



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Περίληψη EPAR για το κοινό

Zalmoxis

Αλλογενή T-κύτταρα γενετικά τροποποιημένα με κωδικοποίηση ρετροϊκού φορέα για μειωμένη μορφή ανθρώπινου υποδοχέα χαμηλής συγγένειας του νευρικού αυξητικού παράγοντα (ΔLNGFR) και θυμιδινικής κινάσης του ιού του απλού έρπητα τύπου I (HSV-TK Mut2).

Το παρόν έγγραφο αποτελεί σύνοψη της Ευρωπαϊκής Δημόσιας Έκθεσης Αξιολόγησης (EPAR) του Zalmoxis. Επεξηγεί τον τρόπο με τον οποίο ο Οργανισμός αξιολόγησε το φάρμακο προτού εισηγηθεί τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση και διατυπώσει συστάσεις σχετικά με τους όρους χρήσης του. Δεν αποσκοπεί στην παροχή πρακτικών συμβουλών για τον τρόπο χρήσης του Zalmoxis.

Για πρακτικές πληροφορίες σχετικά με τη λήψη του Zalmoxis, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται το φύλλο οδηγιών χρήσης ή να επικοινωνούν με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους.

Τι είναι το Zalmoxis και σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται;

Το Zalmoxis είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία σε ενήλικες που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT, μια μεταμόσχευση κυττάρων τα οποία μπορούν να εξελιχθούν σε διαφορετικά είδη αιμοσφαιρίων) από έναν μερικώς συμβατό δότη (γνωστή ως απλοταυτόσημη μεταμόσχευση). Το Zalmoxis χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε απλοταυτόσημη μεταμόσχευση HSCT, διότι πάσχουν από σοβαρούς τύπους καρκίνου του αίματος, όπως ορισμένους τύπους λευχαιμίας και λεμφώματος. Προτού υποβληθεί σε μεταμόσχευση HSCT, ο ασθενής θα έχει υποβληθεί σε θεραπεία για την αφαίρεση των υφιστάμενων κυττάρων από τον μυελό των οστών, συμπεριλαμβανομένων των καρκινικών κυττάρων και των ανοσοποιητικών κυττάρων. Το Zalmoxis χορηγείται για να βοηθήσει στην αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς μετά τη μεταμόσχευση.

Το Zalmoxis είναι ένα είδος φαρμάκου προηγμένων θεραπειών, που ονομάζεται «φάρμακο σωματοκυτταρικής θεραπείας». Πρόκειται για ένα είδος φαρμάκου το οποίο περιέχει κύτταρα ή ιστούς που έχουν υποβληθεί σε χειρισμούς ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία, τη



διάγνωση ή την πρόληψη μιας ασθένειας. Το Zalmoxis περιέχει T-κύτταρα (ένα είδος λευκών αιμοσφαιρίων) τα οποία έχουν τροποποιηθεί γενετικά¹. Για την παρασκευή του Zalmoxis, τα T-κύτταρα από τον δότη HSCT διαχωρίζονται από τα υπόλοιπα κύτταρα που περιέχονται στο μόσχευμα. Στη συνέχεια, αυτά τα T-κύτταρα τροποποιούνται γενετικά ώστε να συμπεριληφθεί ένα «γονίδιο αυτοχειρίας».

Δεδομένου του μικρού αριθμού ασθενών που υποβάλλονται σε απλοταυτόσημη μεταμόσχευση HSCT, το Zalmoxis χαρακτηρίστηκε «ορφανό φάρμακο» (φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται σε σπάνιες ασθένειες) στις 20 Οκτωβρίου 2003.

Πώς χρησιμοποιείται το Zalmoxis;

Το Zalmoxis χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή και η χορήγηση της θεραπείας πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού με πείρα στη θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου του αίματος με χρήση μεταμόσχευσης HSCT.

Το Zalmoxis παρασκευάζεται για χρήση σε συγκεκριμένο ασθενή. Χορηγείται 21 έως 49 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση, αλλά μόνον εφόσον η μεταμόσχευση δεν έχει ήδη αποκαταστήσει το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς και εφόσον ο ασθενής δεν έχει αναπτύξει νόσο μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (δηλ. όταν τα κύτταρα που μεταμοσχεύτηκαν επιτίθενται στον οργανισμό).

Το Zalmoxis χορηγείται με έγχυση (ενστάλαξη) σε φλέβα διάρκειας 20 έως 60 λεπτών, κάθε μήνα για έως και τέσσερις μήνες, έως ότου τα κυκλοφορούντα T-κύτταρα φτάσουν ένα ορισμένο επίπεδο. Η δόση του Zalmoxis εξαρτάται από το σωματικό βάρος του ασθενούς.

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Πώς δρα το Zalmoxis;

Όταν χορηγείται έπειτα από μεταμόσχευση, το Zalmoxis βοηθά στην ανάπλαση του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς και με αυτόν τον τρόπο βοηθά στην προστασία του ασθενούς από λοιμώξεις. Ωστόσο, τα T-κύτταρα που περιέχονται στο Zalmoxis μπορεί ορισμένες φορές να επιτεθούν στον οργανισμό του ασθενούς, προκαλώντας νόσο μοσχεύματος έναντι του ξενιστή. Τα T-κύτταρα που περιέχονται στο Zalmoxis περιέχουν ένα γονίδιο αυτοχειρίας, το οποίο τα καθιστά ευαίσθητα στα φάρμακα γκανσικλοβίρη και βαλγκανσικλοβίρη. Εάν ο ασθενής αναπτύξει νόσο μοσχεύματος έναντι του ξενιστή, χορηγείται γκανσικλοβίρη ή βαλγκανσικλοβίρη, η οποία καταστρέφει τα T-κύτταρα που περιέχουν το γονίδιο αυτοχειρίας, αντιμετωπίζοντας με αυτόν τον τρόπο τη νόσο και προλαμβάνοντας την περαιτέρω εξέλιξη της.

Ποια είναι τα οφέλη του Zalmoxis σύμφωνα με τις μελέτες;

Το Zalmoxis διερευνήθηκε σε μια βασική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 30 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε απλοταυτόσημη μεταμόσχευση HSCT για την αντιμετώπιση σοβαρών τύπων καρκίνου του αίματος. Στη συγκεκριμένη μελέτη, δεν έγινε σύγκριση του Zalmoxis με άλλη θεραπεία. Ο βασικός δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν η αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος όπως μετράται από τα επίπεδα των T-κυττάρων στο αίμα. Στο 77 % των ασθενών που έλαβαν Zalmoxis (23 από τους 30) έγινε αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος. Νόσος μοσχεύματος έναντι του ξενιστή εμφανίστηκε σε 10 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε στη συνέχεια γκανσικλοβίρη ή

¹ Αλλογενή T-κύτταρα γενετικά τροποποιημένα με κωδικοποίηση ρετροϊκού φορέα για μειωμένη μορφή ανθρώπινου υποδοχέα χαμηλής συγγένειας του νευρικού αυξητικού παράγοντα (ΔLNGFR) και θυμιδινικής κινάσης του ιού του απλού έρπητα τύπου I (HSV-TK Mut2).

βαλγκανσικλοβίρη, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Και οι 10 ασθενείς ανάρρωσαν από τη νόσο μωσχεύματος έναντι του ξενιστή.

Δεδομένα από τη βασική μελέτη συνδυάστηκαν επίσης με δεδομένα από μια δεύτερη μελέτη που βρίσκεται σε εξέλιξη, και τα ποσοστά επιβίωσης των 37 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Zalmoxis (23 από τη βασική μελέτη και 14 από τη μελέτη σε εξέλιξη) συγκρίθηκαν με τα ποσοστά από μια βάση δεδομένων 140 ασθενών που είχαν υποβληθεί σε απλοταυτόσημη μεταμόσχευση HSCT στο παρελθόν. Το ποσοστό των ασθενών που επιβίωσαν έπειτα από ένα έτος ήταν 51 % για τους ασθενείς που έλαβαν Zalmoxis έναντι 34 έως 40 % για τους ασθενείς που δεν έλαβαν Zalmoxis.

Ποιοι κίνδυνοι συνδέονται με το Zalmoxis;

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια με το Zalmoxis (η οποία μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) είναι η οξεία νόσος μωσχεύματος έναντι του ξενιστή (όπου η πάθηση αναπτύσσεται εντός περίπου 100 ημερών από τη μεταμόσχευση), η οποία όταν χρησιμοποιείται Zalmoxis, μπορεί να αντιμετωπιστεί με γκανσικλοβίρη ή βαλγκανσικλοβίρη.

Το Zalmoxis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς των οποίων το ανοσοποιητικό σύστημα έχει αποκατασταθεί. Επιπλέον, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν ήδη εμφανίσει νόσο μωσχεύματος έναντι του ξενιστή η οποία απαιτεί θεραπεία.

Ο πλήρης κατάλογος των περιορισμών και των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Zalmoxis περιλαμβάνεται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Για ποιους λόγους εγκρίθηκε το Zalmoxis;

Το Zalmoxis έχει αποδειχθεί ότι βοηθά στην αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος ασθενών που έχουν υποβληθεί σε απλοταυτόσημη μεταμόσχευση HSCT για την αντιμετώπιση σοβαρών τύπων καρκίνου του αίματος. Αυτοί οι ασθενείς έχουν περιορισμένες επιλογές θεραπείας και κακή πρόγνωση. Το προφίλ ασφάλειας του Zalmoxis θεωρείται αποδεκτό. Ο βασικός κίνδυνος είναι η νόσος μωσχεύματος έναντι του ξενιστή, η οποία ωστόσο μπορεί να αντιμετωπιστεί επιτυχώς με γκανσικλοβίρη ή βαλγκανσικλοβίρη, ουσίες που καταστρέφουν τα T-κύτταρα που περιέχει το Zalmoxis.

Παρόλο που απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για να προσδιοριστεί το μέγεθος του οφέλους, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού έκρινε ότι τα οφέλη του Zalmoxis υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό και εισηγήθηκε την έγκριση της χρήσης του εν λόγω φαρμάκου στην ΕΕ.

Στο Zalmoxis χορηγήθηκε «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φάρμακο, τις οποίες καλείται να υποβάλει η εταιρεία. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα επανεξετάζει ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα περίληψη θα ενημερώνεται αναλόγως.

Ποια στοιχεία για το Zalmoxis αναμένεται να υποβληθούν;

Δεδομένου ότι στο Zalmoxis χορηγήθηκε «έγκριση υπό όρους», η παρασκευάστρια εταιρεία του Zalmoxis θα παράσχει τα αποτελέσματα μιας εν εξέλιξη μελέτης σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με οξεία λευχαιμία. Η μελέτη θα συγκρίνει την απλοταυτόσημη μεταμόσχευση HSCT ακολουθούμενη από θεραπεία με Zalmoxis με την απλοταυτόσημη μεταμόσχευση HSCT που περιέχει T-κύτταρα ακολουθούμενη από θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη (φάρμακο για την πρόληψη της νόσου μωσχεύματος έναντι του ξενιστή) και με την απλοταυτόσημη μεταμόσχευση HSCT χωρίς T-κύτταρα.

Ποια μέτρα λαμβάνονται για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του Zalmoxis;

Η εταιρεία που εμπορεύεται το Zalmoxis θα παράσχει εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας με λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους, συμπεριλαμβανομένης της νόσου μωσχεύματος έναντι του ξενιστή, και την ορθή χρήση του φαρμάκου. Η εταιρεία θα συλλέξει επίσης δεδομένα από όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Zalmoxis μέσω ενός μητρώου και θα παρακολουθεί την πρόοδό τους μετά τη θεραπεία, ώστε να μελετήσει τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Οι συστάσεις τις οποίες θα πρέπει να ακολουθήσουν και οι προφυλάξεις τις οποίες θα πρέπει να λάβουν οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας και οι ασθενείς για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του Zalmoxis έχουν επίσης συμπεριληφθεί στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου.

Λοιπές πληροφορίες για το Zalmoxis

Η πλήρης EPAR του Zalmoxis διατίθεται στον δικτυακό τόπο του Οργανισμού, στη διεύθυνση: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία με το Zalmoxis, διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης (συμπεριλαμβάνεται επίσης στην EPAR) ή επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η περίληψη της γνώμης της Επιτροπής Ορφανών Φαρμάκων για το Zalmoxis διατίθεται στον δικτυακό τόπο του Οργανισμού, στη διεύθυνση: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ