

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zalmoxis 5-20 x 10<sup>6</sup> cellule/mL dispersione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### 2.1 Descrizione generale

Linfociti T allogeni geneticamente modificati con un vettore retrovirale codificante per una forma troncata del recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita nervoso ( $\Delta$ LNGFR) e la timidina chinasi del virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2).

### 2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni sacca di Zalmoxis contiene un volume di 10-100 mL di dispersione congelata alla concentrazione di 5-20 x 10<sup>6</sup> cellule/mL. Le cellule sono di origine umana e sono geneticamente modificate con un vettore  $\gamma$ -retrovirale difettivo per la replicazione codificante per i geni HSV-TK e  $\Delta$ LNGFR in modo che queste sequenze vengano integrate nel genoma delle cellule ospiti.

La composizione cellulare e il numero finale di cellule varieranno in base al peso del paziente. Oltre ai linfociti T, potrebbero essere presenti cellule NK e livelli residuali di monociti e linfociti B.

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni sacca contiene circa 13,3 mmol (305,63 mg) di sodio per dose.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

Dispersione congelata opaca, di colore biancastro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zalmoxis è indicato come trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Zalmoxis deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nel trapianto di HSC per il trattamento di tumori del sangue.

### Posologia

Lo schema posologico raccomandato è di  $1 \pm 0,2 \times 10^7$  cellule/kg somministrate mediante infusione endovenosa dopo un periodo di 21-49 giorni dal trapianto, in assenza di immunoricostruzione spontanea e/o di sviluppo di malattia del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host disease*, GvHD). Infusioni aggiuntive vengono somministrate a intervalli di circa un mese per un massimo di quattro volte, fino a che la conta dei linfociti T circolanti non sia uguale o superiore a 100 per  $\mu\text{L}$ .

Zalmoxis non deve essere somministrato se i linfociti T circolanti sono  $\geq 100$  per  $\mu\text{L}$  in corrispondenza del giorno dell'infusione programmata dopo il trapianto aploidentico di HSC.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore a 18 anni) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto Zalmoxis non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### Modo di somministrazione

Zalmoxis deve essere utilizzato esclusivamente come medicinale paziente-specifico da somministrare dopo trapianto di HSC e viene somministrato mediante infusione endovenosa.

L'infusione endovenosa di Zalmoxis deve avere una durata di 20-60 minuti. Deve essere somministrato l'intero volume contenuto nella sacca.

Qualora si renda necessaria l'interruzione dell'infusione, questa non deve essere ripresa se la sacca di infusione è rimasta a temperatura ambiente ( $15\text{ }^\circ\text{C}$  -  $30\text{ }^\circ\text{C}$ ) per più di 2 ore.

### Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Prima dell'infusione, occorre confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni univoche essenziali riportate sull'etichetta della sacca di Zalmoxis e sul relativo certificato di analisi (*Certificate of Analysis*, CoA).

La sacca deve essere rimossa dall'azoto liquido, collocata in un contenitore formato da due sacchetti e scongelata in un bagno termostatico pre-riscaldato a  $37\text{ }^\circ\text{C}$ . Dopo lo scongelamento completo della dispersione cellulare, la sacca viene asciugata e disinfettata ed è pronta per l'infusione alla velocità prescritta dal medico. Al termine dell'infusione, la sacca viene lavata 2-3 volte con soluzione fisiologica per garantire che venga somministrata l'intera dose di Zalmoxis. Deve essere somministrato l'intero volume contenuto nella sacca.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Immunoricostruzione, definita come un numero di linfociti T circolanti  $\geq 100$  per  $\mu\text{L}$  in corrispondenza del giorno programmato per l'infusione dopo trapianto aploidentico di HSC.

GvHD con necessità di terapia immunosoppressiva sistemica.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Generali

Zalmoxis è un prodotto paziente-specifico e non deve essere somministrato ad altri pazienti in nessuna circostanza. Non deve essere somministrato qualora si verificano le seguenti condizioni:

- a) infezioni che richiedono la somministrazione di ganciclovir (GCV) o valganciclovir (VCV) al momento dell'infusione;
- b) GvHD con necessità di terapia immunosoppressiva sistemica;

c) terapia immunosoppressiva sistemica in atto o somministrazione di fattore di stimolazione delle colonie di granulociti (*granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF) dopo trapianto aploidentico di HSC.

Ai pazienti che presentano la condizione a), Zalmoxis può essere somministrato 24 ore dopo l'interruzione della terapia antivirale; ai pazienti che presentano le condizioni b) e c), Zalmoxis può essere somministrato dopo un opportuno periodo di washout.

Zalmoxis 5-20 x 10<sup>6</sup> cellule/mL dispersione cellulare per infusione contiene 13,3 mmol (305,63 mg) di sodio per dose. Ciò deve essere tenuto presente dai pazienti che seguono una dieta a contenuto controllato di sodio.

Al termine dell'infusione di Zalmoxis, si raccomanda fortemente di rimuovere l'etichetta del prodotto dalla sacca e di collocarla nel registro del paziente.

Il trattamento deve essere interrotto in caso di manifestazione di un evento di grado 3-4 correlato alla somministrazione di Zalmoxis o di un evento avverso di grado 2 che non si risolve in un evento di grado 1 o inferiore nei 30 giorni successivi.

Zalmoxis è ottenuto dalle cellule del sangue di un donatore. Anche se i donatori vengono sottoposti ad analisi preliminari e risultano negativi per la presenza di malattie infettive trasmissibili, devono essere adottate precauzioni durante la manipolazione di Zalmoxis.

Pertanto, gli operatori sanitari che manipolano Zalmoxis devono prendere le opportune precauzioni (indossare guanti e occhiali protettivi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

#### Casi in cui non è possibile fornire/eseguire l'infusione di Zalmoxis

In alcuni casi, può accadere che non sia possibile fornire Zalmoxis al paziente per problemi legati al processo di produzione.

Possono esserci casi in cui il medico curante può ritenere ancora preferibile somministrare il trattamento o può decidere di selezionare un trattamento alternativo.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

Il rischio di trasmissione verticale del virus dovuta a rilascio del virus a livello mucocutaneo (shedding virale) è teoricamente trascurabile, ma non può essere escluso. Le donne in età fertile devono fornire un test di gravidanza negativo (sul siero o sulle urine) entro 14 giorni prima dell'inizio del trattamento. I pazienti sia di sesso maschile sia di sesso femminile (che devono essere) trattati con Zalmoxis e i loro partner devono usare misure contraccettive efficaci durante (e fino a 6 mesi dopo) il trattamento con Zalmoxis.

##### Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Zalmoxis in donne in gravidanza.

Non sono stati eseguiti studi sugli animali. Considerato l'uso clinico previsto nel contesto di un trapianto aploidentico di midollo osseo, non si prevede la necessità di trattamento durante la gravidanza.

A scopo precauzionale, Zalmoxis non deve essere somministrato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non fanno uso di misure contraccettive.

È stato dimostrato che le cellule di Zalmoxis possono rimanere in circolo per anni dopo l'ultima somministrazione. In caso di gravidanza dopo il trattamento con Zalmoxis, non sono previsti effetti avversi sulla gravidanza e sul feto in via di sviluppo poiché i linfociti non attraversano la placenta.

#### Allattamento

Non esistono dati relativi all'uso di Zalmoxis durante l'allattamento. Le cellule immunitarie sono escrete nel latte materno in quantità ridotte.

Si raccomanda di evitare l'allattamento durante o dopo il trattamento con Zalmoxis.

#### Fertilità

Non esistono dati sugli effetti del trattamento con Zalmoxis sulla fertilità. Tuttavia, i regimi di condizionamento mieloablativi eseguiti nel contesto di un trapianto aploidentico di midollo osseo sono associati a sterilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Zalmoxis non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

In base ai dati farmacologici relativi al medicinale, non si prevedono effetti deleteri su tali attività. È necessario tenere presente lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse da farmaci associate a Zalmoxis per valutare la capacità del paziente di eseguire compiti che richiedano discernimento, abilità motorie o cognitive.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Sintesi del profilo di sicurezza

Nello studio clinico TK007, Zalmoxis è stato somministrato con frequenza mensile fino a un massimo di quattro infusioni a 30 pazienti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio sottoposti a trapianto di HSC.

La reazione avversa più comune riportata dai pazienti trattati con Zalmoxis nello studio clinico TK007 è stata la GvHD.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati registrati nello studio clinico TK007 sono elencati nella Tabella 1 in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza con cui si manifestano.

All'interno di ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1. Reazioni avverse a Zalmoxis registrate nello studio TK007**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza e reazioni avverse	
	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune (da $\geq 1/100$ ; $a < 1/10$ )
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Patologia linfoproliferativa post-trapianto
Disturbi del sistema immunitario	GvHD acuta (33% dei pazienti)	GvHD cronica
Patologie gastrointestinali		Emorragia intestinale
Patologie epatobiliari		Insufficienza epatica

Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia febbrile§ Emoglobina ridotta§ Conta delle piastrine diminuita
Infezioni ed infestazioni		Bronchite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia

#### Descrizione di una selezione delle reazioni avverse

Complessivamente, si sono verificati episodi acuti di GvHD in 10 pazienti (33%) con un tempo mediano all'insorgenza di 90 giorni dopo il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) e di 42 giorni dopo l'ultima infusione di cellule di Zalmoxis. La gravità della GvHD acuta è stata di grado 1 in un caso (3%), di grado 2 in sette casi (23%), di grado 3 in un caso (3%) e di grado 4 in un caso (3%). Tutti gli eventi di GvHD acuta si sono completamente risolti dopo una durata mediana di 12 giorni. Un solo paziente (3%) ha sviluppato una forma cronica di GvHD estesa che si è verificata, rispettivamente, 159 giorni e 129 giorni dopo il TCSE e dopo l'ultima infusione e si è risolta completamente dopo 107 giorni. Non si sono verificati decessi né complicanze a lungo termine associati alla GvHD. Gli eventi di GvHD sia acuta che cronica si sono sviluppati unicamente in pazienti in cui si era verificata immunoricostituzione.

Per il trattamento della GvHD associata a Zalmoxis mediante attivazione del gene suicida, ai pazienti è stato somministrato GCV per via endovenosa oppure, per maggiore comodità dei pazienti stessi, VCV per via orale. Tutti i segni e sintomi di GvHD cronica estesa e acuta di grado 2-4 si sono risolti completamente dopo una durata mediana del trattamento con GCV o VCV di 15 giorni. Un paziente con GvHD acuta di grado 1 non è stato sottoposto ad alcun trattamento. Per sette pazienti è stato necessario aggiungere un trattamento immunosoppressivo a base di steroidi, micofenolato e/o ciclosporina.

#### Popolazione pediatrica

Ad oggi non è stato studiato alcun gruppo pediatrico specifico. Nella sperimentazione TK007 soltanto un soggetto di sesso maschile di 17 anni, affetto da linfoma linfoblastico T, è stato trattato con due infusioni di Zalmoxis. In questo paziente non sono state riportate reazioni avverse.

#### Altre popolazioni speciali

Nello studio clinico TK007 soltanto una donna di 66 anni è stata trattata con un'infusione di Zalmoxis. La paziente non ha manifestato alcuna reazione avversa. Non sono state stabilite implicazioni sull'uso di Zalmoxis in pazienti di età superiore o uguale a 65 anni.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.**

## **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi di sovradosaggio non sono noti. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di reazioni avverse e occorre istituire immediatamente un appropriato trattamento sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica:Altri agenti antitumorali, codice ATC: **non ancora assegnato**

### Meccanismo d'azione

Il principale meccanismo d'azione di Zalmoxis è basato sulla sua capacità di attecchire e di stimolare l'immunoricostituzione.

Zalmoxis è costituito da linfociti T ottenuti da donatore, geneticamente modificati per esprimere HSV-TK Mut2 come gene suicida. Ciò permette l'eliminazione selettiva delle cellule in divisione dopo somministrazione del profarmaco GCV, che viene trasformato in un analogo trifosfato attivo mediante fosforilazione da parte dell'enzima HSV-TK. Il GCV trifosfato inibisce in maniera competitiva l'incorporazione della deossiguanosina trifosfato (*deoxyguanosine triphosphate*, dGTP) nel DNA in fase di allungamento, uccidendo in tal modo le cellule proliferanti.

In caso di sviluppo di GvHD, sarà somministrato GCG/VCV. I linfociti T trasdotti attivati che sono responsabili della GvHD dovrebbero convertire il GCV nella sua forma tossica, andando così incontro ad apoptosi. Questa strategia permette di colpire direttamente i linfociti T che stanno iniziando la risposta che innesca la GvHD.

### Effetti farmacodinamici

Nel complesso, i 30 pazienti trattati nell'ambito dello studio clinico TK007 hanno ricevuto la prima infusione di cellule di Zalmoxis dopo un periodo mediano di 43 giorni dalla data del TCSE. L'intervallo di tempo mediano tra la prima infusione di cellule di Zalmoxis e quelle successive è stato di 30 giorni. I pazienti nei quali si è verificata immunoricostituzione hanno raggiunto una conta di cellule CD3<sup>+</sup> ≥100/μL dopo un tempo mediano di 77 giorni dal TCSE.

In particolare, al momento dell'immunoricostituzione Zalmoxis rappresenta un'elevata percentuale dei linfociti circolanti, mentre in seguito la percentuale di Zalmoxis diminuisce progressivamente e i linfociti non trasdotti si espandono a partire da precursori derivanti dal donatore. Un anno dopo la somministrazione di Zalmoxis, il repertorio di linfociti T di nuova ricostituzione è dominato da cellule non trasdotte derivanti dal donatore, caratterizzate da un pattern policlonale paragonabile a quello degli individui sani.

### Efficacia e sicurezza clinica

Zalmoxis è stato valutato in uno studio clinico di fase I/II (TK007) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio di recidiva sottoposti a trapianto di cellule staminali da un donatore con corredo HLA (antigene leucocitario umano) non pienamente compatibile (aploidentico). I tumori del sangue ad alto rischio trattati con Zalmoxis comprendono la leucemia mieloide acuta (LMA), la LMA secondaria, la leucemia linfoblastica acuta, la sindrome mielodisplastica e il linfoma non-Hodgkin.

Il piano di trattamento consisteva nella somministrazione di linfociti T ottenuti da un donatore, geneticamente modificati (in numero compreso tra  $1 \times 10^6$  e  $1 \times 10^7$  cellule/kg di peso corporeo). Gli obiettivi principali dello studio TK007 erano valutare l'incidenza e il tempo all'immunoricostituzione, definita come un numero di cellule CD3<sup>+</sup> circolanti ≥100/μL in corrispondenza di due osservazioni consecutive, e l'incidenza di GvHD e di risposta al GCV. I criteri di idoneità per le infusioni di Zalmoxis erano la mancanza di immunoricostituzione e di GvHD.

Su 30 pazienti ai quali è stato somministrato Zalmoxis, 23 pazienti (77%) hanno ottenuto immunoricostituzione, con un tempo mediano di 31 giorni dopo la prima infusione. Nei pazienti con immunoricostituzione è stata osservata una mortalità non legata a recidiva (*non-relapse mortality*, NRM) pari al 17%; di questi pazienti, il 35% è risultato libero da malattia a 5 anni e il 34% vivo a 10 anni.

I risultati di un'analisi a coppie appaiate che ha incluso 36 pazienti trattati con Zalmoxis (22 dallo studio TK007 e 14 dallo studio di fase III TK008) e 127 pazienti di controllo, hanno evidenziato che i pazienti trattati con Zalmoxis sopravvissuti alle prime 3 settimane post-trapianto in assenza di recidiva hanno evidenziato un beneficio in termini di 1 anno di sopravvivenza globale (overall survival - OS) (40% vs 51% (p=0,03)) e 1 anno di NRM (42% vs 23% (p=0,04)). Non è stata evidenziata una differenza significativa in termini di sopravvivenza libera da leucemia e probabilità di recidiva.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati di studi condotti con Zalmoxis in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la seguente condizione: trattamento aggiuntivo nel trapianto di cellule emopoietiche (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali esaminerà almeno annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato all'occorrenza.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Considerati la natura e l'uso previsto del prodotto studi convenzionali sulla farmacocinetica, compresi assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione non sono pertinenti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati eseguiti studi convenzionali di tossicologia, cancerogenicità, mutagenicità e tossicologia riproduttiva.

Dati preclinici sulla sicurezza ottenuti in due diversi modelli animali immunodeficienti di GvHD non hanno indicato rischi particolari per l'uomo, ma hanno permesso soltanto una valutazione molto limitata della sicurezza. La valutazione *in vitro* del potenziale oncologico indica che il rischio di trasformazione maligna è basso.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cloruro di sodio  
Albumina sierica umana  
Dimetilsolfossido

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi quando conservato in vapori di azoto liquido.

Il prodotto deve essere somministrato subito dopo lo scongelamento. I tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso non devono superare le 2 ore a temperatura ambiente (15 °C–30 °C).

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in vapori di azoto liquido.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto**



Una singola dose di trattamento in sacca per crioconservazione in etilene vinil acetato da 50-500 mL, all'interno di una busta di plastica, quindi in una scatola metallica.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Zalmoxis è un prodotto medicinale paziente-specifico. Prima dell'infusione l'identità del paziente deve essere confrontata con le informazioni essenziali ed univoche del donatore.

Zalmoxis è ottenuto dalle cellule del sangue di un donatore. Anche se i donatori vengono sottoposti ad analisi preliminari e risultano negativi per la presenza di malattie infettive trasmissibili, devono essere adottate precauzioni durante la manipolazione di Zalmoxis vedere paragrafo 4.4).

Questo prodotto medicinale contiene cellule geneticamente modificate. Seguire le linee guida locali pertinenti sulla biosicurezza e relative al prodotto non utilizzato o al prodotto da smaltire.

Le superfici di lavoro e il materiale che potrebbero essere venuti a contatto con Zalmoxis devono essere decontaminati con un disinfettante adeguato.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MolMed S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132 Milano  
Italia  
+39-02-212771  
+39-02-21277220  
e-mail: info@molmed.com

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1121/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

MolMed SpA  
Via Olgettina 58  
20132  
Milan  
Italia

MolMed SpA  
Via Meucci 3  
20091  
Bresso (MI)  
Italia

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

MolMed SpA  
Via Olgettina 58  
20132  
Milan  
Italia

MolMed SpA  
Via Meucci 3  
20091  
Bresso (MI)  
Italia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima di lanciare Zalmoxis sul mercato in tutti gli Stati membri, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) è tenuto a concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e la forma del materiale formativo per gli operatori sanitari.

Il MAH dovrà assicurare che negli Stati membri in cui Zalmoxis è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che potrebbero prescrivere, dispensare e somministrare Zalmoxis abbiano a disposizione un documento guida che riporti i seguenti elementi chiave:

- 1. Informazioni importanti sugli aspetti legati alla sicurezza della malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD)**

Durante e dopo il trattamento con Zalmoxis il medico deve essere consapevole dei segni e sintomi acuti e cronici della GvHD e assicurare la disponibilità di ganciclovir o valganciclovir presso il reparto per il trattamento tempestivo della GvHD.

Se in qualsiasi momento, durante o dopo il trattamento con Zalmoxis, si sviluppa una GvHD acuta di grado uguale o superiore a 2 o una GvHD cronica, il paziente deve essere trattato con ganciclovir alla dose di 10 mg/kg/giorno suddivisa in due somministrazioni endovenose, oppure con valganciclovir 900 mg due volte al giorno per via orale per 14 giorni.

In caso di progressione di GvHD dopo 3 giorni di trattamento con ganciclovir o valganciclovir da soli, è necessario aggiungere una terapia immunosoppressiva standard.

Zalmoxis deve essere somministrato dopo un periodo di interruzione di 24 ore del trattamento con ganciclovir o valganciclovir e della terapia immunosoppressiva.

- 2. Informazioni importanti sugli aspetti legati alla sicurezza della somministrazione concomitante di ganciclovir e valganciclovir**

Il medico curante deve assicurarsi che i pazienti non ricevano ganciclovir o valganciclovir nelle 24 ore antecedenti la somministrazione di Zalmoxis. In caso di insufficienza renale può essere necessario un intervallo di tempo maggiore.

- 3. Informazioni importanti sugli aspetti legati alla sicurezza della terapia immunosoppressiva concomitante**

I pazienti non devono assumere Zalmoxis in caso di:

- insorgenza di GvHD che richieda una terapia immunosoppressiva sistemica
- terapia immunosoppressiva sistemica in corso o somministrazione del fattore che stimola le colonie di granulociti (G-CSF) dopo il trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche

I pazienti possono essere trattati con Zalmoxis 24 ore dopo l'interruzione della terapia antivirale o immunosoppressiva.

Zalmoxis non deve essere somministrato a pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva sistemica concomitante in quanto l'efficacia del trattamento con Zalmoxis nella immunoricostituzione precoce può risultare ridotta. La terapia immunosoppressiva influenza anche le cellule immunocompetenti, ad esempio quelle infuse con Zalmoxis. Prima dell'infusione di questo medicinale è necessario rispettare un adeguato periodo di wash-out (lavaggio).

**4. Osservazioni sull'importanza di segnalare le reazioni avverse ed incoraggiare i pazienti ad arruolarsi nello studio TK011 (collegato al registro EBMT)**

**5. Descrizione step-by-step dettagliata della procedura di somministrazione di Zalmoxis, incentrata anche su:**

- requisiti dell'ambiente per la somministrazione di Zalmoxis
- conservazione, trasporto e scongelamento della sacca di Zalmoxis
- sorveglianza dell'efficacia di Zalmoxis (Immunoricostituzione - IR)

Per monitorare la IR, l'analisi per la quantificazione delle cellule CD3+ deve essere eseguita settimanalmente nel corso del primo mese successivo alla somministrazione di Zalmoxis. In assenza di IR, una dose aggiuntiva di Zalmoxis deve essere somministrata con un intervallo di 30 giorni fino a un massimo di quattro dosi. In caso di ottenimento della IR, documentata da due conteggi consecutivi delle cellule CD3+  $\geq 100/\mu\text{L}$  il trattamento con Zalmoxis deve essere interrotto.

**Obbligo di completare attività post-autorizzative**

Descrizione	Tempistica
<p>Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia nella pratica clinica reale, oltre alla sicurezza e all'efficacia a lungo termine in tutti i pazienti trattati con Zalmoxis, il MAH deve condurre e inviare i risultati relativi allo studio TK011 utilizzando il registro EBMT che include tutti i pazienti trattati con Zalmoxis.</p> <p>Gli aggiornamenti dei progressi devono essere inviati annualmente con il rinnovo annuale.</p> <p>La relazione dello studio clinico deve essere inviata entro il quarto trimestre del 2022 (Q4 2022).</p>	Q4 2022

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 7, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Il MAH deve completare, nell'intervallo di tempo stabilito, le misure indicate di seguito:</p> <p>Per confermare l'efficacia e la sicurezza di Zalmoxis come trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche di pazienti adulti a rischio elevato di tumori ematologici, il MAH deve presentare i risultati dello studio TK008, uno studio</p>	Marzo 2021

Descrizione	Tempistica
<p>randomizzato di fase III sul trapianto aploidentico di HSC, seguito da una strategia di reinfusione di linfociti HSV-Tk da donatore in pazienti con leucemia acuta ad alto rischio.</p> <p>Inoltre, devono essere inviati gli aggiornamenti relativi al reclutamento contestualmente agli PSURs.</p> <p>La relazione dello studio clinico deve essere presentata entro marzo 2021.</p>	

Agenzia Italiana del Farmaco