Incyte

MINJUVI® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MINJUVI® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 200 mg Tafasitamab.

Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung 40 mg Tafasitamab.

Tafasitamab ist ein humanisierter CD19-spezifischer monoklonaler Antikörper, der Immunglobulin-G (IgG)-Subklasse, hergestellt in Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) mittels rekombinanter DNA-Technologie.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche von MINJUVI enthält 7,4 mg Natrium und 1,0 mg Polysorbat 20. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).
Weißes bis leicht gelbliches lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.

MINJUVI ist in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) (Grad 1 – 3a) nach mindestens einer systemischen Therapielinie indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

MINJUVI muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Erfahrung in der Behandlung von Krebspatienten hat.

Empfohlene Prämedikation
Eine Prämedikation zur Verringerung des Risikos von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sollte 30 Minuten bis 2 Stunden vor der Tafasitamab-Infusion verabreicht werden. Bei Patienten, bei denen während der ersten 3 Infusionen keine Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten, ist die Prämedikation bei nachfolgenden Infusionen optional.

Die Prämedikation kann Antipyretika (z. B. Paracetamol), Histamin-H1-Rezeptorenblocker (z. B. Diphenhydramin), Histamin-H2-Rezeptorenblocker (z. B. Cimetidin) und/oder Glukokortikosteroide (z. B. Methylprednisolon) umfassen.

Behandlung einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
Wenn eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auftritt (Grad 2 und höher), muss die Infusion unterbrochen werden. Darüber hinaus muss eine angemessene medizinische Behandlung der Symptome begonnen werden. Nach dem Abklingen oder der Verringerung der Anzeichen und Symptome auf Grad 1 kann die MINJUVI-Infusion mit reduzierter Infusionsgeschwindigkeit wieder aufgenommen werden (siehe Tabelle 1).

Wenn bei einem Patienten eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion von Grad 1 bis 3 auftritt, sollte vor den nachfolgenden Tafasitamab-Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden.

Kombination mit Lenalidomid
Da MINJUVI in Kombination mit Lenalidomid indiziert ist, sind die Empfehlungen zu prophylaktischen antithrombotischen Arzneimitteln in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid zu beachten.

Dosierung

Empfohlene Dosis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL
Die empfohlene Dosis von MINJUVI beträgt 12 mg pro kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion gemäß dem folgenden Zeitplan:
- Zyklus 1: Infusion an Tag 1, 4, 8, 15 und 22 des Zyklus.
- Zyklen 2 und 3: Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus.
- Zyklus 4 bis zur Krankheitsprogression: Infusion an Tag 1 und 15 jedes Zyklus.

Jeder Zyklus dauert 28 Tage.

Zusätzlich müssen Patienten Lenalidomid-Kapseln in der empfohlenen Initialdosis von 25 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes Zyklus einnehmen. Die Startdosis und die nachfolgenden Dosierungen können gemäß der Fachinformation von Lenalidomid angepasst werden.
MINJUVI in Kombination mit Lenalidomid wird für bis zu zwölf Zyklen verabreicht.

Die Behandlung mit Lenalidomid muss nach maximal zwölf Zyklen der Kombinationstherapie beendet werden. Die Patienten sollten weiterhin die MINJUVI-Infusionen als Monotherapie an Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus erhalten, bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität .

Empfohlene Dosis zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach mindestens einer systemischen Therapielinie
Die empfohlene Dosis von MINJUVI beträgt 12 mg pro kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion gemäß dem folgenden Zeitplan:
- Zyklen 1 – 3: Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus.
- Zyklen 4 – 12: Infusion an Tag 1 und 15 jedes Zyklus.

Jeder Zyklus dauert 28 Tage.

Die empfohlene Anfangsdosis von Rituximab beträgt 375 mg/m^2, verabreicht als intravenöse Infusion gemäß dem folgenden Zeitplan:
- Zyklus 1: an Tag 1, 8, 15 und 22.
- Zyklen 2 bis 5: an Tag 1 jedes Zyklus.

Jeder Zyklus hat eine Dauer von 28 Tagen. Informationen zur Art der Verabreichung sowie zur Prämedikation und prophylaktischen Medikation sind der Fachinformation zur intravenösen Darreichungsform von Rituximab zu entnehmen.

Darüber hinaus sollten die Patienten die Lenalidomid-Kapseln in der empfohlenen Startdosis von 20 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-tägigen Zyklus selbst einnehmen. Die Startdosis und die nachfolgenden Dosierungen können gemäß der Fachinformation von Lenalidomid angepasst werden.

MINJUVI in Kombination mit Lenalidomid plus Rituximab wird über einen Zeitraum von bis zu 12 Zyklen für MINJUVI und Lenalidomid und 5 Zyklen mit Rituximab verabreicht. Die Behandlung mit Rituximab sollte nach 5 Zyklen der Kombinationstherapie beendet werden. Die Patienten sollten weiterhin die MINJUVI-Infusionen in Kombination mit oralem Lenalidomid bis einschließlich Zyklus 12 erhalten. Die Behandlung mit Tafasitamab plus Lenalidomid sollte nach maximal 12 Zyklen beendet werden.

Dosisanpassungen
Tabelle 1 zeigt die Dosisanpassungen von MINJUVI im Fall von Nebenwirkungen. Dosisanpassungen für Lenalidomid entnehmen Sie bitte der Fachinformation von Lenalidomid.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von MINJUVI bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten zu Dosierungsempfehlungen vor.

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten zu Dosierungsempfehlungen vor.

Art der Anwendung

MINJUVI ist zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung bestimmt.
- Bei der ersten Infusion von Zyklus 1 sollte die intravenöse Infusionsrate während

Tabelle 1: Dosisanpassungen im Fall von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Dosierung
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 2 (mittelschwer)	• Die MINJUVI-Infusion sofort unterbrechen und Anzeichen und Symptome behandeln. • Sobald die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind oder sich auf Grad 1 verringert haben, die MINJUVI-Infusion bei einer Infusionsrate von nicht mehr als 50 % der Rate, bei der die Reaktion aufgetreten ist, fortsetzen. Wenn bei dem Patienten keine weitere Reaktion innerhalb von 1 Stunde auftritt und die Vitalzeichen stabil sind, kann die Infusionsrate alle 30 Minuten je nach Verträglichkeit bis zu der Rate erhöht werden, bei der die Reaktion aufgetreten ist.
	Grad 3 (schwer)	• Die MINJUVI-Infusion sofort unterbrechen und Anzeichen und Symptome behandeln. • Sobald die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind oder sich auf Grad 1 verringert haben, die MINJUVI-Infusion bei einer Infusionsrate von nicht mehr als 25 % der Rate, bei der die Reaktion aufgetreten ist, fortsetzen. Wenn bei dem Patienten keine weitere Reaktion innerhalb von 1 Stunde auftritt und die Vitalzeichen stabil sind, kann die Infusionsrate alle 30 Minuten je nach Verträglichkeit bis zu maximal 50 % der Rate erhöht werden, bei der die Reaktion aufgetreten ist. • Wenn nach Reexposition die Reaktion erneut auftritt, ist die Infusion sofort zu beenden.
	Grad 4 (lebensbedrohlich)	• Die Infusion sofort beenden und MINJUVI dauerhaft absetzen.
Myelosuppression	Thrombozytenzahl geringer als 50 000/µl	• MINJUVI und Lenalidomid aussetzen und das große Blutbild wöchentlich überwachen, bis die Thrombozytenzahl 50 000/µl oder höher beträgt. • MINJUVI in der gleichen Dosis und Lenalidomid in einer geringeren Dosis wieder aufnehmen, wenn die Thrombozyten auf ≥ 50 000/µl zurückgekehrt sind. Entnehmen Sie Dosisanpassungen der Fachinformation von Lenalidomid.
	Neutrophilenzahl geringer als 1 000/µl für mindestens 7 Tage oder Neutrophilenzahl geringer als 1 000/µl mit einem Anstieg der Körpertemperatur auf 38 °C oder höher oder Neutrophilenzahl geringer als 500/µl	• MINJUVI und Lenalidomid aussetzen und das große Blutbild wöchentlich überwachen, bis die Neutrophilenzahl 1 000/µl oder höher beträgt. • MINJUVI in der gleichen Dosis und Lenalidomid in einer geringeren Dosis wieder aufnehmen, wenn die Neutrophilen wieder auf ≥ 1 000/µl angestiegen sind. Entnehmen Sie Dosisanpassungen der Fachinformation von Lenalidomid.

der ersten 30 Minuten 70 ml/h betragen. Danach sollte die Infusionsgeschwindigkeit erhöht werden, um die erste Infusion innerhalb eines Zeitraums von 2,5 Stunden abzuschließen.
- Alle nachfolgenden Infusionen sollten innerhalb eines Zeitraums von 1,5 bis 2 Stunden verabreicht werden.
- Im Fall von Nebenwirkungen, die in Tabelle 1 aufgeführten Dosisanpassungen in Betracht ziehen.
- MINJUVI darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.
- MINJUVI darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion können auftreten und wurden während der ersten Infusion häufiger berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten müssen während der Infusion engmaschig überwacht werden. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, ihr medizinisches Fachpersonal zu kontaktieren, wenn innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich Fieber, Schüttelfrost, Ausschlag oder Atemprobleme auftreten. Den Patienten sollte vor Beginn der Tafasitamab-Infusion eine Prämedikation verabreicht werden. Basierend auf der Schwere der Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion muss die Tafasitamab-Infusion unterbrochen oder abgesetzt werden und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Myelosuppression

Die Behandlung mit Tafasitamab kann zu schwerwiegender und/oder schwerer Myelosuppression, einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie, führen (siehe Abschnitt 4.8). Das große Blutbild muss während der gesamten Behandlung und vor der Verabreichung jedes Behandlungszyklus überwacht werden. Basierend auf der Schwere der Nebenwirkungen sollte die Tafasitamab-Infusion ausgesetzt werden (siehe Tabelle 1). Entnehmen Sie Dosisanpassungen der Fachinformation von Lenalidomid.

Neutropenie
Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie, wurde während der Behandlung mit Tafasitamab berichtet. Die Verabreichung von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) muss in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit Neutropenie Grad 3 oder 4. Jegliche Symptome oder Anzeichen einer sich entwickelnden Infektion müssen antizipiert, beurteilt und behandelt werden.

Thrombozytopenie
Thrombozytopenie wurde während der Behandlung mit Tafasitamab berichtet. Das Aussetzen von Begleitmedikationen, die das Blutungsrisiko erhöhen können (z. B. Thrombozytenhemmer, Antikoagulanzien), muss in Betracht gezogen werden. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, Anzeichen oder Symptome von Blutergüssen oder Blutungen sofort zu melden.

Infektionen

Tödlich verlaufende und schwerwiegende Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, traten bei Patienten während der Behandlung mit Tafasitamab auf. Tafasitamab sollte Patienten mit einer aktiven Infektion nur verabreicht werden, wenn die Infektion angemessen behandelt und gut kontrolliert ist. Bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Vorgeschichte kann ein erhöhtes Infektionsrisiko vorliegen, sie müssen angemessen überwacht werden.
Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, ihr medizinisches Fachpersonal zu kontaktieren, wenn sich Fieber oder andere Hinweise auf eine mögliche Infektion, wie Schüttelfrost, Husten oder Schmerzen beim Wasserlassen, entwickeln.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Während der Kombinationstherapie mit Tafasitamab wurde über progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) berichtet. Die Patienten müssen auf neue oder sich verschlechternde neurologische Symptome oder Anzeichen, die auf eine PML hindeuten könnten, überwacht werden. PML-Symptome sind unspezifisch und können je nach betroffener Hirnregion variieren. Dazu gehören Änderungen des psychischen Zustands, Gedächtnisverlust, Sprachstörungen, motorische Ausfälle (Hemiparese oder Monoparese), Ataxie der Gliedmaßen, Gangataxie und Visussymptome wie Hemianopie und Diplopie. Bei Verdacht auf PML muss die Anwendung von Tafasitamab sofort abgebrochen werden. Eine Überweisung an einen Neurologen sollte erwogen werden. Geeignete diagnostische Maßnahmen können eine MRT-Untersuchung, eine Untersuchung des Liquors auf JC-Virus-DNA und eine erneute neurologische Untersuchung sein. Wenn eine PML bestätigt wird, muss Tafasitamab dauerhaft abgesetzt werden.

Tumorlysesyndrom

Patienten mit hoher Tumorlast und hoch proliferativen Tumoren können ein erhöhtes Risiko für ein Tumorlysesyndrom aufweisen. Über Fälle von Tumorlysesyndrom wurde während der Behandlung mit Tafasitamab berichtet. Entsprechende Maßnahmen/Prophylaxe in Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien müssen vor der Behandlung mit Tafasitamab erfolgen. Die Patienten während der Behandlung mit Tafasitamab engmaschig auf ein Tumorlysesyndrom überwachen.

CD19-negative oder CD20-negative Erkrankung

Es liegen keine Daten über Patienten mit CD19-negativem oder CD20-negativem FL vor, die mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden, und es ist möglich, dass Patienten mit CD19-negativem oder CD20-negativem FL im Vergleich zu Patienten mit CD19-positivem und CD20-positivem FL einen geringeren Nutzen haben. Die potenziellen Risiken und Vorteile der Behandlung von Patienten mit CD19-negativem oder CD20-negativem FL mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab sollten abgewogen werden.

Immunisierungen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen nach einer Therapie mit Tafasitamab wurde nicht untersucht und eine Impfung mit Lebendimpfstoffen während einer Therapie mit Tafasitamab wird nicht empfohlen.

Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält 37,0 mg Natrium pro 5 Durchstechflaschen (die Dosis eines Patienten mit einem Gewicht von 83 kg), entsprechend 1,85 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
Dieses Arzneimittel enthält 5,0 mg Polysorbat 20 pro 5 Durchstechflaschen. Polysorbat 20 kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Behandlung mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid darf bei Patientinnen nur begonnen werden, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Lenalidomid.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 3 Monate nach der Behandlung mit Tafasitamab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Tafasitamab durchgeführt.

Bisher liegen keine Daten mit der Anwendung von Tafasitamab bei Schwangeren vor. IgG ist jedoch bekanntermaßen plazentagängig und Tafasitamab kann aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften zu einer fetalen B-Zell-Depletion führen (siehe Abschnitt 5.1). Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft sollten Neugeborene auf B-Zell-Depletion überwacht werden und Impfungen mit Lebendimpfstoffen sollte verschoben werden, bis sich die Zellzahl der B-Zellen beim Neugeborenen erholt hat (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Tafasitamab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Lenalidomid kann eine embryofetale Schädigung verursachen und ist in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, alle Bedingungen des Lenalidomid-Schwangerschaftsverhütungsprogramms sind erfüllt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tafasitamab in die Muttermilch übergeht. Mütterliche IgG werden jedoch bekanntermaßen in die Muttermilch ausgeschieden. Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Tafasitamab bei stillenden Frauen vor und ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollten darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Tafasitamab nicht zu stillen.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der potenziellen Wirkungen von Tafasitamab auf die Fertilität durchgeführt. In einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung bei Tieren wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

MINJUVI hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Tafasitamab anwendeten, wurde jedoch Ermüdung berichtet. Dies sollte beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL
Die Sicherheit von Tafasitamab bei Patienten mit DLBCL wurde in der offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-2-Studie L-MIND an 81 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL untersucht. Die Patienten erhielten 12 mg Tafasitamab/kg intravenös in Kombination mit Lenalidomid über maximal 12 Zyklen, gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität.
Die mediane Dauer der Behandlung mit Tafasitamab betrug 7,7 Monate.
Die häufigsten Nebenwirkungen waren: Infektionen (73 %), Neutropenie (51 %), Asthenie (40 %), Anämie (36 %), Diarrhoe (36 %), Thrombozytopenie (31 %), Husten (26 %), periphere Ödeme (24 %), Fieber (24 %), verminderter Appetit (22 %).
Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Infektion (26 %), einschließlich Pneumonie (7 %) und febriler Neutropenie (6 %).
Bei 15 % der Patienten wurde Tafasitamab aufgrund einer Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu dauerhaftem Absetzen von Tafasitamab führten, waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (5 %), Erkrankungen des Nervensystems (2,5 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2,5 %).
Die Häufigkeit von Dosisanpassungen oder -unterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen betrug 65 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zur Unterbrechung der Behandlung mit Tafasitamab geführt haben, waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (41 %).

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach mindestens einer systemischen Therapielinie

Die Sicherheit von Tafasitamab bei Patienten mit FL wurde in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Phase-3-Studie inMIND an 652 Patienten untersucht, darunter 546 Studienteilnehmer mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) follikulärem Lymphom und 106 Studienteilnehmer mit R/R Marginalzonenlymphom. Die Patienten erhielten 12 mg Tafasitamab/kg (n = 327) oder Placebo (n = 325) intravenös in Kombination mit 375 mg Rituximab/m^2 intravenös (über maximal 5 Zyklen) und 20 mg Lenalidomid oral (über maximal 12 Zyklen). Die Behandlung mit Tafasitamab wurde nach 12 Zyklen beendet. 83 % der Patienten, die Tafasitamab erhielten, wurden 6 Monate oder länger behandelt. Die mediane Dauer der Behandlung mit Tafasitamab betrug 322 Tage.

In der inMIND-Studie waren die häufigsten Nebenwirkungen Infektionen (68 %), einschließlich Virusinfektionen (41 %) und bakteriellen Infektionen (27 %); Neutropenie (57 %), Ausschlag (36,4 %), Asthenie (34,9 %), Fieber (19 %), Thrombozytopenie (17 %), Anämie (17 %), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (15,9 %), Pruritus (15,6 %) und Kopfschmerzen (10,4 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Infektionen (26 %), einschließlich Virusinfektionen (13 %) und bakteriellen Infektionen (6 %); febrile Neutropenie (2,8 %), akute Nierenfunktionseinschränkung (2,8 %) und Fieber (1,8 %).
11,6 % der Patienten brachen die Behandlung mit Tafasitamab aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft ab. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Absetzen von Tafasitamab führten, waren Virusinfektionen (2,4 %), einschließlich COVID-19 (1,5 %) und COVID-19-Lungenentzündung (1,2 %), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (0,9 %) und Fieber (0,9 %).
Eine Dosisanpassung oder Unterbrechung der Tafasitamab-Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 74,9 % der Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung oder Unterbrechung der Behandlung mit Tafasitamab führten, waren Neutropenie (38,8 %) und Virusinfektionen (23,9 %), einschließlich COVID-19 (21,1 %) und COVID-19-Lungenentzündung (3,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen für Tafasitamab sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA und nach Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen in klinischen Studien basieren auf den Häufigkeiten von Nebenwirkungen jeglicher Ursache, wobei einem Teil der Nebenwirkungsereignisse andere Ursachen als das Arzneimittel, wie die Erkrankung, andere Arzneimittel oder unabhängige Ursachen, zugrunde liegen können. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

Siehe Tabelle 2 und Tabelle 3 auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myelosuppression

Die Behandlung mit Tafasitamab kann zu schwerwiegender oder schwerer Myelosuppression, einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie, führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
In der L-MIND-Studie trat bei 65,4 % der Patienten, die mit Tafasitamab behandelt wurden, Myelosuppression (d. h. Neutropenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie oder Anämie) auf. Die Myelosuppression führte bei 41 % der Patienten zu einer Unterbrechung der Tafasitamab-Behandlung und bei 1,2 % zum Absetzen von Tafasitamab.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid in der klinischen Studie MOR208C203 (L-MIND) erhielten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Bakterielle, Virus- und Pilzinfektionen+, einschließlich opportunistische Infektionen mit tödlichem Ausgang (z. B. bronchopulmonale Aspergillose, Bronchitis, Pneumonie und Harnwegsinfektion)
	Häufig	Sepsis (einschließlich neutropenische Sepsis)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Basalzellkarzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Febrile Neutropenie+, Neutropenie+, Thrombozytopenie+, Anämie, Leukopenie+
	Häufig	Lymphopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Hypogammaglobulinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypokaliämie, Appetit vermindert
	Häufig	Hypokalzämie, Hypomagnesiämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Dyspnoe, Husten
	Häufig	Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, Nasenverstopfung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie, Transaminasen erhöht (beinhaltet ALT und/oder AST erhöht), Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag (beinhaltet verschiedene Arten von Ausschlag, z. B. Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, erythematöser Hautausschlag)
	Häufig	Pruritus, Alopezie, Erythem, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Rückenschmerzen, Muskelspasmen
	Häufig	Arthralgie, Schmerz in einer Extremität, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Kreatinin im Blut erhöht
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie++, Ödem peripher, Fieber
	Häufig	Schleimhautentzündung
Untersuchungen	Häufig	Gewicht erniedrigt, C-reaktives Protein erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

+ Weitere Informationen zu dieser Nebenwirkung finden sich im nachfolgenden Text.
++ Asthenie umfasst Asthenie, Ermüdung und Unwohlsein.
Im Vergleich zu den Inzidenzen unter Kombinationstherapie mit Lenalidomid verringerten sich die Inzidenzen nicht-hämatologischer Nebenwirkungen unter Monotherapie mit Tafasitamab für verminderten Appetit, Asthenie, Hypokaliämie, Obstipation, Übelkeit, Muskelspasmen, Dyspnoe und erhöhtes C-reaktives Protein um mindestens 10 %.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL, die Tafasitamab in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid in INCMOR 0208-301 (inMIND) erhielten

Systemorganklasse / Nebenwirkung	Häufigkeit, alle Grade	Häufigkeit, Grad 3–4[a]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Virusinfektionen[b]	Sehr häufig	Sehr häufig
Bakterielle Infektionen[c]	Sehr häufig	Häufig
Pneumonie	Sehr häufig	Häufig
Bronchitis	Häufig	-
Sepsis	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie[d]	Sehr häufig	Sehr häufig
Thrombozytopenie[e]	Sehr häufig	Häufig
Anämie[f]	Sehr häufig	Häufig
Febrile Neutropenie	Häufig	Häufig
Leukopenie	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Tumorlysesyndrom	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhoe	Sehr häufig	Gelegentlich
Obstipation	Sehr häufig	Gelegentlich
Abdominalschmerz[g]	Sehr häufig	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag[h]	Sehr häufig	Häufig
Pruritus	Sehr häufig	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Asthenie[i]	Sehr häufig	Häufig
Fieber	Sehr häufig	Häufig
Schüttelfrost	Häufig	-
Untersuchungen		
ALT erhöht	Häufig	Gelegentlich
AST erhöht	Häufig	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Sehr häufig	Gelegentlich

[a] Die Schweregrade der Arzneimittelnebenwirkungen wurde anhand von CTCAE bewertet, mit den Definitionen: Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittelschwer, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich und 5 = Tod.

[b] Einschließlich Virusinfektion, COVID-19, COVID-19-Lungenentzündung, Coronavirus-Infektion, Coronavirus-Test positiv, Chorioretinitis durch Zytomegalievirus, Reaktivierung einer Zytomegalievirus-Infektion, Gastroenteritis durch Rotavirus, genitaler Herpes, Hepatitis B, Herpes des Auges, Herpes simplex, Herpes-simplex-Reaktivierung, Herpesvirus-Infektion, Herpes zoster, Herpes-zoster-Reaktivierung, Grippe, virale Laryngitis, Nasenherpes, Norovirus-Infektion, oraler Herpes, Parainfluenzavirus-Infektion, virale Pneumonie, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Respiratory Syncytial Virus-Infektion, Respirovirus-Test positiv, Rhinovirusinfektion, Papillom der Haut, Varicella-zoster-Pneumonie, Varizella zoster-Virusinfektion, virale Infektion der oberen Atemwege.

[c] Einschließlich bakterielle Infektion, abdominelle Infektion, Abszess, Appendizitis, asymptomatische Bakteriurie, atypische Pneumonie, Bakteriämie, bakterielle Sepsis, Brustdrüsenabszess, bronchopulmonale Aspergillose, Campylobacter-Gastroenteritis, Campylobacter-Infektion, Karbunkel, Infektion an der Katheterstelle, Zellulitis, Cholezystitis, chronische Sinusitis, Clostridium-difficile-Kolitis, Clostridium difficile-Infektion, Corynebakterium-Infektion, Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt, Divertikulitis, Ohreninfektion, Infektion des Ohrläppchens, Empyem, Enterobacter-Bakteriämie, Erysipel, Erythrasma, Escherichia-Infektion, Escherichia-Sepsis, Augeninfektion, Follikulitis, Furunkel, Haemophilus-Bakteriämie, Haemophilus-Infektion, Helicobacter-Gastritis, Helicobacter-Infektion, infizierte Zyste, infizierte Hautzyste, Infektion der unteren Atemwege, Moraxellainfektion, Infektion durch Mycobacterium chelonae, Myoperikarditis, Myringitis, Otitis externa, Otitis media, Damminfektion, Parodontitis, Peritonitis bakteriell, Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, Pneumonia moraxella, Pneumonie durch Pneumokokken, Pneumonie durch Streptokokken, postoperative Wundinfektion, Proktitis, Prostatitis, Sepsis durch Pseudomonas,

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

In der inMIND-Studie trat eine Myelosuppression (d. h. Neutropenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie oder Anämie) bei 63,3 % der mit Tafasitamab, Lenalidomid und Rituximab behandelten Patienten (Tafasitamab-Gruppe) und bei 63,1 % der mit Lenalidomid und Rituximab behandelten Patienten (Placebo-Gruppe) auf. Zu den hämatologischen Nebenwirkungen mit Grad 4 gehörten Neutropenie, Thrombozytopenie und febrile Neutropenie. Die Myelosuppression führte bei 42,8 % der Patienten zu einer Unterbrechung der Tafasitamab-Behandlung und bei 1,5 % zum Absetzen von Tafasitamab.
Die Myelosuppression wurde durch eine Reduktion oder Unterbrechung von Lenalidomid bzw. Unterbrechung von Tafasitamab und/oder Rituximab behandelt. Darüber hinaus wurden schwere Neutropenien durch die Verabreichung von G-CSF behandelt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Neutropenie/febrile Neutropenie

In der L-MIND-Studie betrug die Inzidenz von Neutropenie 51 %. Die Inzidenz von Neutropenie Grad 3 oder 4 betrug 49 % und von febriler Neutropenie Grad 3 oder 4 12 %. Die mediane Dauer einer Neutropenie als Nebenwirkung betrug 8 Tage (Bereich 1 – 222 Tage); die mediane Zeit bis zum Beginn des erstmaligen Auftretens der Neutropenie betrug 49 Tage (Bereich 1 – 994 Tage).
In der inMIND-Studie betrug die Inzidenz von Neutropenie 56,9 % in der Tafasitamab-Gruppe (Tafasitamab, Lenalidomid und Rituximab) und 54,2 % in der Placebo-Gruppe (Lenalidomid und Rituximab). Die Inzidenz von Neutropenie Grad 3 und 4 betrug in der Tafasitamab-Gruppe 46,8 % und in der Placebo-Gruppe 45,5 %. Die Inzidenz von febrilen Neutropenien Grad 3 und 4 betrug in der Tafasitamab-Gruppe 4,3 % und 3,4 % in der Placebo-Gruppe. Die mediane Dauer einer Neutropenie als Nebenwirkung betrug 11 Tage (Bereich 1 – 433 Tage). Die mediane Dauer einer febrilen Neutropenie betrug 5 Tage (Bereich 1 – 57 Tage); die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Neutropenie betrug 57 Tage (Bereich 1 – 338 Tage); die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer febrilen Neutropenie betrug 77 Tage (Bereich 3 – 304 Tage).

Thrombozytopenie

In der L-MIND-Studie betrug die Inzidenz von Thrombozytopenie 31 %. Die Inzidenz von Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 betrug 17 %. Die mediane Dauer einer Thrombozytopenie als Nebenwirkung betrug 11 Tage (Bereich 1 – 470 Tage); die mediane Zeit bis zum Beginn des erstmaligen Auftretens der Thrombozytopenie betrug 71 Tage (Bereich 1 – 358 Tage).
In der inMIND-Studie betrug die Inzidenz von Thrombozytopenie 17,1 % in der Tafasitamab-Gruppe (Tafasitamab, Lenalidomid und Rituximab) und 20,6 % in der Placebo-Gruppe (Lenalidomid und Rituximab). Die Inzidenz von Thrombozytopenie Grad 3 und 4 betrug in der Tafasitamab-Gruppe 6,4 % und in der Placebo-Gruppe 9,8 %. Die mediane Dauer einer Thrombozytopenie betrug 16 Tage (Bereich 2 – 434 Tage); die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Thrombozytopenie betrug 33 Tage (Bereich 1 – 324 Tage).

Fortsetzung der Tabelle

Pseudomonas-Infektion der Haut, Pseudomonas-Infektion, pulmonale Sepsis, Pulpitis dentalis, Pyelonephritis, Salmonellose, septischer Schock, Sinusitis, Hautinfektion, Weichteilinfektion, Staphylokokken-Bakteriämie, Staphylokokkeninfektion, Zahnabszess, Zahninfektion, Harnwegsinfektion, Urosepsis, Vaginalinfektion und Wundinfektion.

[d] Einschließlich Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt.

[e] Einschließlich Thrombozytopenie und Thrombozytenzahl erniedrigt.

[f] Einschließlich Anämie und Hämatokrit erniedrigt.

[g] Einschließlich Abdominalschmerz, abdominale Beschwerden, Schmerzen Unterbauch, Schmerzen Oberbauch und gastrointestinale Schmerzen.

[h] Einschließlich Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag papulös, Ausschlag mit Juckreiz, Ausschlag pustulös, blasiger Ausschlag und Urtikaria.

[i] Einschließlich Asthenie, Unwohlsein und Ermüdung/Fatigue.

Anämie

In der L-MIND-Studie betrug die Inzidenz von Anämie 36 %. Die Inzidenz von Anämie Grad 3 oder 4 betrug 7 %. Die mediane Dauer einer Anämie als Nebenwirkung betrug 15 Tage (Bereich 1 – 535 Tage); die mediane Zeit bis zum Beginn des erstmaligen Auftretens der Anämie betrug 49 Tage (Bereich 1 – 1.129 Tage).
Wenn Patienten in der L-MIND-Studie von der Kombinationstherapiephase mit Tafasitamab und Lenalidomid zur verlängerten Monotherapiephase mit Tafasitamab allein umgestellt wurden, verringerten sich die Inzidenzen hämatologischer Ereignisse von Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie um mindestens 20 %; unter der Monotherapie mit Tafasitamab wurde kein Auftreten von febriler Neutropenie berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
In der inMIND-Studie betrug die Inzidenz von Anämie 17,1 % in der Tafasitamab-Gruppe (Tafasitamab, Lenalidomid und Rituximab) und 14,5 % in der Placebo-Gruppe (Lenalidomid und Rituximab). Die Inzidenz von Anämie Grad 3 und 4 betrug in der Tafasitamab-Gruppe 6,4 % und in der Placebo-Gruppe 6,5 %. Die mediane Dauer einer Anämie als Nebenwirkung betrug 23 Tage (Bereich 1 – 432 Tage); die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Anämie betrug 49 Tage (Bereich 1 – 274 Tage).

Infektionen

In der L-MIND-Studie traten bei 73 % der Patienten Infektionen auf. Die Inzidenz von Infektionen Grad 3 oder 4 betrug 28 %. Die am häufigsten berichteten Infektionen Grad 3 oder höher waren Pneumonie (7 %), Infektionen der Atemwege (4,9 %), Harnwegsinfektionen (4,9 %) und Sepsis (4,9 %). Die Infektion nahm bei < 1 % der Patienten (Pneumonie) innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung einen tödlichen Verlauf.
Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Infektionen Grad 3 oder 4 betrug 62,5 Tage (4 – 1.014 Tage). Die mediane Dauer einer Infektion betrug 11 Tage (1 – 392 Tage).
Infektionen führten bei 27 % zu einer Dosisunterbrechung von Tafasitamab und bei 4,9 % zum Absetzen von Tafasitamab.
In der inMIND-Studie traten Infektionen bei 52,3 % der Patienten in der Tafasitamab-Gruppe (Tafasitamab, Lenalidomid und Rituximab) und bei 45,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (Lenalidomid und Rituximab) auf. Virusinfektionen traten bei 41,3 % der Patienten in der Tafasitamab-Gruppe und bei 32 % in der Placebo-Gruppe auf. Bakterielle Infektionen traten bei 27,2 % der Patienten in der Tafasitamab-Gruppe und bei 25,2 % in der Placebo-Gruppe auf. Die Inzidenz von Virusinfektionen Grad 3 und 4 betrug in der Tafasitamab-Gruppe 11,6 % und in der Placebo-Gruppe 4,6 %. Die Inzidenz von bakteriellen Infektionen Grad 3 und 4 betrug in der Tafasitamab-Gruppe 7,6 % und in der Placebo-Gruppe 7,7 %. Die Infektionen verliefen bei 3 Patienten in der Tafasitamab-Gruppe tödlich (zwei Fälle von COVID-19 und ein Fall von Sepsis).
Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Infektion ≥ Grad 3 betrug 10 Tage (2 – 311 Tage).

Empfehlungen für die Behandlung von Infektionen sind in Abschnitt 4.4 aufgeführt.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

In der L-MIND Studie traten bei 6 % der Patienten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion waren Grad 1 und klangen am Tag des Auftretens ab. Achtzig Prozent dieser Reaktionen traten während Zyklus 1 oder 2 auf.
In der inMIND-Studie traten bei 15,9 % der Patienten in der Tafasitamab-Gruppe (Tafasitamab, Lenalidomid und Rituximab) und bei 15,1 % in der Placebo-Gruppe (Lenalidomid und Rituximab) Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion auf. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion Grad 3 traten bei 6,1 % der Patienten in der Tafasitamab-Gruppe auf. In der Tafasitamab-Gruppe traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei 15,3 % der Patienten während Zyklus 1, bei 1,3 % der Patienten während Zyklus 2 und bei 0,3 % der Patienten während Zyklus 3 auf.
Zu den Symptomen gehörten Schüttelfrost, Flush, Dyspnoe, Hypertonie und Ausschlag (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Immunogenität

Bei 245 Patienten, die in den ersten klinischen Studien mit Tafasitamab behandelt wurden, wurden keine behandlungsbedingten oder behandlungsverstärkten Anti-Tafasitamab-Antikörper beobachtet. Bei 17/245 Patienten (6,9 %) wurden vorbestehende Anti-Tafasitamab-Antikörper festgestellt, die keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit von Tafasitamab hatten.
327 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom oder rezidiviertem oder refraktärem Marginalzonenlymphom, die im Rahmen der inMIND-Studie mit Tafasitamab behandelt wurden, wurden auf Anti-Arzneimittel-Antikörper (*anti-drug antibodies*, ADAs) untersucht. Die Inzidenz von behandlungsbedingten ADAs durch Tafasitamab lag bei 0,9 % (3/327) unter Verwendung eines bridging Enzymimmunoassays (ELISA).
Es konnten keine neutralisierenden Antikörper nachgewiesen werden. Es gab keine offensichtlichen klinisch bedeutsamen Auswirkungen von ADAs auf die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit oder Wirksamkeit von Tafasitamab während der medianen Behandlungsdauer von 322,5 Tagen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Von 81 Patienten, die in der L-MIND-Studie behandelt wurden, waren 56 (69 %) der Patienten > 65 Jahre alt. Bei Patienten > 65 Jahre lag eine zahlenmäßig höhere Inzidenz von schwerwiegenden behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (*treatment emergent adverse events*, TEAEs) (55 %) vor, als bei Patienten ≤ 65 Jahre (44 %).
Von den 274 Patienten mit FL, die in der inMIND-Studie mit Tafasitamab behandelt wurden, waren 50 % ≥ 65 Jahre alt und 20 % ≥ 75 Jahre alt. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in Bezug auf Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten festgestellt, jedoch kann eine höhere Empfindlichkeit einiger älterer Personen nicht ausgeschlossen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen beobachtet werden. Ggf. sollte eine unterstützende Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC Code: L01FX12.

Wirkmechanismus

Tafasitamab ist ein Fc-verstärkter monoklonaler Antikörper, der gegen das CD19-Antigen auf der Oberfläche von Prä-B- und reifen B-Lymphozyten gerichtet ist.

Nach Bindung an CD19 vermittelt Tafasitamab B-Zell-Lyse durch:

- Bindung von Immun-Effektorzellen wie natürlichen Killerzellen, γδ-T-Zellen und Phagozyten
- direkte Induktion des Zelltods (Apoptose)

Die Fc-Modifikation führt zu einer verstärkten antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität und antikörperabhängiger zellulärer Phagozytose.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tafasitamab führte zu einer raschen Verringerung der Anzahl der B-Zellen im peripheren Blut. Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL in der L-MIND-Studie erreichte die relative Reduktion der B-Zell-Zahl gegenüber Baseline nach acht Behandlungstagen 97 %. Die maximale B-Zell-Reduktion bei ca. 100 % (Median) wurde innerhalb von 16 Behandlungswochen erreicht.
Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom sanken die zirkulierenden B-Zellen bis zu Tag 8 nach der Verabreichung der empfohlenen Dosierung von Tafasitamab bei Patienten, die zu Beginn der Behandlung nachweisbare B-Zellen hatten, auf nicht nachweisbare Werte ab. Die Depletion hielt während der gesamten Behandlungsdauer an.

Obwohl die Depletion von B-Zellen im peripheren Blut eine messbare pharmakodynamische Wirkung darstellt, ist sie nicht direkt mit der Depletion von B-Zellen in soliden Organen oder malignen Ablagerungen korreliert.

Klinische Wirksamkeit

Rezidiviertes oder refraktäres DLBCL
Tafasitamab plus Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie wurde in der L-MIND-Studie, einer offenen, multizentrischen, einarmigen Studie, untersucht. Diese Studie wurde bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 1 bis 3 vorherigen systemischen DLBCL-Therapien durchgeführt, die zum Zeitpunkt der Studie keine Kandidaten für eine Hochdosischemotherapie gefolgt von einer ASZT waren oder die eine ASZT abgelehnt hatten. Eine der vorherigen systemischen Therapien musste eine gegen CD20 gerichtete Therapie beinhalten. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin im Serum > 3 mg/dl) und Patienten mit Nierenfunktionsstörung (CrCL < 60 ml/min) sowie Patienten mit Vorgeschichte oder Nachweis einer klinisch signifikanten kardiovaskulären, ZNS- und/oder anderen systemischen Erkrankung wurden ausgeschlossen. Patienten mit bekannter Vorgeschichte eines DLBCL mit „*Double-/Triple-Hit*"-Genetik wurden ebenfalls bei Studieneintritt ausgeschlossen.

Bei den ersten drei Zyklen erhielten die Patienten 12 mg/kg Tafasitamab als Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes 28-tägigen Zyklus, plus eine Aufsättigungsdosis an Tag 4 von Zyklus 1. Danach wurde Tafasitamab an den Tagen 1 und 15 jedes Zyklus bis zur Krankheitsprogression verabreicht. Die Prämedikation, einschließlich Antipyretika, Histamin-H1- und Histamin-H2-Rezeptorenblocker und Glukokortikosteroide, wurde 30 bis 120 Minuten vor den ersten drei Tafasitamab-Infusionen verabreicht.

Die Patienten nahmen 25 mg Lenalidomid täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-tägigen Zyklus bis zu 12 Zyklen lang ein.

Insgesamt 81 Patienten wurden in die L-MIND-Studie aufgenommen. Das mediane Alter betrug 72 Jahre (Bereich von 41 bis 86 Jahre), 89 % waren weiß und 54 % waren männlich. Von den 81 Patienten hatten 74 (91,4 %) einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1, und 7 (8,6 %) hatten einen ECOG-Score von 2. Die mediane Anzahl vorheriger Therapien betrug zwei (Bereich: 1 bis 4), wobei 40 Patienten (49,4 %) eine vorherige Therapie erhalten hatten, und 35 Patienten (43,2 %) 2 vorherige Behandlungslinien erhalten hatten. Fünf Patienten (6,2 %) hatten 3 vorherige Therapielinien und 1 Patient (1,2 %) hatte 4 vorherige Behandlungslinien erhalten. Alle Patienten erhielten zuvor eine anti-CD20-haltige Therapie. Acht Patienten hatten die Diagnose eines von einem niedriggradigen Lymphom transformierten DLBCL. Fünfzehn Patienten (18,5 %) hatten eine primär refraktäre Erkrankung, 36 (44,4 %) sprachen auf die letzte vorherige Therapie nicht an und 34 (42,0 %) waren Rituximab-refraktär. Neun Patienten (11,1 %) hatten zuvor eine ASZT erhalten. Die Hauptgründe, aus denen Patienten keine Kandidaten für eine ASZT waren, umfassten Alter (45,7 %), refraktär gegenüber Salvage-Chemotherapie (23,5 %), Begleiterkrankungen (13,6 %) und Ablehnung einer Hochdosischemotherapie/ASZT (16,0 %).

Ein Patient erhielt Tafasitamab, aber nicht Lenalidomid. Die übrigen 80 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Tafasitamab und Lenalidomid. Alle Patienten, die in die L-MIND-Studie aufgenommen wurden, hatten eine auf lokaler Pathologie basierende DLBCL-Diagnose. Im Einklang mit der zentralen Pathologie-Prüfung konnte die Erkrankung von 10 Patienten jedoch nicht als DLBCL klassifiziert werden.
Die mediane Expositionsdauer gegenüber der Behandlung betrug 9,2 Monate (Bereich: 0,23, 54,67 Monate). Zweiunddreißig (39,5 %) Patienten schlossen 12 Zyklen Tafasitamab ab. Dreißig (37,0 %) Patienten schlossen 12 Zyklen Lenalidomid ab.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die beste objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR), definiert als der Anteil der vollständigen und partiellen Responder gemäß Beurteilung durch eine unabhängige Prüfkommission (*independent review committee*, IRC). Andere Wirksamkeitsendpunkte umfassten Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR), progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS) und Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4

Das Gesamtüberleben (OS) war ein sekundärer Endpunkt der Studie. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42,7 Monaten (95 %-KI: 38,0; 47,2) betrug das mediane OS 31,6 Monate (95 %-KI: 18,3; nicht erreicht).
Von den acht Patienten mit einem DLBCL eines transformierten früher indolenten Lymphoms hatten sieben Patienten ein objektives Ansprechen (drei Patienten ein vollständiges Ansprechen, vier Patienten ein partielles Ansprechen) und ein Patient eine stabile Erkran-

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom in der MOR208C203- (L-MIND-) Studie

Wirksamkeitsparameter	**Tafasitamab + Lenalidomid** (N = 81 [ITT]*)	
	30.11.2019 Stichtag (24-Monats-Analyse)	**30.10.2020 Stichtag** (35-Monats-Analyse)
Primärer Endpunkt		
Beste objektive Ansprechrate (gemäß IRC)		
Gesamtansprechrate, n (%) (95 %-KI)	46 (56,8) [45,3; 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Vollständige Ansprechrate, n (%) (95 %-KI)	32 (39,5) [28,8; 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Partielle Ansprechrate, n (%) (95 %-KI)	14 (17,3) [9,8; 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
Sekundärer Endpunkt		
Gesamtdauer des Ansprechens (vollständiges + partielles Ansprechen) [a]		
Median, Monate (95 %-KI)	34,6 [26,1; n. e.]	43,9 [26,1; n. e.]

ITT = *Intention-to-Treat*-Population; n. e. = nicht erreicht
* Ein Patient erhielt nur Tafasitamab.
KI: Binomiales exaktes Konfidenzintervall unter Verwendung der *Clopper-Pearson*-Methode
[a] Kaplan-Meier-Schätzungen

kung als das beste Ansprechen auf die Behandlung mit Lenalidomid und Tafasitamab.

Rezidiviertes oder refraktäres FL nach mindestens einer systemischen Therapielinie

Die Wirksamkeit von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie (inMIND; INCMOR 0028-301) untersucht.

Infrage kamen erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit histologisch gesichertem follikulärem Lymphom Grad 1 – 3a (WHO 2016), deren Erkrankung nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie, einschließlich einer Anti-CD20-Therapie, rezidiviert oder refraktär geworden war. Darüber hinaus wurden die GELF-Kriterien den Prüfärzten als Orientierungshilfe empfohlen, um die FL-Patienten zu identifizieren, die einer Behandlung bedurften. Gemäß den Einschlusskriterien mussten alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, eine dokumentierte CD20+ und CD19+ Expression auf der Grundlage einer lokalen oder zentralen pathologischen Beurteilung aufweisen. Patienten mit ZNS-Beteiligung oder vorheriger allogener HSCT wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 548 Patienten mit R/R follikulärem Lymphom in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, und erhielten bis zu zwölf 28-tägige Zyklen Tafasitamab plus Lenalidomid und Rituximab (R^2) oder Placebo plus R^2. Die Randomisierung wurde nach folgenden Kriterien stratifiziert: Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach der Erstdiagnose (POD24) (ja vs. nein), der Refraktärität gegenüber einer vorherigen CD20-gerichteten Antikörpertherapie (ja vs. nein) und der Anzahl der vorherigen Therapielinien (< 2 vs. ≥ 2).

Die Dosierung in den jeweiligen Behandlungsarmen war folgendermaßen:

- 12 mg Tafasitamab/kg intravenös (an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der Zyklen 1 bis 3 und an den Tagen 1 und 15 der Zyklen 4 bis 12) und Lenalidomid 20 mg oral einmal täglich (an den Tagen 1 bis 21 der Zyklen 1 bis 12) in Kombination mit 375 mg/m² Rituximab intravenös (an den Tagen 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und an Tag 1 der Zyklen 2 bis 5).
- Placebo intravenös (an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der Zyklen 1 bis 3 und an den Tagen 1 und 15 der Zyklen 4 bis 12) und 20 mg Lenalidomid oral einmal täglich (an den Tagen 1 bis 21 der Zyklen 1 bis 12) in Kombination mit 375 mg Rituximab/m² intravenös (an den Tagen 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und an Tag 1 der Zyklen 2 bis 5).

Die demografischen Ausgangsdaten und Krankheitsmerkmale zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren im Allgemeinen ausgewogen. Bei den 548 Patienten mit R/R FL, die in die inMIND-Studie eingeschlossen wurden, lag das mediane Alter bei 64 Jahren (Bereich 31 bis 88 Jahre), 54,6 % waren männlich und 79,9 % waren weißer Hautfarbe. Die mediane Zeit seit der Erstdiagnose betrug 5,3 Jahre (Bereich 0 bis 34 Jahre). Die meisten Studienteilnehmer (56,8 %) hatten bei Studienbeginn ein Lymphom im Ann-Arbor-Stadium IV. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer hatte ein Hochrisiko-Lymphom gemäß dem FLIPI-Score, und die meisten Studienteilnehmer erfüllten mindestens ein GELF-Kriterium für eine hohe Tumorlast. Die meisten Studienteilnehmer wiesen einen ECOG-Performance-Status von 0 auf (66,4 %) und 37,8 % der Studienteilnehmer hatten eine „*bulky disease*" (große Tumormasse > 7 cm).

Die Mehrheit (54,7 %) der Studienteilnehmer hatte eine vorherige systemische Krebstherapie erhalten; die mediane Anzahl der vorherigen Therapien lag bei 1 (Bereich 1 bis 10), 209 Patienten (38,1 %) waren refraktär gegenüber ihrer letzten vorherigen Therapie. Alle Studienteilnehmer in der FL-Population hatten zuvor eine Anti-CD20-Therapie erhalten; die meisten Studienteilnehmer hatten 1 (61,3 %) oder 2 (24,8 %) vorherige Anti-CD20-Therapien erhalten. Zwei Studienteilnehmer, beide in der Placebo-Gruppe, hatten zuvor eine Anti-CD19-haltige Therapie erhalten. Zu den früheren Behandlungen gehörten R-CHOP (23,9 % der Studienteilnehmer), R-CHOP + R-Erhaltung (27,9 % der Studienteilnehmer), R-Bendamustin (21,7 % der Studienteilnehmer), Rituximab-Monotherapie (17,2 % der Studienteilnehmer), R-Bendamustin + R-Erhaltung (12,2 % der Studienteilnehmer), R-CVP (6,8 % der Studienteilnehmer) und R-CVP + R-Erhaltung (5,8 % der Studienteilnehmer). 28 Studienteilnehmer (5,1 %) hatten zuvor eine ASZT erhalten.

Ein Drittel (34,3 %) der Studienteilnehmer war gegenüber einer Anti-CD20-Therapie refraktär, und bei 31,6 % war die Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach der Erstdiagnose (POD24) fortgeschritten.

Insgesamt wurden 546 Studienteilnehmer (99,6 %) mit R/R FL behandelt, darunter 273 Studienteilnehmer (100,0 %) in der Tafasitamab+R^2-Gruppe und 273 Studienteilnehmer (99,3 %) in der Placebo+R^2-Gruppe.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das vom Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS) in der FL-Population, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder bis zum Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehörten die PET-CR-Rate mit vollständigem Ansprechen nach Prüfarztbewertung in der FL-Population mit FDG-aufnehmenden Lymphknoten (avid), definiert als komplettes metabolisches Ansprechen zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Beginn der Behandlung, sowie das Gesamtüberleben in der FL-Population. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 14,3 Monate (95 %-KI: 11,8; 15) in der Tafasitamab-Gruppe und 14,1 Monate (95 %-KI: 11,5; 15) in der Placebogruppe.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 5 und in Abbildung 1 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 5 und Abbildung 1 auf Seite 9

Bei der Zwischenanalyse war der wichtigste sekundäre Endpunkt, das Gesamtüberleben (OS), noch nicht ausgereift, und das mediane Gesamtüberleben wurde in keiner der Behandlungsgruppen erreicht (stratifizierter Risikoquotient (HR) von 0,587 (95 %-KI: 0,306; 1,128); p-Wert 0,1061).

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse der Studie INCMOR 0208-301 (inMIND)

Endpunkt	Tafasitamab mit Lenalidomid plus Rituximab (N = 273)	Placebo mit Lenalidomid plus Rituximab (N = 275)
Progressionsfreies Überleben[a, b]		
Patienten mit Ereignis, n (%)	75 (27,5)	131 (47,6)
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI)[c]	22,4 (19,2; NE)	13,9 (11,5; 16,4)
Risikoquotient (HR)[d] (95 %-KI)	0,43 (0,32; 0,58)	
p-Wert	< 0,0001	
Studienteilnehmer mit FDG-avidem PET-Scan zu Beginn der Studie[a]	(N = 251)	(N = 254)
PET-CR-Rate (95 %-KI)[e, f]	49,4 (43,1; 55,8)	39,8 (33,7; 46,1)
Relatives Risiko (*Odds ratio*, OR) (95 %-KI)	1,5 (1,04; 2,13)	
p-Wert	0,0286	

KI = Konfidenzintervall; NE = nicht auswertbar.

[a] Vom Prüfarzt bewertet

[b] Gemäß Lugano-Klassifikation (Cheson 2014)

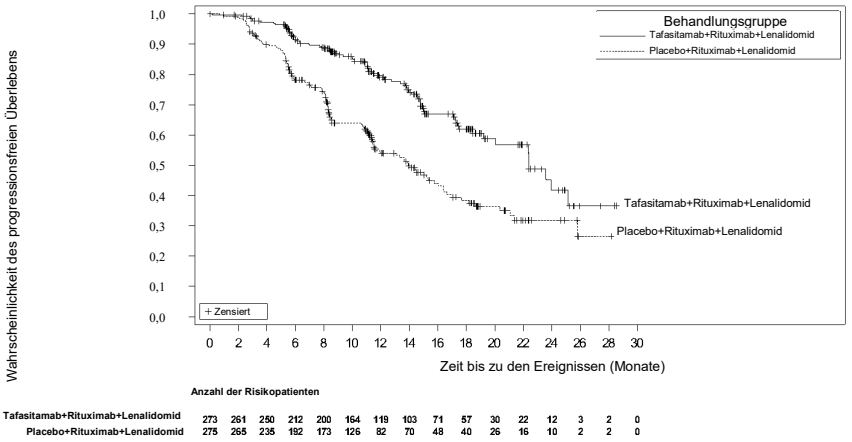
[c] Zweiseitige 95 %-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley.

[d] Risikoquotient (*Hazard ratio, HR*) basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.

[e] Die PET-CR-Rate wurde als der Anteil der Patienten in der FDG-aviden FL-Population, die zu irgendeinem Zeitpunkt nach Beginn der Behandlung ein komplettes metabolisches Ansprechen gemäß der Lugano-Klassifikation unter den Patienten mit einem positiven PET-Scan zu Beginn der Behandlung erreichten, definiert. Patienten, bei denen nach der Erstuntersuchung keine PET-Untersuchung durchgeführt wurde oder die kein komplettes metabolisches Ansprechen erreichten, wurden als Nicht-Responder (Non-CR) eingestuft.

[f] 95 %-KI basierend auf der Clopper-Pearson-Methode.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben gemäß Beurteilung des Prüfarztes in der inMIND-Studie



Ältere Patienten

Im ITT-Set der L-MIND-Studie waren 36 von 81 Patienten ≤ 70 Jahre und 45 von 81 Patienten waren > 70 Jahre.
Von den 273 Patienten mit R/R follikulärem Lymphom, die in der inMIND-Studie mit Tafasitamab behandelt wurden, waren 178 ≤ 70 Jahre und 95 > 70 Jahre alt.
Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Patienten ≤ 70 Jahren und Patienten > 70 Jahren beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für MINJUVI eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei reifen B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen" zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination wurden anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse dokumentiert.

Resorption

Die durchschnittlichen Serum-Talspiegel (± Standardabweichung) von Tafasitamab während wöchentlichen intravenösen Verabreichungen von 12 mg/kg in den Zyklen 1 – 3 betrugen 178,4 (± 66) µg/ml. Während der Verabreichung alle 14 Tage von Zyklus 4 – 6 betrugen die durchschnittlichen Serum-Talspiegel 163,2 (± 74,3) µg/ml. Die mittleren maximalen Serumkonzentrationen von Tafasitamab betrugen 488,4 (± 126,6) µg/ml.

Verteilung

Das gesamte Verteilungsvolumen betrug bei Tafasitamab im pharmakokinetischen Gleichgewicht („*steady-state*") 7,11 l.

Biotransformation

Der exakte Weg, auf dem Tafasitamab metabolisiert wird, wurde nicht charakterisiert. Es wird erwartet, dass Tafasitamab als humaner monoklonaler IgG-Antikörper auf die gleiche Weise wie endogenes IgG über katabole Wege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Die Clearance von Tafasitamab betrug 0,44 l/Tag und die terminale Eliminationshalbwertszeit betrug 13,4 Tage. Nach Langzeit-Beobachtungen wurde festgestellt, dass sich die Tafasitamab-Clearance nach zwei Jahren im Laufe der Zeit auf 0,29 l/Tag verringert hatte.

Besondere Patientengruppen

Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Tumorgröße, Art der Erkrankung, B-Zell- oder absolute Lymphozytenzahl, *Anti-Drug*-Antikörper, Lactatdehydrogenase und Albuminspiegel im Serum hatten keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tafasitamab. Der Einfluss der ethnischen Abstammung und Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Tafasitamab ist nicht bekannt.

Nierenfunktionsstörung
Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung wurde nicht formal in spezifischen klinischen Studien untersucht; es wurden jedoch keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tafasitamab bei leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [*creatinine clearance*, CrCL] ≥ 15 und < 90 ml/min, geschätzt mittels Cockcroft-Gault-Formel) beobachtet. Die Auswirkung einer terminalen Niereninsuffizienz (CrCL < 15 ml/min) ist unbekannt.

Leberfunktionsstörung
Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung wurde nicht formal in spezifischen klinischen Studien untersucht; es wurden jedoch keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tafasitamab bei leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin ≤ normale Obergrenze [*upper limit of normal*, ULN] und Aspartataminotransferase [AST] > ULN, oder Gesamtbilirubin 1- bis 3-fache ULN und jegliche AST) beobachtet. Die Auswirkung einer mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3-fache ULN und jegliche AST) ist unbekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Toxizitätsstudien bei wiederholter Gabe

Tafasitamab hat sich als hochspezifisch für das CD19-Antigen auf B-Zellen gezeigt. Studien zur Toxizität nach intravenöser Verabreichung an Cynomolgus-Affen zeigten keine anderen Wirkungen als die erwartete pharmakologische Depletion von B-Zellen im peripheren Blut und im Lymphgewebe. Diese Veränderungen bildeten sich nach Absetzen der Behandlung zurück.

Mutagenität/Karzinogenität

Da es sich bei Tafasitamab um einen monoklonalen Antikörper handelt, wurden keine Studien zur Genotoxizität und Karzinogenität durchgeführt, da solche Untersuchungen für dieses Molekül in der vorgeschlagenen Indikation nicht relevant sind.

Reproduktionstoxizität

Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität sowie spezifische Studien zur Beurteilung der Wirkungen auf die Fertilität wurden mit Tafasitamab nicht durchgeführt. In der 13-wöchigen Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe bei Cynomolgusaffen wurden jedoch keine unerwünschten Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane bei Männchen und Weibchen und keine Wirkungen auf die Länge des Menstruationszyklus bei Weibchen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat (Ph. Eur.) (E 331)
Citronensäure-Monohydrat
Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)
Polysorbat 20 (E 432)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Es wurden keine Inkompatibilitäten mit Standard-Infusionsmaterialien beobachtet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

6 Jahre

Rekonstituierte Lösung (vor der Verdünnung)

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde bei 2 °C – 8 °C bis zu 30 Tage oder bei 25 °C bis zu 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten

aseptischen Bedingungen stattgefunden. Nicht einfrieren oder schütteln.

Verdünnte Lösung (für die Infusion)

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde bei 2 °C – 8 °C für maximal 14 Tage, gefolgt von bis zu 24 Stunden bei bis zu 25 °C, nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen vor dem Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt. Nicht einfrieren oder schütteln.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus durchsichtigem Typ-I-Glas mit einem Butyl-Gummistopfen, Aluminium-Bördelkappe und einem Kunststoffschnappdeckel, die 200 mg Tafasitamab enthält. Die Packungsgröße umfasst eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

MINJUVI wird in sterilen, konservierungsmittelfreien Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch bereitgestellt.
MINJUVI muss vor der intravenösen Infusion rekonstituiert und verdünnt werden.
Zur Rekonstitution und Verdünnung ist ein aseptisches Verfahren anzuwenden.

Hinweise zur Rekonstitution

- Bestimmen Sie die Tafasitamab-Dosis auf der Grundlage des Gewichts des Patienten durch Multiplikation von 12 mg mit dem Gewicht (kg) des Patienten. Anschließend die Anzahl der benötigten Tafasitamab-Durchstechflaschen berechnen (jede Durchstechflasche enthält 200 mg Tafasitamab) (siehe Abschnitt 4.2).
- Mit einer sterilen Spritze jeder MINJUVI-Durchstechflasche vorsichtig 5,0 ml steriles Wasser für Injektionszwecke hinzufügen. Richten Sie den Flüssigkeitsstrahl gegen die Wand der einzelnen Durchstechflasche und nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver.
- Die rekonstituierte(n) Durchstechflasche(n) vorsichtig schwenken, damit sich das lyophilisierte Pulver besser auflöst. Nicht schütteln oder heftig schwenken. Den Inhalt nicht entnehmen, bevor sich alle Feststoffe vollständig aufgelöst haben. Das lyophilisierte Pulver sollte sich innerhalb von 5 Minuten auflösen.
- Die rekonstituierte Lösung sollte eine farblose bis leicht gelbliche Lösung sein. Stellen Sie vor dem Fortfahren durch visuelle Überprüfung sicher, dass keine Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind. Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält, entsorgen Sie die Durchstechflasche(n).

Hinweise zur Verdünnung

- Es sollte ein Infusionsbeutel mit 250 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung verwendet werden.
- Das benötigte Gesamtvolumen der rekonstituierten 40-mg/ml-Tafasitamab-Lösung berechnen. Dem Infusionsbeutel das entsprechende Volumen entnehmen und das entnommene Volumen entsorgen.
- Das gesamte berechnete Volumen (ml) der rekonstituierten Tafasitamab-Lösung aus der/den Durchstechflaschen aufziehen und langsam in den Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung geben. Jeglichen nicht verwendeten Rest von Tafasitamab, der in der Durchstechflasche zurückgeblieben ist, entsorgen.
- Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 2 mg/ml und 8 mg/ml Tafasitamab betragen.
- Den Infusionsbeutel langsam umdrehen, um den Inhalt vorsichtig zu mischen. Nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Incyte Biosciences Distribution B. V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/21/1570/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. August 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Juli 2026

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND:
Verschreibungspflichtig.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH:
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt