geq 65 jaar. De dosering en toediening bij pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder zijn dezelfde als bij volwassen patiënten.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>INCLUSIE CRITERIA</p> <p>Een patiënt komt in aanmerking voor behandeling met tabelecleucel als aan alle onderstaande inclusiecriteria is voldaan:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De patiënt mag niet in aanmerking komen voor een klinische studie met tabelecleucel en/of een klinische studie die in de bovengenoemde indicatie loopt OF, als een patiënt op grond van alle andere in aanmerking komende criteria geacht wordt in aanmerking te komen, volgens het oordeel van de behandelend arts niet naar de klinische proeflocatie kan worden verwezen vanwege een medische aandoening, comorbiditeit of andere factoren. 2. Recidiverende of refractaire EBV+ PTLD, gedefinieerd als het uitblijven van een respons (d.w.z. complete respons [CR] of partiële respons [PR]) of recidiverende ziekte op één eerdere lijn van systemische therapie. 3. Bij patiënten die PTLD ontwikkelen na allogene stamceltransplantatie (HCT) voor een maligne aandoening, moet de onderliggende maligniteit in morfologische remissie zijn en moet de patiënt een stabiel transplantaat aantonen, zoals blijkt uit chimerisme onderzoek. Opmerking: in het beginstadium na de transplantatie, wanneer geen serie chimerisme gegevens beschikbaar zijn; moet ten minste 4 weken post-transplantatie zijn met stabiele bloedbeeldwaarden. 4. Voor patiënten die PTLD ontwikkelen na SOT: de voorafgaande therapie moet chemotherapie omvatten, tenzij chemotherapie niet geschikt is. 5. De patiënt moet adequate bloedwaarden hebben. 6. De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling of kan niet naar behoren worden behandeld met een alternatieve therapie die commercieel verkrijgbaar is in België EN die wordt vergoed voor de betrokken aandoening, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid.

7. De beschikbaarheid van een lot met passende HLA-restrictie is bevestigd door de opdrachtgever.
8. De patiënt of de vertegenwoordiger van de patiënt is bereid en in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

EXCLUSIECRITERIA

Een patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling met tabelecleucel als aan een van de volgende criteria wordt voldaan:

1. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen
2. Voorafgaande of gelijktijdige therapieën binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden (de kortste periode is van toepassing):
 - enig product in ontwikkeling (gelijktijdige deelname aan een niet-interventioneel onderzoek of een onderzoek met uitsluitend afname van een staal is toegestaan)
 - cytotoxische chemotherapie (systemisch of intrathecaal), doelgerichte therapie met kleine moleculen, of antilichaam/biologische/celtherapie (EBV-cytotoxische T-cellen (CTL's), chimere antigeen receptor (CAR)-therapieën, donorlymfocyteninfusie, andere CTL's). Opmerking: voorafgaand gebruik van anti-CD20-antilichamen is toegestaan binnen de uitwasperiode indien een latere beoordeling van de ziekterespons wijst op ziekteprogressie.
 - Therapieën die de tabelecleucel-functie kunnen beïnvloeden: Anti-thymocyte globuline, alemtuzumab of andere lymphotoxische therapie
3. Voortdurende behoefte aan extracorporale fotofereze of steroïdendoses > 1 mg/kg prednison per dag (of equivalent)
4. Ernstige hart- en/of ademhalingsproblemen.
5. Onvermogen om onderhoudsimmunosuppressiva tot de laagste klinisch aanvaardbare dosis af te bouwen
6. Zwangerschap
7. Vruchtbare vrouwelijke partner of man met een vruchtbare vrouwelijke partner en die geen van beiden bereid is een zeer effectieve anticonceptiemethode toe te gebruiken

	<p>Van belang is dat patiënten met een grote tumorlast vóór de behandeling een risico lopen op ernstige tumorflare-reacties (TFR). Afhankelijk van de anatomische locatie van de tumor of lymfadenopathie kunnen complicaties (bv. ademnood en cognitieve stoornissen) ontstaan door het massa-effect, waaronder compressie/obstructie van aangrenzende anatomische structuren. De baten-risico balans van tabeclleucel moet vóór toediening overwogen worden.</p> <p>Patiënten dienen voor de aanvang van de behandeling duidelijk en volledig worden geïnformeerd door de behandelend arts en het toestemmingsformulier ondertekend hebben.</p> <p>Proces om patiënten te includeren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingevuld en ondertekend informatie- en toestemmingsformulier (ICF) • Ondertekende verklaring en schriftelijk verzoek van de behandelend arts • Positief advies van de verantwoordelijke arts • Bevestiging van inclusie door de verantwoordelijke van het programma
Looptijd	<p>Tabeclleucel zal door Pierre Fabre Medicament worden verstrekt op individuele patiënt-basis, volgens de criteria vermeld in dit programma, goedgekeurd door het FAGG.</p> <p>Pierre Fabre Medicament kan dit programma op elk moment beëindigen. De inclusie van patiënten in dit programma zal eindigen wanneer terugbetaling van het geneesmiddel is verkregen of wanneer Pierre Fabre Medicament besluit dit programma om een andere reden te beëindigen. Pierre Fabre zal aan al de patiënten die voor de datum van het stopzetten van de CUP met de behandeling begonnen, gratis geneesmiddelen ter beschikking stellen volgens het aanbevolen behandelingsschema of tot onderbreking van de behandeling omwille van elke reden.</p>

Distributievoorzwaarden

1. Tabelecleucel dient aangevraagd te worden door de behandelend arts.
 Opmerking: aangezien het gaat om een celtherapie voor een uiterst zeldzame, ernstige medische aandoening, kunnen alleen behandelcentra die aan de volgende eisen voldoen, aan de CUP deelnemen:
 - Het behandelcentrum moet cellulaire therapieën kunnen ontvangen, opslaan, bereiden en injecteren.
 - De locaties moeten uitgerust zijn om tabeclleucel te bereiden volgens de apothekershandleiding.
 - De behandelende arts moet ervaring hebben met de behandeling van hemato-/oncologische ziekten.
2. Alvorens een verzoek voor tabeclleucel naar de verantwoordelijke arts wordt gestuurd, dient de behandelend arts de in-/uitsluitingscriteria van het programma te controleren, evenals de lopende klinische onderzoeken waarvoor een patiënt in aanmerking zou kunnen komen.
3. De behandelend arts dient een gemotiveerd verzoek (met inachtneming van de definitie van onvervulde medische behoefte) voor de levering voor een individuele patiënt van tabeclleucel naar de verantwoordelijke arts te sturen (schriftelijk of langs elektronische weg). Dit verzoek moet specifieke patiëntgegevens en informatie bevatten voor de verantwoordelijke arts zodat de beschikbaarheid van een geschikte HLA restrictie kan gecontroleerd worden en de geschiktheid van de patiënt kan beoordeeld worden.
4. Indien een geschikt tabeclleucel preparaat beschikbaar is, toetst de verantwoordelijke arts binnen 3 werkdagen na het adequaat ingevulde verzoek de in-/uitsluitingscriteria en de motivatie van de behandelend arts om deze patiënt in te schrijven in het compassionate use programma.
5. Als de verantwoordelijke arts concludeert dat de patiënt in aanmerking komt voor het ontvangen van tabeclleucel via het compassionate use programma, stuurt de verantwoordelijke arts zijn akkoord naar de verantwoordelijke voor het programma (Pierre Fabre), met een positief advies over de geschiktheid van de patiënt. De programmaverantwoordelijke keurt het verzoek goed en stuurt de schriftelijke bevestiging binnen 3 werkdagen na het positieve advies naar de behandelend arts.
6. Tabeclleucel wordt geleverd aan de entiteit die een vergunning heeft om geneesmiddelen af te geven (bijv. apotheek, ziekenhuis, particuliere medische praktijk) in samenwerking met de verzoekende arts en de patiënt. De verzending van tabeclleucel kan worden gestart zodra alle formaliteiten (ondertekende contracten, geïnformeerde toestemming, enz.) zijn vervuld. De totale duur tussen volledig gemotiveerde ongesolliciteerde aanvraag en levering van de medicatie zal ongeveer 10 werkdagen zijn.
7. Indien de patiënt volgens het klinisch oordeel van de behandelend arts baat heeft bij voortzetting van de behandeling, kan hij/zij een verlengingsverzoek indienen.
8. Voor patiënten die CMV-negatief zijn, wordt waar mogelijk voorrang gegeven aan partijen van CMV-seronegatieve donors. Indien geen geschikte partij van een CMV-seronegatieve donor

	<p>kan worden geïdentificeerd, wordt een risicomelding gedaan aan de behandelend arts, zodat passende behandelingsbeslissingen en follow-up mogelijk zijn.</p> <p>9. Voor patiënten voor wie geen geschikte partij zonder exclusieve overlap tussen partij en transplantaat die niet met de patiënt wordt gedeeld, kan worden geïdentificeerd, wordt een risicomelding gedaan aan de behandelend arts, zodat passende behandelingsbeslissingen en follow-up mogelijk zijn.</p>
--	--

<p>Verantwoordelijke</p>	<p>Verantwoordelijke voor het programma Pierre Fabre Medicament Les Cauquillous 81500 Lavour France</p> <p>Email: Roberta.valenti@pierre-fabre.com Backup: francois.denjean@pierre-fabre.com</p> <p>Verantwoordelijke arts Dr. Alexander Schauwvlieghe, MD, PhD alexander.schauwvlieghe@mytomorrows.com</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet- gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Alle ongebruikte medicatie moet worden vernietigd in een geschikte faciliteit nadat de patiënt is gestopt met het compassionate use programma. Document van vernietiging moet worden verstrekt aan myTomorrows. De medicatie die voor een individuele patiëntvraag in het kader van een compassionate use programma wordt geleverd, kan alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.</p>

Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, kunnen optreden als gevolg van dimethylsulfoxide (DMSO) in tabellecleucel. Hieronder vindt u een lijst met verwachte bijwerkingen: Deze bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en per frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Bijwerkingen		
Systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie	Vaak
	Huidinfectie	Vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Tumorpijn	Vaak
	'Tumor flare'-reactie	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	Zeer vaak
	Febriële neutropenie	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Graft-versus-hostziekte ^a	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Zeer vaak
	Hyponatriëmie	Zeer vaak
	Dehydratie	Zeer vaak
	Hypomagnesiëmie	Vaak
	Hypokaliëmie	Vaak
	Hypocalciëmie	Vaak
Psychische stoornissen	Verwardheid	Vaak
	Delirium	Vaak
	Desoriëntatie	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
	Verminderd bewustzijnsniveau	Vaak
	Slaperigheid	Vaak
	Perifere sensorische neuropathie	Vaak
Hartaandoeningen	Tachycardie	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Zeer vaak
	Opvliegers	Vaak
	Cyanose	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hypoxie	Zeer vaak
	Neusverstopping	Zeer vaak
	Piepende ademhaling	Vaak
	Pneumonitis	Vaak
	Bovenste luchtweg hoestsyndroom	Vaak
	Longbloeding	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak
	Buikpijn ^b	Zeer vaak
	Constipatie	Zeer vaak
	Colitis	Vaak

	Opgezette buik Flatulentie Dyschezie	Vaak Vaak Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag ^c Pruritus Huidulcus Hypopigmentatie van de huid	Zeer vaak Vaak Vaak Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierzwakte Artralgie Rugpijn Myalgie Artritis Gewrichtsstijfheid Necrose van zacht weefsel	Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie Vermoeidheid Koude rillingen Borstkaspijn ^d Pijn Gelokaliseerd oedeem Algehele verslechtering van de fysieke gezondheid	Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak
Onderzoeken	Aantal neutrofielen verlaagd Aantal witte bloedcellen verlaagd Aspartaataminotransferase verhoogd Alanineaminotransferase verhoogd Alkalisch fosfatase in bloed verhoogd Aantal lymfocyten verlaagd Creatinine in bloed verhoogd Lactaatdehydrogenase in bloed verhoogd Aantal bloedplaatjes verlaagd Fibrinogeen in bloed verlaagd	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Postprocedureel oedeem	Vaak

Bijwerkingen. ^a Graft-versus-hostziekte (GvHD) omvat GvHD in het maagdarmkanaal, GvHD in de lever, maculo-papulaire uitslag (GvHD van de huid)
^b Buikpijn omvat buikpijn, ongemak in de buik, pijn in de onderbuik
^c Uitslag omvat uitslag, erythemateuse uitslag, maculo-papulaire uitslag, pustuleuze uitslag
^d Borstkaspijn omvat musculoskeletale borstkaspijn, niet-cardiale borstkaspijn