

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ cellules/ml dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

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

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque poche de Zalmoxis contient un volume de 10-100 ml de dispersion congelée à la concentration de 5-20 x 10⁶ cellules/ml. Les cellules, d'origine humaine, sont génétiquement modifiées avec un vecteur γ -rétroviral déficient pour la réplication codant les gènes HSV-TK et Δ LNGFR de façon à ce que ces séquences soient intégrées au génome des cellules hôtes.

La composition cellulaire et le nombre final de cellules dépendront du poids du patient. En plus des lymphocytes T, des cellules NK et des taux résiduels de monocytes et de lymphocytes B peuvent être présents.

Excipient à effet notoire

Chaque poche contient environ 13,3 mmol (305,63 mg) de sodium par dose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion.

Dispersion congelée de couleur blanc cassé opaque.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zalmoxis est indiqué en traitement adjuvant lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) haploidentiques chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque (voir la rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Zalmoxis doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la GCSH pour les hémopathies malignes.

Posologie

La dose recommandée est de $1 \pm 0,2 \times 10^7$ cellules/kg , administrée par perfusion intraveineuse 21-49 jours après la greffe, en l'absence de reconstitution immunitaire spontanée et/ou d'apparition d'une maladie du greffon contre l'hôte (*Graft versus Host Disease*, GvHD). Des perfusions supplémentaires sont administrées à intervalles d'environ un mois à quatre reprises au maximum, jusqu'à l'obtention d'un taux de lymphocytes T circulants supérieur ou égal à 100 par μl .

Après la GCSH haploidentiques, Zalmoxis ne doit pas être administré si, le taux de lymphocytes T circulants le jour de perfusion prévu, est ≥ 100 par μl , .

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Zalmoxis est par conséquent déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Zalmoxis doit être administré exclusivement chez le patient pour lequel ce médicament spécifique est destiné, après une GCSH et est administré par perfusion intraveineuse.

Zalmoxis doit être perfusé par voie intraveineuse sur une période de 20-60 minutes. La totalité du volume de la poche doit être perfusée.

Si la perfusion doit être interrompue, elle ne doit pas être reprise si la poche de perfusion est restée à température ambiante (15 °C-30 °C) pendant plus de deux heures.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Avant la perfusion, il est indispensable que l'identité du patient soit vérifiée et qu'elle corresponde aux informations nominatives le concernant figurant sur l'étiquette de la poche de Zalmoxis et sur le certificat d'analyse (CA) qui l'accompagne.

La poche doit être sortie de l'azote liquide, placée dans un contenant à double enveloppe et décongelée dans un bain d'eau préchauffé à 37 °C. Une fois la dispersion cellulaire complètement décongelée, la poche est séchée, désinfectée et prête à être perfusée à la vitesse prescrite par le médecin. À la fin de la perfusion, la poche est rincée deux ou trois fois avec une solution de chlorure de sodium afin d'assurer une administration complète de Zalmoxis. La totalité du volume de la poche doit être perfusée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Reconstitution immunitaire définie par un taux de lymphocytes T circulants ≥ 100 par μl le jour de perfusion prévu après la GCSH haploidentique.

GvHD nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Zalmoxis est un produit spécifique d'un patient donné qui ne doit en aucune circonstance être administré à d'autres patients. Il ne doit pas être administré dans les conditions suivantes :

- a) infections nécessitant l'administration de ganciclovir(GCV) ou de valganciclovir(VCV) au moment de la perfusion ;
- b) GvHD nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique ;
- c) traitement immunosuppresseur systémique en cours ou administration de facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) après la GCSH haploidentique.

Les patients dans la situation a) pourraient recevoir Zalmoxis 24 heures après l'arrêt du traitement antiviral ; ceux concernés par les points b) et c) pourraient recevoir Zalmoxis après une période de sevrage adéquate.

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ cellules/ml dispersion cellulaire pour perfusion contient 13,3 mmol (305,63 mg) de sodium par dose. Ceci doit être pris en compte pour les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

À la fin de la perfusion de Zalmoxis, il est fortement recommandé de retirer l'étiquette située sur la poche du produit et de la placer dans le dossier du patient.

Le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'un quelconque événement de grade 3 à 4 lié à l'administration de Zalmoxis, ou d'un effet indésirable de grade 2 qui n'évolue pas en grade 1 ou en grade 0, dans les 30 jours suivant sa survenue.

Zalmoxis est fabriqué à partir de cellules sanguines de donneur. Bien que les donneurs aient été soumis à un dépistage préliminaire et soient indemnes de maladies infectieuses transmissibles, des précautions doivent être prises pendant la manipulation de Zalmoxis. Les professionnels de santé qui manipulent Zalmoxis doivent donc prendre des mesures de précaution appropriées (porter des gants et des lunettes) pour éviter une éventuelle transmission de maladies infectieuses.

Cas dans lesquels Zalmoxis ne peut être fourni/perfusé

Dans certaines circonstances, le patient peut ne pas être en mesure de recevoir Zalmoxis en raison de problèmes de fabrication.

Il peut y avoir des cas dans lesquels le médecin en charge du patient peut estimer qu'il est tout de même préférable d'administrer le traitement ou de sélectionner un traitement alternatif.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Le risque de transmission virale verticale par excrétion du virus est en théorie négligeable, mais ne peut être exclu. Les femmes en âge de procréer doivent réaliser un test de grossesse (sérique ou urinaire) qui doit être négatif dans les 14 jours précédant le début du traitement. Les hommes et les femmes traités (ou à traiter) par Zalmoxis et leurs partenaires doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant et jusqu'à six mois après le traitement par Zalmoxis.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Zalmoxis chez la femme enceinte.

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal. Étant donné l'utilisation clinique prévue de ce médicament dans le contexte d'une greffe de moelle osseuse haploidentique, il est peu probable qu'un traitement soit nécessaire pendant la grossesse.

Par précaution, Zalmoxis ne doit pas être administré pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant aucune méthode de contraception.

Il a été montré que les cellules de Zalmoxis peuvent rester dans la circulation pendant des années après la dernière administration. En cas de grossesse après un traitement par Zalmoxis, aucun effet indésirable sur la grossesse et le fœtus en développement n'est attendu, parce que les lymphocytes ne traversent pas la barrière placentaire.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Zalmoxis pendant l'allaitement. Les cellules immunitaires sont excrétées dans le lait maternel en faibles quantités.

Il est recommandé de ne pas allaiter pendant ou après le traitement par Zalmoxis.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du traitement par Zalmoxis sur la fertilité. Toutefois, les protocoles de conditionnement myéloablatif effectués lors d'une greffe de moelle osseuse haploidentique sont impliqués dans la stérilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zalmoxis n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les propriétés pharmacologiques du médicament ne laissent prévoir aucun effet défavorable sur ces activités. L'état clinique du patient et le profil des effets indésirables de Zalmoxis doivent être pris en compte lorsque l'aptitude du patient à réaliser des tâches nécessitant des capacités de jugement, motrices ou cognitives est nécessaire.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans l'étude clinique TK007, 30 patients présentant des hémopathies malignes à haut risque ayant reçu une GCSH, ont reçu Zalmoxis une fois par mois, jusqu'à un maximum de quatre perfusions.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté par les patients traités par Zalmoxis dans l'essai clinique TK007 était une GvHD aiguë.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables relevés pendant l'étude clinique TK007 sont répertoriés dans le tableau 1 par classe de systèmes d'organes et par fréquence de survenue.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables de Zalmoxis enregistrés pendant l'étude TK007

Classes de systèmes d'organes	Fréquence et effets indésirables	
	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Trouble lymphoprolifératif post-transplantation
Affections du système immunitaire	GvHD aiguë (chez 33 % des patients)	GvHD chronique
Affections gastro-intestinales		Hémorragie intestinale
Affections hépatobiliaires		Insuffisance hépatique
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie fébrile Diminution de l'hémoglobine Diminution de la numération plaquettaire

Infections et infestations		Bronchite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie

Description d'effets indésirables particuliers

Dans l'ensemble, des épisodes aigus de GvHD sont survenus chez 10 patients (33 %), le temps médian d'apparition étant de 90 jours après la GSCH et 42 jours après la dernière perfusion de cellules de Zalmoxis. La sévérité de la GvHD aiguë était de grade 1 dans un cas (3 %), de grade 2 dans sept cas (23 %), de grade 3 dans un cas (3 %) et de grade 4 dans un cas (3 %). Tous les événements de GvHD aiguë ont complètement été résolus après une durée médiane de 12 jours. Seul un patient (3 %) a été victime d'une GvHD chronique extensive, qui est survenue 159 jours après la GSCH et 129 jours après la dernière perfusion et a complètement disparu après 107 jours. Aucun décès ni aucune complication à long terme associé à la GvHD, n'a été constaté. Les événements de GvHD aiguë et chronique n'ont touché que des patients qui avaient obtenu une reconstitution immunitaire.

Pour traiter la GvHD liée à Zalmoxis par activation du gène suicide, les patients ont reçu du Ganciclovir (GCV) par voie intraveineuse ou du Valganciclovir (VCV) par voie orale, pour des raisons de commodité pour les patients. Tous les signes et symptômes de GvHD aiguë et chronique extensive de grade 2 à 4 se sont totalement dissipés après une durée médiane de traitement par GCV ou VCV de 15 jours. Un patient atteint de GvHD aiguë de grade 1 n'a reçu aucun traitement. Chez sept patients, il a été nécessaire d'ajouter un traitement immunosuppresseur constitué de stéroïdes, de mycophénolate et/ou de cyclosporine.

Population pédiatrique

Aucun groupe pédiatrique spécifique n'a été étudié jusqu'à présent. Seul un patient de sexe masculin de 17 ans souffrant d'un lymphome lymphoblastique T a été traité au moyen de deux perfusions de Zalmoxis dans l'essai TK007. Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez ce patient.

Autres populations spéciales

Dans l'étude clinique TK007, seule une femme de 66 ans a été traitée au moyen d'une perfusion de Zalmoxis. La patiente n'a été victime d'aucun effet indésirable. Aucune conclusion sur l'utilisation de Zalmoxis chez les patients âgés de 65 ans et plus, n'a été tirée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les symptômes du surdosage ne sont pas connus. En cas de surdosage, une surveillance étroite des signes et symptômes d'effets indésirables doit être instaurée et un traitement symptomatique approprié être mis en place immédiatement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres agents antinéoplasiques, code ATC : **non encore attribué**

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action principal de Zalmoxis repose sur sa capacité à favoriser la prise de la greffe et à stimuler la reconstitution immunitaire.

Zalmoxis est constitué de lymphocytes T de donneur, génétiquement modifiés, pour exprimer le gène HSV-TKMut2 qui est un gène suicide. Ceci permet de tuer de façon sélective les cellules en division

par l'administration du promédicament GCV, qui est phosphorylé en un analogue triphosphate actif par un procédé enzymatique par la HSV-TK. Le GCV triphosphate inhibe de façon compétitive l'incorporation de la désoxyguanosine triphosphate (dGTP) à l'ADN en cours d'élongation, tuant ainsi les cellules prolifératives.

En cas de GvHD, du GCV /VCV sera administré. Les lymphocytes T transduits activés causant la GvHD doivent convertir le GCV en sa forme toxique qui conduit à leur apoptose. Cette stratégie permet de cibler directement les lymphocytes T à l'origine de la GvHD.

Effets pharmacodynamiques

Dans l'ensemble, les 30 patients traités dans l'étude clinique TK007 ont reçu leur première perfusion de cellules de Zalmoxis après un temps médian de 43 jours à compter de la GCSH. L'intervalle de temps médian entre la première perfusion et les perfusions suivantes de cellules de Zalmoxis était de 30 jours.

Les patients qui ont obtenu une reconstitution immunitaire ont atteint un nombre de lymphocytes CD3⁺ ≥ 100/μl 77 jours (temps médian) après la GCSH.

En particulier, au moment de la reconstitution immunitaire, les cellules de Zalmoxis représentent une forte proportion des lymphocytes circulants; alors qu'au cours des mesures ultérieures, cette proportion se réduit progressivement et le nombre de lymphocytes non transduits provenant des précurseurs issus du donneur, augmente. Un an après l'administration de Zalmoxis, le répertoire de lymphocytes T nouvellement reconstitués est dominé par les cellules non transduites issues du donneur montrant un profil polyclonal comparable à celui des personnes en bonne santé.

Efficacité et sécurité cliniques

Zalmoxis a été évalué dans une étude clinique de phase I/II (TK007) menée sur des patients adultes souffrant d'hémopathies malignes à risque élevé de rechute et qui ont reçu une greffe de cellules souches provenant d'un donneur haploidentique (différences au niveau du système HLA). Les hémopathies malignes à haut risque traitées par Zalmoxis incluaient la leucémie aiguë myéloïde (LAM), la LAM secondaire, la leucémie aiguë lymphoïde, le syndrome myélodysplasique et le lymphome non hodgkinien.

Le plan de traitement consistait en l'administration de lymphocytes T génétiquement modifiés (taux de 1 x 10⁶ à 1 x 10⁷ cellules/kg poids corporel) issus du donneur. Les objectifs principaux de l'étude TK007 étaient d'évaluer l'incidence et le temps de la reconstitution immunitaire, définie par une numération de CD3⁺ circulants ≥ 100/μl lors de deux observations consécutives, ainsi que l'incidence de la GvHD et la réponse au GCV. Les critères pour recevoir des perfusions de Zalmoxis incluaient l'absence de reconstitution immunitaire ainsi que l'absence de GvHD.

Sur les 30 patients recevant Zalmoxis, 23 (77 %) ont bénéficié d'une reconstitution immunitaire, le temps médian étant de 31 jours après la première perfusion. Une mortalité sans rechute (*non-relapse mortality*, NRM) de 17 % a été rapportée pour les patients qui ont obtenu une reconstitution immunitaire, 35 % de ces patients étant indemnes de maladie à 5 ans et 34 % en vie à 10 ans.

Les résultats des analyses appariées qui comprenaient 36 patients Zalmoxis (22 de l'essai TK007 et 14 de l'essai en cours de phase III TK008) et 127 patients témoins, ont montré que les patients traités par Zalmoxis ayant survécu les 3 premières semaines suivant la greffe sans rechute ont tiré un bénéfice en termes de survie globale à 1 an (SG) (40 % contre 51 % (p = 0,03)) et de NRM à 1 an (42 % contre 23 % (p = 0,04)). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes de survie sans leucémie et de risque de rechute.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zalmoxis dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cas suivant : traitement adjuvant lors de greffe de cellules hématopoïétiques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de la nature et de l'utilisation prévue de ce produit, les études conventionnelles de pharmacocinétique, notamment en ce qui concerne l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion, ne sont pas applicables.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude conventionnelle de toxicologie, cancérogénèse, mutagénicité et toxicité pour la reproduction n'a été effectuée.

Les données de sécurité non clinique obtenues dans deux modèles d'animaux immunodéficients pour la GvHD n'ont mis en évidence aucun danger particulier pour l'être humain, mais n'ont permis qu'une évaluation très limitée de la sécurité. L'évaluation *in vitro* du potentiel oncogène indique que le risque de transformation maligne est faible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Sérum-albumine humaine
Diméthylsulfoxyde

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

18 mois en cas de conservation dans de la vapeur d'azote liquide.

Le produit doit être administré immédiatement après sa décongélation. La durée et les conditions de conservation pendant l'utilisation ne doivent pas dépasser deux heures à température ambiante (15 °C-30 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans de la vapeur d'azote liquide.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

Une dose thérapeutique individuelle dans une poche de congélation en éthylène-acétate de vinyle de 50-500 ml, dans une poche en plastique placée dans une boîte métallique.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Zalmoxis est un médicament spécifique à un patient donné. L'identité du patient doit être vérifiée et correspondre aux informations nominatives du donneur avant la perfusion.

Zalmoxis est obtenu à partir de cellules sanguines de donneur. Bien que les donneurs aient été soumis à un dépistage préliminaire et soient indemnes de maladies infectieuses transmissibles, des précautions doivent être prises pendant la manipulation de Zalmoxis (voir rubrique 4.4).

Ce médicament contient des cellules génétiquement modifiées. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales en matière de biosécurité pour ce type de produit.

Les surfaces et les matériaux susceptibles d'avoir été en contact avec Zalmoxis doivent être décontaminés à l'aide d'un désinfectant approprié.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MolMedS.p.A.
Via Olgettina 58
20132 Milan
Italie
+39-02-212771
+39-02-21277220
e-mail : info@molmed.com

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1121/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. **FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. **AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. **OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

MolMedSpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Italie

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italie

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

MolMedSpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Italie

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec les autorités nationales compétentes du contenu et du format du dossier éducatif destiné aux professionnels de santé avant le lancement de Zalmoxis dans chaque état membre.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que, dans tous les états membres dans lesquels le Zalmoxis est mis sur le marché, tous les professionnels de santé pouvant prescrire, délivrer et administrer le Zalmoxis reçoivent un guide pour les professionnels de santé contenant les éléments clés suivants :

1. Informations pertinentes concernant les questions de sécurité relatives à la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

Le médecin doit avoir connaissance des signes et des symptômes aigus et chroniques de la GvHD à tout moment pendant et après le traitement par Zalmoxis et veiller à ce que le ganciclovir ou le valganciclovir soit disponible dans le service pour le traitement précoce de la GvHD.

En cas d'apparition, à tout moment pendant et après le traitement par Zalmoxis, d'une GvHD aiguë de grade égal ou supérieur à 2 ou d'une GvHD chronique, le patient doit être traité par le ganciclovir à la dose de 10 mg/kg/jour répartie en 2 administrations par voie intraveineuse ou par 900 mg de valganciclovir deux fois par jour par voie orale pendant 14 jours.

Un traitement immunosuppresseur standard doit être ajouté en cas de progression de la GvHD après 3 jours de traitement par le ganciclovir ou le valganciclovir seul.

Le Zalmoxis doit être administré après une période d'interruption de 24 heures du ganciclovir ou du valganciclovir et du traitement immunosuppresseur.

2. Informations pertinentes concernant les questions de sécurité relatives à l'administration concomitante du ganciclovir et du valganciclovir

Le médecin traitant doit s'assurer que les patients ne reçoivent pas le ganciclovir ou le valganciclovir dans les 24 heures précédant l'administration de Zalmoxis. Un intervalle plus long peut s'appliquer en cas d'insuffisance rénale.

3. Informations pertinentes concernant les questions de sécurité relatives à l'administration concomitante du traitement immunosuppresseur

Le Zalmoxis ne doit pas être administré aux patients en cas de :

- apparition d'une GVHD nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique
- traitement immunosuppresseur systémique en cours ou administration de facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) après une greffe de cellules souches hématopoïétiques haploidentiques

Les patients peuvent être traités par Zalmoxis 24 heures après l'arrêt du traitement antiviral ou immunosuppresseur.

Le Zalmoxis ne doit pas être administré aux patients recevant un traitement immunosuppresseur systémique concurrent car il peut réduire l'efficacité du traitement par Zalmoxis en termes de reconstitution immunitaire. Le traitement immunosuppresseur a également un effet sur les cellules immunocompétentes comme celles perfusées avec Zalmoxis. Une période de sevrage adaptée doit être appliquée préalablement à la perfusion de ce médicament.

4. Remarques concernant l'importance de la déclaration des effets indésirables et d'encourager l'inclusion des patients dans l'étude TK011 (en relation avec le registre EBMT)

Ce médicament n'est plus autorisé

5. Description détaillée des étapes à suivre de la procédure d'administration de Zalmoxis, portant également sur :

- les exigences relatives à la salle pour l'administration de Zalmoxis
- le stockage, le transport et la décongélation de la poche de Zalmoxis
- la surveillance de l'efficacité de Zalmoxis (reconstitution immunitaire - RI)

Afin de suivre la RI, les analyses de quantification des cellules CD3+ doivent être réalisées chaque semaine au cours du premier mois suivant l'administration de Zalmoxis. En l'absence de RI, une dose supplémentaire de Zalmoxis doit être administrée avec un intervalle de 30 jours et un nombre maximum de quatre doses. En cas d'atteinte de la RI, documentée par deux numération des cellules CD3+ consécutives $\geq 100/\mu\text{l}$, le traitement par le Zalmoxis doit être arrêté.

Obligation relative aux mesures post-autorisation

Description	Date
<p>Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité dans le cadre de la pratique clinique réelle ainsi que la sécurité et l'efficacité à long terme chez tous les patients traités par le Zalmoxis, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme et soumettre les résultats de l'étude TK011 à l'aide du registre EBMT comprenant tous les patients traités par le Zalmoxis.</p> <p>Des rapports sur l'état d'avancement doivent être soumis chaque année dans le cadre du renouvellement annuel.</p> <p>Le rapport d'étude clinique doit être soumis avant le quatrième trimestre de 2022.</p>	Quatrième trimestre 2022

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
<p>Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :</p> <p>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Zalmoxis dans le traitement adjuvant lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques haploïdentes chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre le rapport de l'étude TK008, un essai de phase III randomisé de GCSH haploïdentes avec une stratégie de réinjection (add-back) de lymphocytes de donneur HSV-Tk chez les patients présentant des leucémies aiguës à haut risque.</p>	mars 2021

Description	Date
En outre, les mises à jour relatives au recrutement doivent être soumises au sein des PSUR. Le rapport d'étude clinique doit être soumis avant mars 2021.	

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ cellules/ml dispersion pour perfusion

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

La poche contient un volume de 10-100 ml de dispersion congelée à une concentration de 5-20 x 10⁶ cellules/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sérum-albumine humaine, diméthylsulfoxyde, chlorure de sodium.
Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion
Volume de la poche : _____ ml
Dose : 1 x 10⁷ cellules/kg
Concentration : _____ x 10^x cellules/ml
Nombre total de cellules : _____ x 10^x

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Produit spécifique au patient ne pouvant être administré à d'autres patients

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

Durée de conservation après décongélation : deux heures à température ambiante (15 °C–30 °C)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans de la vapeur d'azote liquide

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules génétiquement modifiés. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales en matière de biosécurité pour ce type de produit.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MolMedS.p.A.
Via Olgettina 58
20132 Milan
Italie

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1121/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot :

Code du patient :

Code du donneur :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

POCHE EN PLASTIQUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ cellules/ml dispersion pour perfusion

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

La poche contient un volume de 10-100 ml de dispersion congelée à une concentration de 5-20 x 10⁶ cellules/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sérum-albumine humaine, diméthylsulfoxyde, chlorure de sodium.
Consulter la notice pour de plus amples informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion
Volume de la poche : _____ ml
Dose : 1 x 10⁷ cellules/kg
Concentration : _____ x 10^x cellules/ml
Nombre total de cellules : _____ x 10^x

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Produit spécifique au patient ne pouvant être administré à d'autres patients.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

Durée de conservation après décongélation : 2 heures à température ambiante (15 °C-30 °C)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans de la vapeur d'azote liquide

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules génétiquement modifiés. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales en matière de biosécurité pour ce type de produit.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MolMedS.p.A.
Via Olgettina 58
20132 Milan
Italie

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1121/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot :
Code du patient :
Code du donneur :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

POCHE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ cellules/ml dispersion pour perfusion
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

date de péremption :
Durée de conservation après décongélation : 2 heures

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot :
Code du patient :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Nombre total de cellules : ____ x 10^x

6. AUTRE

MolMedSpA

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information du patient

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ cellules/ml dispersion pour perfusion

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou un médecin expérimenté dans le traitement médical des cancers du sang.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à un médecin expérimenté dans le traitement médical des cancers du sang. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Zalmoxis et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Zalmoxis
3. Comment Zalmoxis vous est-il donné
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zalmoxis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QU'EST-CE QUE ZALMOXIS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Zalmoxis est composé de globules blancs appelés « lymphocytes T » provenant du donneur. Ces cellules sont génétiquement modifiées en introduisant un gène « suicide » (HSV-TKMut2) dans leur code génétique. Ce gène suicide peut être activé ultérieurement en cas de maladie du greffon contre l'hôte. Dans ce cas, ceci permettra d'éliminer ces cellules avant de causer des dommages aux cellules du patient.

Zalmoxis est destiné à être utilisé chez les adultes atteints de certains cancers du sang connues sous le nom d'« hémopathies malignes à haut risque ». Il est administré après une greffe de moelle osseuse haploïdente (greffe de cellules hématopoïétiques). « Haploïdente » signifie que les cellules proviennent d'un donneur dont les tissus correspondent partiellement aux tissus du patient. Zalmoxis est administré pour prévenir une complication des greffes qui ne sont pas parfaitement compatibles appelée « maladie du greffon contre l'hôte », au cours de laquelle les cellules du donneur attaquent les cellules du patient.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE RECEVOIR ZALMOXIS ?

N'utilisez jamais Zalmoxis :

- Si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

- Si, avant la perfusion, le taux de lymphocytes CD3⁺ de vos analyses est supérieur ou égal à 100 par µl.
- Si vous souffrez d'une maladie du greffon contre l'hôte requérant l'utilisation de médicaments déprimant votre système immunitaire.

Avertissements et précautions

Zalmoxis est un produit spécifique d'un patient donné qui ne doit en aucune circonstance être administré à d'autres patients.

Votre médecin assurera une supervision étroite de votre traitement. Prévenez votre médecin avant d'utiliser Zalmoxis si :

- Vous souffrez d'infections requérant l'administration de ganciclovir (GCV) ou de valganciclovir (VCV) (antiviraux) au moment de la perfusion. Le traitement par Zalmoxis doit dans ce cas être différé pour être administré 24 heures après la fin du traitement antiviral.
- Vous souffrez d'une maladie du greffon contre l'hôte nécessitant l'utilisation de médicaments qui diminuent votre système immunitaire.
- Si vous prenez des médicaments qui diminuent votre système immunitaire ou du G-CSF (qui stimule la production de cellules sanguines par la moëlle osseuse) après une greffe de cellules souches. Dans ce cas, Zalmoxis peut être administré après une période de sevrage (le temps nécessaire pour éliminer le médicament de votre corps) appropriée.
- Si vous avez précédemment été victime d'un effet indésirable quelconque après l'administration de Zalmoxis qui n'a pas disparu dans les 30 jours suivant sa survenue.

Circonstances dans lesquelles Zalmoxis ne peut être donné

Dans certains cas, vous pouvez ne pas être en mesure de recevoir une perfusion programmée de Zalmoxis. Ce peut être dû à des problèmes de fabrication.

Votre médecin sera le cas échéant informé et pourra estimer qu'il est quand même préférable d'administrer le traitement ou pourra sélectionner un traitement alternatif pour vous.

Enfants et adolescents

Aucune donnée n'est actuellement disponible pour ces patients. L'utilisation de Zalmoxis est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Zalmoxis

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

La sécurité d'emploi de Zalmoxis n'a pas été démontrée pendant la grossesse et l'allaitement. Zalmoxis ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes et allaitantes.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant et jusqu'à six mois après le traitement par Zalmoxis.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Zalmoxis ne devrait exercer aucun effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, vous devez prêter attention à votre état de santé général lorsque vous envisagez de réaliser des tâches exigeant des compétences de jugement, motrices ou cognitives.

Zalmoxis contient du sodium

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ cellules/ml dispersion cellulaire pour perfusion contient 13,3 mmol (305,63 mg) de sodium par dose. Ceci doit être pris en compte pour les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

3. COMMENT ZALMOXIS VOUS EST-IL DONNE ?

Zalmoxis peut uniquement être prescrit et administré dans un hôpital par un médecin ou un membre du personnel infirmier formé à l'administration de ce médicament. Des informations pratiques pour la manipulation et l'administration de Zalmoxis à l'attention du médecin ou du personnel infirmier sont fournies à la fin de cette notice.

Zalmoxis a été fabriqué spécialement pour vous et ne peut être administré à un autre patient. La quantité de cellules à administrer dépend de votre poids corporel. La dose correspond à $1 \pm 0,2 \times 10^7$ cellules/kg.

Zalmoxis est administré par perfusion intraveineuse (dans une veine) au goutte-à-goutte sur une période d'environ 20-60 minutes, 21-49 jours après votre greffe. Des perfusions supplémentaires sont administrées une fois par mois pendant un maximum de quatre mois. La décision de procéder au traitement suivant est prise par votre médecin et dépend de votre statut immunitaire.

Si vous avez reçu plus de Zalmoxis que vous n'auriez dû

Ce médicament étant prescrit par un médecin, chaque dose est préparée pour vous spécifiquement et chaque préparation correspond à une seule dose. Il est peu probable que vous receviez une dose excessive.

Si vous oubliez d'utiliser Zalmoxis

Ce médicament est prescrit par un médecin et administré dans un hôpital sous une surveillance étroite et selon un calendrier prédéterminé, de sorte qu'il ne vous est pas possible d'oublier la dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains de ces effets indésirables peuvent être graves et conduire à l'hospitalisation.

Si vous avez des questions sur les symptômes ou les effets indésirables, ou si un quelconque symptôme vous préoccupe,

→ Parlez-en immédiatement à votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

Maladie aiguë du greffon contre l'hôte (une complication pouvant survenir après une greffe de cellules souches ou greffe de moelle osseuse, au cours de laquelle les cellules de donneur nouvellement transplantées attaquent le corps du patient).

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Trouble lymphoprolifératif post-transplantation (augmentation du nombre de globules blancs dans le sang après une transplantation)
- Maladie chronique du greffon contre l'hôte (une complication pouvant survenir après une greffe de cellules souches ou greffe de moelle osseuse, au cours de laquelle les cellules du donneur nouvellement transplantées attaquent le corps du patient).
- Hémorragie intestinale (saignement dans les intestins)
- Insuffisance hépatique (dysfonctionnement du foie)
- Neutropénie fébrile (fièvre associée à une réduction du nombre de globules blancs)
- Diminution de l'hémoglobine (réduction du nombre de globules rouges)
- Diminution de la numération plaquettaire (réduction du nombre de plaquettes dans le sang)
- Bronchite (infection pulmonaire)
- Pyrexie (fièvre)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER ZALMOXIS

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le récipient. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans de la vapeur d'azote liquide.

La solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement après sa décongélation. Le temps séparant la décongélation de la perfusion ne peut excéder deux heures à température ambiante (15 °C-30 °C).

La présence d'éventuelles anomalies de la boîte extérieure et la correspondance patient/donneur sur l'étiquette doivent être vérifiées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé comme des matières biologiques dangereuses contenant des organismes génétiquement modifiés conformément aux exigences locales.

Le personnel hospitalier est responsable de la conservation correcte du produit tant avant que pendant son utilisation, ainsi que de son élimination appropriée.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Zalmoxis

La **substance active** consiste en des lymphocytes T allogéniques génétiquement modifiés avec un vecteur rétroviral codant une forme tronquée du récepteur du facteur de croissance nerveuse à faible affinité humain (Δ LNGBFR) et la thymidine kinase du virus herpès simplex I (HSV-TK Mut2).

Chaque poche contient un volume de 10-100 ml de dispersion congelée à une concentration de 5-20 x 10⁶ cellules/ml.

Les **autres composants** sont du chlorure de sodium, de la sérum-albumine humaine et du diméthylsulfoxyde (voir rubrique 2).

Comment se présente Zalmoxis et contenu de l'emballage extérieur

Zalmoxis est une dispersion cellulaire pour perfusion se présentant sous la forme d'une dispersion de cellules congelée de couleur blanc cassé opaque.

Zalmoxis est fourni en dose thérapeutique individuelle dans une poche de congélation en éthylène-acétate de vinyle de 50-500 ml.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

MolMedSpA
Via Olgettina 58
20132 Milan
Italie
Tél. +39-02-212771
Fax +39-02-21277220
info@molmed.com

Fabricants

MolMedSpA
Via Olgettina 58
20132 Milan
Italie

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italie

Ce médicament n'est plus autorisé

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Informations pratiques pour les professionnels médicaux ou de la santé relatives à la manipulation et à l'administration de Zalmoxis.

Zalmoxis doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques pour les hémopathies malignes.

Il est important que vous lisiez l'ensemble de cette procédure avant d'administrer Zalmoxis.

Dose et cycle de traitement

Une poche contient des lymphocytes T de donneur génétiquement modifiés pour exprimer les gènes HSV-TK et Δ LNFR à la concentration de $5-20 \times 10^6$ cellules/ml.

Le cycle de traitement est de quatre perfusions maximum à environ un mois d'intervalle. La décision de procéder à un nouveau traitement dépend du statut de reconstitution immunitaire du patient, qui est atteinte lorsqu'une numération des lymphocytes T circulants supérieure ou égale à 100 par μ l est obtenue.

Instructions relatives à la manipulation

Avant de manipuler ou d'administrer Zalmoxis

- Zalmoxis est expédié directement à l'établissement de santé où la perfusion sera administrée. L'expédition est réalisée dans de la vapeur d'azote liquide. La poche est placée dans une deuxième poche (contenant intermédiaire), elle-même placée dans une boîte en aluminium (contenant extérieur). L'ensemble est solidement fixé dans un contenant d'azote liquide conçu pour maintenir la température de transport et de conservation appropriée jusqu'au moment de la perfusion. Si le médicament n'est pas immédiatement préparé pour la perfusion, transférez la poche dans de la vapeur d'azote liquide. N'irradiez pas le produit.
- Zalmoxis est préparé à partir de sang humain d'un donneur particulier et est composé de cellules génétiquement modifiées. Les donneurs font l'objet d'un dépistage pour exclure la présence d'agents infectieux transmissibles, conformément aux exigences locales applicables. Le risque de transmission de virus infectieux aux professionnels de la santé ne peut toutefois être totalement exclu. En conséquence, les professionnels de la santé doivent prendre des mesures de précaution appropriées (p. ex., porter des gants et des lunettes) lors de la manipulation de Zalmoxis.
- Les emballages extérieur et intermédiaire doivent être contrôlés pour vérifier l'étiquette spécifique au produit et au patient située en haut de la boîte et sur la poche intermédiaire.

Éléments à vérifier avant la perfusion

- Vérifiez que le certificat d'analyse contenant les identifiants du patient, la date de péremption et l'autorisation de perfusion a été fourni par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
- Assurez-vous que l'identité du patient correspond aux informations nominatives du patient figurant sur la poche de Zalmoxis et sur le certificat d'analyse.
- Une fois que le patient est prêt pour la perfusion, vérifiez l'intégrité de la poche de Zalmoxis. La poche doit contenir une dispersion cellulaire congelée de couleur blanc cassé opaque. Si la poche est clairement endommagée ou ne semble pas intacte, n'utilisez pas le produit.
- Placez la poche dans deux enveloppes en plastique (double enveloppement) pour éviter le contact direct avec l'eau.
- En maintenant la partie supérieure de l'enveloppe hors de l'eau, placez cette dernière dans un bain-marie à 37 ± 1 °C en veillant à ce que l'eau ne traverse pas le scellé. Ne pas utiliser le produit en cas de fuite pendant la décongélation.

Administration

- Après décongélation complète, retirez la poche de Zalmoxis de la double enveloppe, séchez-la et désinfectez-en la partie externe.
- Procédez à la perfusion dans les plus brefs délais, en évitant de garder la poche dans le bain-marie après la décongélation.
- La totalité du volume de la poche doit être perfusée. Le temps de perfusion recommandé est d'environ 20-60 minutes.

Après la perfusion

- À la fin de la perfusion, rincez la poche deux ou trois fois au moyen d'une solution physiologique en appliquant une technique stérile afin d'assurer une administration complète de Zalmoxis.
- Après le rinçage, l'étiquette spécifique au patient figurant sur la poche doit être retirée et collée dans le dossier du patient.
- La poche de congélation et tout produit non utilisé ou déchet contiennent des organismes génétiquement modifiés et doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

Ne perfusez pas Zalmoxis si

- Vous n'avez pas reçu le certificat d'analyse.
- Le certificat d'analyse est marqué comme rejeté.
- La date de péremption est passée.
- Les informations nominatives du patient sur la poche de perfusion ne correspondent pas au patient devant être perfusé.
- L'intégrité du produit a été compromise de quelque manière que ce soit.

Durée de conservation et précautions particulières de conservation

- La durée de conservation de Zalmoxis est de 18 mois en cas de conservation dans de la vapeur d'azote liquide.
- Zalmoxis doit être utilisé immédiatement après son retrait du contenant d'expédition. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, transférez la poche de Zalmoxis du contenant d'expédition dans de la vapeur d'azote liquide.
- La durée de conservation après décongélation est de 2 heures.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION
CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE ET LA SIMILITUDE ET LA
DEROGATION PRESENTEES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.

Ce médicament n'est plus autorisé