



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Résumé EPAR à l'intention du public

---

### Zalmoxis

Lymphocytes T allogéniques génétiquement modifiés avec un vecteur rétroviral codant une forme tronquée du récepteur du facteur de croissance nerveuse à faible affinité humain ( $\Delta$ LNGFR) et la thymidine kinase du virus herpès simplex I (HSV-TK Mut2)

Le présent document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Zalmoxis. Il explique de quelle manière l'évaluation du médicament à laquelle l'Agence a procédé l'a conduite à recommander son autorisation au sein de l'UE ainsi que ses conditions d'utilisation. Il ne vise pas à fournir des conseils pratiques sur la façon d'utiliser Zalmoxis.

Pour obtenir des informations pratiques sur l'utilisation de Zalmoxis, les patients sont invités à lire la notice ou à contacter leur médecin ou leur pharmacien.

### Qu'est-ce que Zalmoxis et dans quel cas est-il utilisé?

Zalmoxis est un médicament utilisé comme traitement adjuvant chez les adultes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH, une greffe de cellules pouvant donner lieu à différents types de cellules sanguines) provenant d'un donneur dont les tissus correspondent partiellement aux tissus du patient (ce que l'on appelle une greffe «haploidentique»). Zalmoxis est utilisé chez les patients ayant reçu une GCSH haploidentique parce qu'ils souffrent de cancers du sang graves, comme certaines leucémies et certains lymphomes. Avant la GCSH, le patient a reçu un traitement visant à supprimer les cellules existantes de la moelle osseuse, y compris les cellules cancéreuses et les cellules immunitaires. Zalmoxis est donné pour reconstituer le système immunitaire du patient après la greffe.

Zalmoxis est un type de médicament de thérapie innovante dénommé «produit de thérapie cellulaire somatique». Il s'agit d'un type de médicament contenant des cellules ou des tissus qui ont été manipulés afin de pouvoir être utilisés pour guérir, diagnostiquer ou prévenir une maladie. Zalmoxis



contient des lymphocytes T (un type de globules blancs) qui ont été génétiquement modifiés<sup>1</sup>. Pour produire Zalmoxis, les lymphocytes T du donneur de la GCSH sont isolés du reste des cellules de la greffe. Ces lymphocytes T sont ensuite génétiquement modifiés pour inclure un «gène suicide».

Étant donné le faible nombre de patients subissant une GCSH haploidentique, Zalmoxis a reçu la désignation de «médicament orphelin» (médicament utilisé dans le traitement de maladies rares) le 20 octobre 2003.

## Comment Zalmoxis est-il utilisé?

Zalmoxis n'est délivré que sur ordonnance et le traitement doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté en matière de traitement des cancers du sang par GCSH.

Zalmoxis est préparé pour être utilisé chez un patient précis. Il est administré 21 à 49 jours après la greffe, uniquement si la greffe n'a pas déjà reconstitué le système immunitaire du patient et si le patient n'est pas victime d'une réaction du greffon contre l'hôte (dans laquelle les cellules greffées attaquent l'organisme).

Zalmoxis est administré par perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine sur une période de 20 à 60 minutes, tous les mois pendant une durée maximale de quatre mois, jusqu'à ce que les lymphocytes T circulants atteignent un taux donné. La dose de Zalmoxis dépend du poids corporel du patient.

Pour plus d'informations, voir la notice.

## Comment Zalmoxis agit-il?

Administré après une greffe, Zalmoxis aide le patient à reconstituer son système immunitaire et donc à se défendre contre les infections. Il arrive toutefois que les lymphocytes T de Zalmoxis attaquent l'organisme du patient, causant une réaction du greffon contre l'hôte. Les lymphocytes T de Zalmoxis possèdent un gène suicide qui les rend sensibles aux médicaments ganciclovir et valganciclovir. Si le patient est victime d'une réaction du greffon contre l'hôte, du ganciclovir ou du valganciclovir est administré afin de tuer les lymphocytes T porteur du gène suicide, ce qui traite la maladie et prévient son aggravation.

## Quels sont les bénéfices de Zalmoxis démontrés au cours des études?

Zalmoxis a été examiné dans une étude principale impliquant 30 patients qui avaient subi une GCSH haploidentique pour traiter des cancers du sang graves. Dans cette étude, Zalmoxis n'a pas été comparé à un autre traitement. La principale mesure de l'efficacité était la reconstitution du système immunitaire, évaluée d'après les taux sanguins de lymphocytes T. Le système immunitaire de 77 % des patients recevant Zalmoxis (23 sur 30) a été reconstitué. Une réaction du greffon contre l'hôte est survenue chez 10 patients, qui ont ensuite reçu du ganciclovir ou du valganciclovir, seul ou en association avec d'autres médicaments. Les 10 patients se sont rétablis de leur réaction du greffon contre l'hôte.

Les données de l'étude principale ont par ailleurs été combinées à celles d'une deuxième étude en cours, et les taux de survie de 37 patients traités par Zalmoxis (23 dans l'étude principale et 14 dans l'étude en cours) ont été comparés aux taux issus d'une base de données de 140 patients précédemment soumis à une GCSH haploidentique. La proportion de patients en vie après un an était de 51 % pour les patients traités par Zalmoxis, contre 34 à 40 % pour ceux non traités par Zalmoxis.

<sup>1</sup> Lymphocytes T allogéniques génétiquement modifiés avec un vecteur rétroviral codant une forme tronquée du récepteur du facteur de croissance nerveuse à faible affinité humain ( $\Delta$ LNGFR) et la thymidine kinase du virus herpès simplex I (HSV-TK Mut2).

## Quels sont les risques associés à l'utilisation de Zalmoxis?

L'effet indésirable le plus couramment observé sous Zalmoxis (qui peut toucher plus d'une personne sur 10) est une réaction aiguë du greffon contre l'hôte (qui se manifeste dans les 100 jours environ suivant la greffe). Lors de l'utilisation de Zalmoxis, cette maladie peut être traitée par ganciclovir ou valganciclovir.

Zalmoxis ne doit pas être utilisé chez les patients dont le système immunitaire a été reconstitué. Son utilisation doit également être évitée chez les patients présentant déjà une réaction du greffon contre l'hôte exigeant un traitement.

Pour une liste complète des restrictions et des effets indésirables observés sous Zalmoxis, voir la notice.

## Pourquoi Zalmoxis est-il approuvé?

Il a été montré que Zalmoxis aide à reconstituer le système immunitaire des patients ayant subi une GCSH haploidentique pour traiter des cancers du sang graves; chez ces patients, les options thérapeutiques sont limitées et le pronostic est sombre. Le profil de sécurité de Zalmoxis est jugé acceptable. Le risque principal est une réaction du greffon contre l'hôte, qui peut toutefois être traitée efficacement par ganciclovir ou valganciclovir, qui tuent les lymphocytes T de Zalmoxis.

Bien que davantage de données soient nécessaires pour déterminer l'ampleur du bénéfice, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a estimé que les bénéfices de Zalmoxis sont supérieurs à ses risques et a recommandé que l'utilisation de ce médicament au sein de l'UE soit approuvée.

Une «autorisation conditionnelle» a été délivrée pour Zalmoxis. Cela signifie que des preuves supplémentaires, à fournir par la société, sont attendues pour ce médicament. Chaque année, l'Agence européenne des médicaments examinera toute nouvelle information disponible et, le cas échéant, procédera à la mise à jour du présent résumé.

## Quelles informations sont encore en attente au sujet de Zalmoxis?

Une autorisation conditionnelle ayant été délivrée pour Zalmoxis, la société qui commercialise Zalmoxis fournira les résultats d'une étude en cours chez des patients présentant une leucémie aiguë à haut risque. L'étude comparera une GCSH haploidentique suivie d'un traitement par Zalmoxis à une GCSH haploidentique contenant des lymphocytes T suivie d'un traitement par cyclophosphamide (un médicament visant à prévenir la maladie du greffon contre l'hôte) et à une GCSH haploidentique sans lymphocytes T.

## Quelles sont les mesures prises pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Zalmoxis?

La société qui commercialise Zalmoxis fournira aux professionnels des soins de santé du matériel pédagogique contenant des informations détaillées sur les risques, y compris la réaction du greffon contre l'hôte, et sur les modalités d'utilisation correcte du médicament. La société recueillera en outre des données sur tous les patients traités par Zalmoxis au sein d'un registre et suivra leur évolution après le traitement pour étudier la sécurité et l'efficacité à long terme du médicament.

Les recommandations et les précautions à observer par les professionnels des soins de santé et les patients pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Zalmoxis ont également été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice.

## **Autres informations relatives à Zalmoxis:**

L'EPAR complet relatif à Zalmoxis est disponible sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Pour plus d'informations sur le traitement par Zalmoxis, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Le résumé de l'avis du comité des médicaments orphelins relatif à Zalmoxis est disponible sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).

Ce médicament n'est plus autorisé