



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

Zalmoxis

Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des humanen Nervenwachstumsfaktor-Rezeptors mit niedriger Affinität (Δ LNFR) und die Herpes-simplex-Virus-Typ-1- Thymidinkinase (HSV-TK Mut2) codiert

Dies ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Zalmoxis. Hierin wird erläutert, wie die Agentur das Arzneimittel beurteilt hat, um zu ihren Empfehlungen für die Zulassung des Arzneimittels in der EU und die Anwendungsbedingungen zu gelangen. Diese Zusammenfassung ist nicht als praktischer Rat zur Anwendung von Zalmoxis zu verstehen.

Wenn Sie als Patient praktische Informationen über Zalmoxis benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Was ist Zalmoxis und wofür wird es angewendet?

Zalmoxis ist ein Arzneimittel, das als Begleittherapie bei Erwachsenen angewendet wird, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT, eine Transplantation von Zellen, aus denen sich unterschiedliche Arten von Blutzellen entwickeln können) von einem Spender erhalten haben, dessen Gewebe teilweise mit dem Gewebe des Empfängers übereinstimmt (so genannte haploidentische Transplantation). Zalmoxis wird bei Patienten angewendet, die eine haploidentische HSCT erhalten haben, weil sie an einer schwerwiegenden Form von Blutkrebs leiden, wie bestimmte Leukämien oder Lymphome. Bevor Patienten eine HSCT erhalten, wird eine Therapie bei ihnen durchgeführt, um die existierenden Zellen aus dem Knochenmark zu entfernen, einschließlich Krebszellen und Immunzellen. Zalmoxis wird verabreicht, um die Patienten bei der Erholung ihres Immunsystems nach der Transplantation zu unterstützen.

Zalmoxis gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln für neuartige Therapien, die „somatische Zelltherapeutika“ genannt werden. Dabei handelt es sich um Arzneimittel, die Zellen oder Gewebe



enthalten, die so behandelt wurden, dass sie zur Heilung, Diagnose oder Vorbeugung von Krankheiten verwendet werden können. Zalmoxis enthält T-Zellen (eine Form weißer Blutkörperchen), die genetisch modifiziert wurden¹. Um Zalmoxis herzustellen, werden T-Zellen von dem HSCT-Spender vom Rest der Zellen im Transplantat abgetrennt. Diese T-Zellen werden dann genetisch modifiziert und enthalten danach ein „Selbstmord-Gen“.

Da es nur wenige Patienten gibt, die sich einer haploidentischen HSCT unterziehen, wurde Zalmoxis am 20. Oktober 2003 als Arzneimittel für seltene Leiden (ein so genanntes Orphan-Arzneimittel) ausgewiesen.

Wie wird Zalmoxis angewendet?

Zalmoxis ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich. Die Behandlung darf nur unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über Erfahrung in der Behandlung von Blutkrebs mittels HSCT verfügt.

Zalmoxis wird für die Anwendung als patientenspezifisches Arzneimittel hergestellt. Es wird im Zeitraum von 21 bis 49 Tagen nach einer Transplantation verabreicht, jedoch nur dann, wenn das Immunsystem der Patienten noch nicht durch das Transplantat wiederhergestellt wurde, und wenn bei den Patienten keine Graft-versus-Host-Reaktion aufgetreten ist (Reaktion, bei der transplantierte Zellen den Körper angreifen).

Zalmoxis wird über einen Zeitraum von 20 bis 60 Minuten als Infusion (Tropf) in eine Vene verabreicht, im Abstand von etwa einem Monat, maximal vier Mal, bis die Anzahl der zirkulierenden T-Zellen einen bestimmten Wert erreicht hat. Die Dosis von Zalmoxis richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten.

Nähere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

Wie wirkt Zalmoxis?

Wird Zalmoxis nach der Transplantation verabreicht, unterstützt es die Patienten dabei, ihr Immunsystem wieder aufzubauen und hilft so, sie vor Infektionen zu schützen. Die in Zalmoxis enthaltenen T-Zellen können jedoch gelegentlich den Körper eines Patienten angreifen und so eine Graft-versus-Host-Reaktion auslösen. Die in Zalmoxis enthaltenen T-Zellen verfügen über ein Selbstmord-Gen, das sie anfällig für die Arzneimittel Ganciclovir und Valganciclovir macht. Tritt bei einem Patienten eine Graft-versus-Host-Reaktion auf, werden Ganciclovir oder Valganciclovir verabreicht, die diese T-Zellen mit Selbstmord-Gen abtöten und so die Erkrankung behandeln und ihr weiteres Fortschreiten verhindern.

Welchen Nutzen hat Zalmoxis in den Studien gezeigt?

Zalmoxis wurde in einer Hauptstudie mit 30 Patienten untersucht, bei denen eine haploidentische HSCT zur Behandlung schwerwiegender Formen von Blutkrebs vorgenommen wurde. In dieser Studie wurde Zalmoxis mit keiner anderen Behandlung verglichen. Der Hauptindikator für Wirksamkeit war die Rekonstitution des Immunsystems, gemessen an der Zahl der T-Zellen im Blut. Bei 77% der Patienten, die Zalmoxis erhielten (23 von 30), erholte sich das Immunsystem. Eine Graft-versus-Host-Reaktion trat bei 10 Patienten auf, die daraufhin Ganciclovir oder Valganciclovir erhielten, entweder allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Alle 10 Patienten erholten sich von der Graft-versus-Host-Reaktion.

¹ Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des humanen Nervenwachstumsfaktor-Rezeptors mit niedriger Affinität (Δ LNGFR) und die Herpes-simplex-Virus-Typ-I- Thymidinkinase (HSV-TK Mut2) codiert

Die Daten der Hauptstudie wurden auch mit Daten aus einer zweiten derzeit laufenden Studie kombiniert, und die Überlebensraten für 37 mit Zalmoxis behandelte Patienten (23 aus der Hauptstudie und 14 aus der laufenden Studie) wurden mit Raten aus einer Datenbank von 140 Patienten verglichen, die sich in der Vergangenheit einer haploidentischen HSCT unterzogen hatten. Die Anzahl der Patienten, die nach einem Jahr noch lebten, lag bei 51 % für Patienten, die Zalmoxis erhalten hatten, verglichen mit 34 bis 40 % für Patienten, die nicht mit Zalmoxis behandelt worden waren.

Welche Risiken sind mit Zalmoxis verbunden?

Eine sehr häufige Nebenwirkung einer Behandlung mit Zalmoxis (die mehr als 1 von 10 Personen betreffen kann) ist eine akute Graft-versus-Host-Reaktion (wenn die Reaktion innerhalb von etwa 100 Tagen nach der Transplantation auftritt). Bei Anwendung von Zalmoxis kann diese Reaktion mit Ganciclovir oder Valganciclovir behandelt werden.

Zalmoxis darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen das Immunsystem sich rekonstituiert hat. Es darf auch nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen bereits eine Graft-versus-Host-Reaktion aufgetreten ist, die einer Behandlung bedarf.

Die vollständige Auflistung der Einschränkungen und im Zusammenhang mit Zalmoxis berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Warum wurde Zalmoxis zugelassen?

Es wurde gezeigt, dass Zalmoxis dazu beiträgt, das Immunsystem von Patienten zu rekonstituieren, die zur Behandlung schwerwiegender Formen von Blutkrebs eine haploidentische HSCT erhalten haben; bei diesen Patienten ist die Anzahl der therapeutischen Optionen begrenzt, und ihre Prognose ist ungünstig. Das Sicherheitsprofil von Zalmoxis wird als akzeptabel eingestuft. Das Hauptrisiko ist eine Graft-versus-Host-Reaktion, die jedoch erfolgreich mit Ganciclovir oder Valganciclovir behandelt werden kann, die die T-Zellen abtöten, die in Zalmoxis enthalten sind.

Zwar werden weitere Daten benötigt, um den Umfang des Nutzens zu bestimmen, dennoch gelangte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur zu dem Schluss, dass der Nutzen von Zalmoxis gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, es für die Anwendung in der EU zuzulassen.

Zalmoxis wurde „unter Auflagen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass weitere Nachweise für das Arzneimittel erwartet werden, die das Unternehmen bereitstellen muss. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jedes Jahr sämtliche neuen Informationen prüfen, die verfügbar werden, und die vorliegende Zusammenfassung wird gegebenenfalls aktualisiert.

Welche Informationen werden für Zalmoxis noch erwartet?

Da Zalmoxis unter Auflagen zugelassen wurde, wird das Unternehmen, das Zalmoxis in Verkehr bringt, die Ergebnisse einer derzeit laufenden Studie mit Hochrisiko-Patienten bereitstellen, die an akuter Leukämie leiden. In der Studie wird eine haploidentische HSCT gefolgt von einer Behandlung mit Zalmoxis verglichen mit haploidentischer HSCT, die T-Zellen enthält, gefolgt von einer Behandlung mit Cyclophosphamid (einem Arzneimittel zur Vorbeugung einer Graft-versus-Host-Reaktion), sowie haploidentischer HSCT ohne T-Zellen.

Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Zalmoxis ergriffen?

Das Unternehmen, das Zalmoxis in Verkehr bringt, wird für Angehörige der Heilberufe Schulungsmaterial mit detaillierten Informationen über die Risiken bereitstellen, einschließlich der

Graft-versus-Host-Reaktion, sowie über die korrekte Anwendung des Arzneimittels. Das Unternehmen wird auch Daten von allen Patienten, die mit Zalmoxis behandelt wurden, in einem Register zusammentragen und ihren Zustand nach der Therapie überwachen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels zu untersuchen.

Empfehlungen und Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren und wirksamen Anwendung von Zalmoxis, die von Angehörigen der Heilberufe und Patienten befolgt werden müssen, wurden auch in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage aufgenommen.

Weitere Informationen über Zalmoxis

Den vollständigen Wortlaut des EPAR für Zalmoxis finden Sie auf der Website der Agentur: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports. Wenn Sie weitere Informationen zur Behandlung mit Zalmoxis benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Teil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Die Zusammenfassung des Gutachtens des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden zu Zalmoxis finden Sie auf der Website der Agentur: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation.

Arzneimittel nicht länger zugelassen