



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

EPAR-samenvatting voor het publiek

Zalmoxis

Allogene T-cellen die genetisch gemodificeerd zijn met een retrovirale vector die codeert voor een getrunceerde vorm van de humane zenuwgroefactorreceptor met geringe affiniteit (Δ LNGBR) en het herpes simplex I-virus thymidinekinase (HSV-TK Mut2)

Dit document is een samenvatting van het Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Zalmoxis. Het geeft uitleg over de wijze waarop het Geneesmiddelenbureau het geneesmiddel met het oog op vergunningverlening in de EU en vaststelling van de gebruiksvoorwaarden heeft beoordeeld. Het is niet bedoeld als praktisch advies voor het gebruik van Zalmoxis.

Lees de bijsluiter of neem contact op met uw arts of apotheker voor praktische informatie over het gebruik van Zalmoxis.

Wat is Zalmoxis en wanneer wordt het voorgeschreven?

Zalmoxis is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de aanvullende behandeling van volwassenen die een hemopoëtische stamceltransplantatie (HSCT, een transplantatie van cellen die zich tot verschillende typen bloedcellen kunnen ontwikkelen) hebben ondergaan van een gedeeltelijk gematchte donor (een zogeheten haplo-identieke transplantatie). Zalmoxis wordt gebruikt bij patiënten die een haplo-identieke HSCT hebben ondergaan, omdat ze een ernstige vorm van bloedkanker hebben, zoals bepaalde soorten leukemie en lymfoom. Voorafgaand aan de HSCT heeft de patiënt een behandeling gekregen om bestaande cellen uit het beenmerg te verwijderen, waaronder ook kankercellen en immuuncellen. Zalmoxis wordt gegeven om het immuunsysteem van de patiënt te helpen herstellen na de transplantatie.

Zalmoxis is een geavanceerd geneesmiddel voor somatische celtherapie. Dit type geneesmiddel bestaat uit cellen of weefsels die zijn gemanipuleerd zodat ze kunnen worden gebruikt om een ziekte te genezen, te diagnosticeren of te voorkomen. Zalmoxis bevat T-cellen (een type witte bloedcellen)



die genetisch gemodificeerd zijn¹. Om Zalmoxis te maken, worden T-cellen van de HSCT-donor gescheiden van de rest van de cellen in het transplantaat. Deze T-cellen worden vervolgens zodanig genetisch gemodificeerd dat ze een 'zelfmoordgen' krijgen.

Aangezien het aantal patiënten dat een haplo-identieke HSCT ondergaat klein is, werd Zalmoxis op 20 oktober 2003 aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel voor zeldzame aandoeningen).

Hoe wordt Zalmoxis gebruikt?

Zalmoxis is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar en de behandeling moet worden gegeven onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van bloedkanker door middel van HSCT.

Zalmoxis wordt bereid voor gebruik bij een specifieke patiënt. Het wordt 21 tot 49 dagen na de transplantatie gegeven, maar alleen als het transplantaat het immuunsysteem van de patiënt niet al hersteld heeft en als de patiënt geen graft-versus-host-ziekte (waarbij de getransplanteerde cellen het lichaam aanvallen) heeft ontwikkeld.

Zalmoxis wordt gegeven als een 20 tot 60 minuten durende infusie (indruppeling) in een ader, elke maand gedurende maximaal vier maanden tot de circulerende T-cellen een bepaald gehalte bereiken. De dosis Zalmoxis hangt af van het gewicht van de patiënt.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

Hoe werkt Zalmoxis?

Wanneer het na een transplantatie wordt gegeven, helpt Zalmoxis de patiënt bij de opbouw van zijn/haar immuunsysteem en biedt het dus bescherming tegen infecties. Maar de T-cellen in Zalmoxis kunnen soms het lichaam van de patiënt aanvallen, wat graft-versus-host-ziekte veroorzaakt. De T-cellen in Zalmoxis hebben een zelfmoordgen, waardoor ze gevoelig worden voor de geneesmiddelen ganciclovir en valganciclovir. Als bij de patiënt graft-versus-host-ziekte optreedt, wordt ganciclovir of valganciclovir gegeven. Dit doodt de T-cellen die het zelfmoordgen hebben, behandelt de ziekte en voorkomt verdere ontwikkeling ervan.

Welke voordelen bleek Zalmoxis tijdens de studies te hebben?

Zalmoxis is onderzocht in een hoofdstudie met 30 patiënten die een haplo-identieke HSCT ondergingen voor ernstige vormen van bloedkanker. In deze studie werd Zalmoxis niet met andere behandelingen vergeleken. De belangrijkste maatstaf voor de werkzaamheid was herstel van het immuunsysteem zoals gemeten aan de hand van de hoeveelheid T-cellen in het bloed. Bij 77% van de patiënten die Zalmoxis kregen (23 van de 30) herstelde het immuunsysteem. Graft-versus-host-ziekte trad op bij tien patiënten die daarop ganciclovir of valganciclovir kregen, ofwel alleen ofwel in combinatie met andere geneesmiddelen. Alle tien patiënten genazen van graft-versus-host-ziekte.

De gegevens van de hoofdstudie werden ook gecombineerd met gegevens uit een tweede nog lopende studie, en de overlevingscijfers voor 37 patiënten die werden behandeld met Zalmoxis (23 uit de hoofdstudie en 14 uit de lopende studie) werden vergeleken met cijfers afkomstig uit een patiëntendatabank van 140 patiënten die in het verleden een haplo-identieke HSCT hadden ondergaan. Het aantal patiënten dat overleefde na een jaar was 51% voor patiënten die Zalmoxis kregen vergeleken met 34 tot 40% voor patiënten die geen Zalmoxis kregen.

¹ Allogene T-cellen die genetisch gemodificeerd zijn met een retrovirale vector die codeert voor een getrunceerde vorm van de humane zenuwgroefactorreceptor met geringe affiniteit (Δ LNGFR) en het herpes simplex I-virus thymidinekinase (HSV-TK Mut2).

Welke risico's houdt het gebruik van Zalmoxis in?

De meest voorkomende bijwerking van Zalmoxis (die bij meer dan 1 op de 10 personen kan optreden) is acute graft-versus-host-ziekte (waarbij de aandoening zich ontwikkelt binnen ongeveer 100 dagen na de transplantatie). Bij gebruik van Zalmoxis kan dit worden behandeld met ganciclovir of valganciclovir.

Zalmoxis mag niet worden gebruikt bij patiënten met een hersteld immuunsysteem. Het mag ook niet worden gebruikt bij patiënten met reeds ontwikkelde graft-versus-host-ziekte waarvoor behandeling nodig is.

Zie de bijsluiter voor de volledige beschrijving van de beperkende voorwaarden en de gerapporteerde bijwerkingen van Zalmoxis.

Waarom is Zalmoxis goedgekeurd?

Er is aangetoond dat Zalmoxis het immuunsysteem helpt te herstellen bij patiënten die een haplo-identieke HSCT hebben ondergaan voor ernstige vormen van bloedkanker; voor deze patiënten zijn de behandelopties beperkt en de prognose slecht. Het veiligheidsprofiel van Zalmoxis wordt als aanvaardbaar beschouwd. Het grootste risico is graft-versus-host-ziekte, maar dit kan succesvol worden behandeld met ganciclovir of valganciclovir, wat de T-cellen in Zalmoxis doodt.

Hoewel er meer gegevens nodig zijn om de omvang van het voordeel vast te stellen, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau geconcludeerd dat de voordelen van Zalmoxis groter zijn dan de risico's en heeft geadviseerd dit middel voor gebruik in de EU goed te keuren.

Aan Zalmoxis is 'voorwaardelijke goedkeuring' verleend. Dit betekent dat er nog meer informatie over het geneesmiddel zal volgen, die door het bedrijf moet worden verstrekt. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal jaarlijks eventueel nieuw beschikbare informatie beoordelen en deze samenvatting zo nodig laten bijwerken.

Welke informatie wordt nog verwacht voor Zalmoxis?

Omdat aan Zalmoxis voorwaardelijke goedkeuring is verleend, zal het bedrijf dat Zalmoxis in de handel brengt de resultaten van een lopende studie met hoogrisicopatiënten met acute leukemie nog verstrekken. In de studie wordt een vergelijking gemaakt tussen haplo-identieke HSCT gevolgd door behandeling met Zalmoxis en haplo-identieke HSCT met T-cellen gevolgd door behandeling met cyclofosfamide (een geneesmiddel voor de preventie van graft-versus-host-ziekte) en haplo-identieke HSCT zonder T-cellen.

Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Zalmoxis te waarborgen?

Het bedrijf dat Zalmoxis in de handel brengt, zal voorlichtingsmateriaal voor zorgverleners verstrekken met gedetailleerde informatie over de risico's, inclusief graft-versus-host-ziekte, en over correct gebruik van het geneesmiddel. Het bedrijf zal ook door middel van een register gegevens verzamelen van alle patiënten die zijn behandeld met Zalmoxis en hun ontwikkeling na de behandeling controleren om de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van het geneesmiddel te onderzoeken.

Aanbevelingen en voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten in acht moeten nemen voor een veilig en doeltreffend gebruik van Zalmoxis, zijn ook opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter.

Overige informatie over Zalmoxis

Het volledige EPAR voor Zalmoxis is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Lees de bijsluiter (ook onderdeel van het EPAR) of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over de behandeling met Zalmoxis.

De samenvatting van het advies van het Comité voor weesgeneesmiddelen over Zalmoxis is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designations](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designations).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd