



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/454627/2016  
EMA/H/C/002801

## Souhrn zprávy EPAR určený pro veřejnost

---

### Zalmoxis

Allogenní T-lymfocyty geneticky modifikované retrovirovým vektorem, který kóduje zkrácenou formu receptoru pro humánní nervový růstový faktor s nízkou afinitou ( $\Delta$ LNGFR) a thymidinkinázuviru herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

Tento dokument je souhrnem Evropské veřejné zprávy o hodnocení (European Public Assessment Report, EPAR) pro přípravek Zalmoxis. Objasňuje, jakým způsobem agentura vyhodnotila tento přípravek, aby mohla doporučit vydání rozhodnutí o registraci přípravku v EU a podmínky jeho používání. Účelem tohoto dokumentu není poskytnout praktické rady o tom, jak přípravek Zalmoxis používat.

Pokud jde o praktické informace o používání přípravku Zalmoxis, pacienti by si měli přečíst příbalovou informaci nebo se obrátit na svého lékaře či lékárníka.

### Co je Zalmoxis a k čemu se používá?

Zalmoxis je léčivý přípravek používaný jako přídatná léčba u dospělých, kteří prodělali transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT – transplantace buněk, ze kterých se mohou vyvinout různé typy krevních buněk) od dárců s částečnou shodou (tzv. haploidentická transplantace). Přípravek Zalmoxis se používá u pacientů, kteří podstoupili haploidentickou HSCT z důvodu závažného nádoru krve, jako jsou některé leukémie a lymfomy. Před transplantací HSCT je pacientovi podána léčba k odstranění stávajících buněk z kostní dřeně včetně nádorových buněk a imunitních buněk. Přípravek Zalmoxis se podává s cílem obnovit imunitní systém pacienta po transplantaci.

Přípravek Zalmoxis je druh léčivého přípravku pro moderní terapie označovaný jako „přípravek pro somatobuněčnou terapii“. Jedná se o druh léčivého přípravku obsahující buňky či tkáň, které byly upraveny tak, aby je bylo možné použít k léčbě, diagnóze nebo prevenci onemocnění. Přípravek



Zalmoxis obsahuje T-lymfocyty (typ bílých krvinek), které byly geneticky modifikovány<sup>1</sup>. Při výrobě přípravku Zalmoxis se T-lymfocyty od dárce HSCT oddělí od ostatních buněk v transplantátu. Tyto T-lymfocyty jsou poté geneticky upraveny zavedením „sebevražedného genu“.

Jelikož je počet pacientů, kteří podstupují haploidentickou HSCT, nízký, jedná se o zřídka se vyskytující onemocnění a přípravek Zalmoxis byl dne 20. října 2003 označen jako léčivý přípravek pro vzácná onemocnění.

## **Jak se přípravek Zalmoxis používá?**

Výdej přípravku Zalmoxis je vázán na lékařský předpis a je třeba, aby léčba probíhala pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou nádorů krve pomocí HSCT.

Přípravek Zalmoxis se připravuje k použití u konkrétního pacienta. Přípravek se podává 21 až 49 dnů po transplantaci pouze v případech, kdy transplantace nevedla k obnovení imunitního systému pacienta, a v případě, že u pacienta nedošlo k rozvoji reakce štěpu proti hostiteli (kdy transplantované buňky napadají tělo).

Přípravek Zalmoxis se podává ve formě infuze (kapání) do žíly po dobu 20–60 minut jednou měsíčně po dobu až 4 měsíců, dokud cirkulující T-lymfocyty nedosáhnou určité hladiny. Dávka přípravku Zalmoxis závisí na tělesné hmotnosti pacienta.

Podrobné informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

## **Jak přípravek Zalmoxis působí?**

Pokud se přípravek Zalmoxis podává po transplantaci, pomáhá pacientovi vybudovat jeho imunitní systém a tím ho chrání před infekcemi. Nicméně T-lymfocyty v přípravku Zalmoxis mohou v některých případech napadnout pacientovo tělo, což způsobuje reakci štěpu proti hostiteli. T-lymfocyty v přípravku Zalmoxis obsahují sebevražedný gen, čímž se stávají citlivými na léčivé přípravky gancyklovir a valgancyklovir. Pokud se u pacienta vyvine reakce štěpu proti hostiteli, podá se gancyklovir nebo valgancyklovir, který zabíjí T-lymfocyty se sebevražedným genem, čímž dojde k vyléčení onemocnění a prevenci jeho dalšího rozvoje.

## **Jaké přínosy přípravku Zalmoxis byly prokázány v průběhu studií?**

Přípravek Zalmoxis byl zkoumán v hlavní studii zahrnující 30 pacientů, kteří podstoupili haploidentickou HSCT z důvodu závažného nádoru krve. V této studii nebyl přípravek Zalmoxis porovnáván s jinou léčbou. Hlavním měřítkem účinnosti byla obnova imunitního systému stanovená na základě hladin T-lymfocytů v krvi. U 77 % pacientů užívajících přípravek Zalmoxis (23 z 30) došlo k obnovení imunitního systému. Reakce štěpu proti hostiteli se vyskytla u 10 pacientů, kterým byl posléze podán gancyklovir nebo valgancyklovir, a to buď samostatně, nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky. Všech 10 pacientů se z reakce štěpu proti hostiteli zotavilo.

Data z hlavní studie byla rovněž kombinována s daty z druhé probíhající studie a míra přežití u 37 pacientů léčených přípravkem Zalmoxis (23 z hlavní studie a 14 z probíhající studie) byla porovnána s mírou přežití z databáze 140 pacientů, kteří v minulosti prodělali haploidentickou HSCT. Procento přeživších pacientů po jednom roce dosahovalo 51 % ve skupině užívající přípravek Zalmoxis ve srovnání s 34–40 % ve skupině, která přípravkem Zalmoxis nebyla léčena.

<sup>1</sup> Allogenní T-lymfocyty jsou geneticky modifikovány retrovirovým vektorem, který kóduje zkrácenou formu receptoru pro humánní nervový růstový faktor s nízkou afinitou (ΔLNGFR) a thymidinkinázu viru herpes simplex I (HSV-TK Mut2).

## **Jaká rizika jsou spojena s přípravkem Zalmoxis?**

Nejčastějším nežádoucím účinkem přípravku Zalmoxis (který může postihnout více než 1 osobu z 10) je akutní reakce štěpu proti hostiteli (přičemž stav se rozvíjí přibližně během 100 dnů po transplantaci). Při použití přípravku Zalmoxis může být tato reakce léčena gancyklovirem nebo valgancyklovirem.

Přípravek Zalmoxis se nesmí používat u pacientů, u nichž došlo k obnovení imunitního systému. Rovněž se nesmí používat u pacientů, u kterých již došlo k rozvoji reakce štěpu proti hostiteli vyžadujícímu léčbu.

Úplný seznam omezení a nežádoucích účinků hlášených v souvislosti s přípravkem Zalmoxis je uveden v příbalové informaci.

## **Na základě čeho byl přípravek Zalmoxis schválen?**

Bylo prokázáno, že přípravek Zalmoxis pomáhá obnovit imunitní systém pacientů, kteří podstoupili haploidentickou HSCT z důvodu závažného nádoru krve. Tito pacienti mají omezené možnosti léčby a špatnou prognózu. Profil bezpečnosti přípravku Zalmoxis se považuje za přijatelný. Hlavním rizikem je reakce štěpu proti hostiteli, již lze úspěšně léčit gancyklovirem nebo valgancyklovirem, které zabíjejí T-lymfocyty v přípravku Zalmoxis.

Ačkoli jsou k určení rozsahu přínosu zapotřebí další data, Výbor agentury pro léčivé přípravky pro humánní použití (CHMP) rozhodl, že přínosy přípravku Zalmoxis převyšují jeho rizika, a proto doporučil, aby byl schválen k použití v EU.

Přípravku Zalmoxis bylo uděleno „podmíněné schválení“. Znamená to, že se očekávají další poznatky o tomto léčivém přípravku požadované od výrobce. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace a tento souhrn bude podle potřeby aktualizován.

## **Jaké informace o přípravku Zalmoxis nebyly dosud předloženy?**

Jelikož bylo přípravku Zalmoxis uděleno podmíněné schválení, společnost, která přípravek Zalmoxis dodává na trh, předloží výsledky probíhající studie u pacientů s vysoce rizikovou akutní leukémií. Tato studie porovná haploidentickou HSCT s následnou léčbou přípravkem Zalmoxis, haploidentickou HSCT obsahující T-lymfocyty s následnou léčbou cyklofosfamidem (léčivý přípravek k prevenci reakce štěpu proti hostiteli) a haploidentickou HSCT bez T-lymfocytů.

## **Jaká opatření jsou uplatňována k zajištění bezpečného a účinného používání přípravku Zalmoxis?**

Společnost, která přípravek Zalmoxis dodává na trh, poskytne vzdělávací materiály pro zdravotnické pracovníky s podrobnými informacemi o rizicích, včetně reakce štěpu proti hostiteli, a o správném používání tohoto přípravku. Společnost bude také prostřednictvím registru shromažďovat údaje od všech pacientů léčených přípravkem Zalmoxis a sledovat jejich pokrok v léčbě s ohledem na zkoumání dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti léčivého přípravku.

Do souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace byla rovněž zahrnuta doporučení a opatření pro bezpečné a účinné používání přípravku Zalmoxis, která by měla být dodržována zdravotnickými pracovníky i pacienty.

## Další informace o přípravku Zalmoxis

Plné znění zprávy EPAR pro přípravek Zalmoxis je k dispozici na internetových stránkách agentury na adrese [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Další informace o léčbě přípravkem Zalmoxis naleznete v příbalové informaci (rovněž součástí zprávy EPAR) nebo se obraťte na svého lékaře či lékárníka.

Shrnutí stanoviska k přípravku Zalmoxis vydaného Výborem pro léčivé přípravky pro vzácná onemocnění je k dispozici na internetových stránkách agentury na adrese [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).

Léčivý přípravek již není registrován