

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ 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

MINJUVI 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene 200 mg di tafasitamab.

Dopo la ricostituzione ogni mL di soluzione contiene 40 mg di tafasitamab.

Tafasitamab è un anticorpo monoclonale anti-CD19 umanizzato della sottoclasse G delle immunoglobuline (IgG), prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino di MINJUVI contiene 7,4 mg di sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).
Polvere liofilizzata di colore da bianco a leggermente giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MINJUVI è indicato in associazione a lenalidomide, seguito da MINJUVI in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (*Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, DLBCL) recidivato o refrattario e non idonei a trapianto autologo di cellule staminali (*Autologous Stem Cell Transplant*, ASCT).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

MINJUVI deve essere somministrato da un operatore sanitario esperto nel trattamento di pazienti oncologici.

Premedicazione raccomandata

Per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione, deve essere somministrata una premedicazione da 30 minuti a 2 ore prima dell'infusione di tafasitamab. Per i pazienti che non manifestano reazioni correlate all'infusione durante le prime 3 infusioni, la premedicazione per le infusioni successive è facoltativa.

La premedicazione può includere antipiretici (ad es. paracetamolo), bloccanti dei recettori H1 dell'istamina (ad es. difenidramina), bloccanti del recettore H2 dell'istamina (ad es. cimetidina) o glucocorticosteroidi (ad es. metilprednisolone).

Trattamento delle reazioni correlate all'infusione

Se si verifica una reazione correlata all'infusione (Grado 2 o superiore), l'infusione deve essere interrotta. Deve inoltre essere avviato un trattamento medico adeguato dei sintomi. Dopo la risoluzione o la riduzione al Grado 1 dei segni e dei sintomi, l'infusione di MINJUVI può essere ripresa a una velocità di infusione ridotta (vedere Tabella 1).

Se un paziente ha manifestato una reazione correlata all'infusione di Grado da 1 a 3, la premedicazione deve essere somministrata prima delle successive infusioni di tafasitamab.

Posologia

La dose raccomandata di MINJUVI è di 12 mg per kg di peso corporeo somministrata come infusione endovenosa secondo lo schema seguente:

- Ciclo 1: infusione il giorno 1, 4, 8, 15 e 22 del ciclo
- Cicli 2 e 3: infusione il giorno 1, 8, 15 e 22 di ciascun ciclo
- Ciclo 4 fino a progressione della malattia: infusione il giorno 1 e 15 di ciascun ciclo.

Ogni ciclo dura 28 giorni.

Inoltre, i pazienti dovranno autosomministrarsi le capsule di lenalidomide alla dose iniziale raccomandata di 25 mg al giorno nei giorni da 1 a 21 di ciascun ciclo. La dose iniziale e il successivo dosaggio potrebbero essere adattati in base al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di lenalidomide.

MINJUVI in associazione a lenalidomide viene somministrato per un massimo di dodici cicli.

Il trattamento con lenalidomide deve essere interrotto dopo un massimo di dodici cicli di terapia di associazione. I pazienti devono continuare a ricevere le infusioni di MINJUVI in monoterapia al giorno 1 e 15 di ogni ciclo da 28 giorni, fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Modifiche della dose

La Tabella 1 riporta le modifiche della dose in caso di reazioni avverse. Per le modifiche della dose in merito a lenalidomide, si prega di fare riferimento anche all'RCP di lenalidomide.

Tabella 1. Modifiche della dose in caso di reazioni avverse

Reazione avversa	Severità	Modifica della dose
Reazioni correlate all'infusione	Grado 2 (moderato)	<ul style="list-style-type: none">• Interrompere immediatamente l'infusione di MINJUVI e gestire segni e sintomi.• Una volta che i segni e i sintomi si risolvono o si riducono al Grado 1, riprendere l'infusione di MINJUVI a non più del 50% della velocità alla quale si è verificata la reazione. Se il paziente non manifesta ulteriori reazioni entro 1 ora e i segni vitali sono stabili, la velocità di infusione può essere aumentata ogni 30 minuti e, se tollerata, fino alla velocità alla quale si è verificata la reazione.

Reazione avversa	Severità	Modifica della dose
	Grado 3 (severo)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere immediatamente l'infusione di MINJUVI e gestire segni e sintomi. • Una volta che i segni e i sintomi si risolvono o si riducono al Grado 1, riprendere l'infusione di MINJUVI a non più del 25% della velocità alla quale si è verificata la reazione. Se il paziente non manifesta ulteriori reazioni entro 1 ora e i segni vitali sono stabili, la velocità di infusione può essere aumentata ogni 30 minuti e, se tollerata, fino a un massimo del 50% della velocità alla quale si è verificata la reazione. • Se dopo la ripresa la reazione si ripresenta, interrompere immediatamente l'infusione.
	Grado 4 (potenzialmente letale)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere immediatamente l'infusione e interrompere definitivamente il trattamento con MINJUVI.
Mielosoppressione	Conta piastrinica inferiore a 50.000/ μ L	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere MINJUVI e lenalidomide e monitorare l'emocromo completo con frequenza settimanale finché la conta piastrinica raggiunge un valore pari a 50.000/μL o superiore. • Riprendere MINJUVI alla stessa dose e lenalidomide a una dose ridotta se le piastrine tornano a valori \geq 50.000/μL. Fare riferimento all'RCP di lenalidomide per le modifiche della posologia.
	Conta dei neutrofilari inferiore a 1.000/ μ L per almeno 7 giorni oppure Conta dei neutrofilari inferiore a 1.000/ μ L con un aumento della temperatura corporea fino a 38 °C o superiore oppure Conta dei neutrofilari inferiore a 500/ μ L	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere MINJUVI e lenalidomide e monitorare l'emocromo completo con frequenza settimanale finché la conta dei neutrofilari raggiunge un valore pari a 1000/μL o superiore. • Riprendere MINJUVI alla stessa dose e lenalidomide a una dose ridotta se i neutrofilari tornano a \geq 1000/μL. Fare riferimento all'RCP di lenalidomide per le modifiche della posologia.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di MINJUVI nei bambini al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani (≥ 65 anni).

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati su pazienti con compromissione renale severa per formulare raccomandazioni posologiche.

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati su pazienti con compromissione epatica moderata o severa per formulare raccomandazioni posologiche.

Modo di somministrazione

MINJUVI è per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

- Per la prima infusione del ciclo 1, la velocità dell'infusione endovenosa deve essere di 70 mL/ora per i primi 30 minuti. Successivamente la velocità deve essere aumentata per completare la prima infusione entro un periodo di 2,5 ore.
- Tutte le infusioni successive devono essere somministrate entro un periodo da 1,5 a 2 ore.
- In caso di reazioni avverse, fare riferimento alle modifiche della dose raccomandata riportate nella Tabella 1.
- MINJUVI non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.
- MINJUVI non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o somministrazione in bolo.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'infusione

Possono verificarsi reazioni correlate all'infusione, che sono state segnalate più frequentemente durante la prima infusione (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati attentamente per tutta la durata dell'infusione. Ai pazienti deve essere raccomandato di contattare gli operatori sanitari se manifestano segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione, tra cui febbre, brividi, eruzione cutanea o problemi respiratori entro 24 ore dell'infusione. Ai pazienti deve essere somministrata una premedicazione prima di iniziare l'infusione di tafasitamab. In base alla severità della reazione correlata all'infusione, l'infusione di tafasitamab deve essere interrotta o sospesa e deve essere avviata una gestione medica appropriata (vedere paragrafo 4.2).

Mielosoppressione

Il trattamento con tafasitamab può causare mielosoppressione grave e/o severa, tra cui neutropenia, trombocitopenia e anemia (vedere paragrafo 4.8). Deve essere monitorato l'emocromo completo durante tutto il trattamento e prima della somministrazione di ogni ciclo di trattamento. Sulla base della severità della reazione avversa, l'infusione di tafasitamab deve essere sospesa (vedere Tabella 1). Fare riferimento all'RCP di lenalidomide per le modifiche della posologia.

Neutropenia

Durante il trattamento con tafasitamab è stata segnalata neutropenia, inclusa neutropenia febbrile. Deve essere considerata la somministrazione di fattori di stimolazione delle colonie di granulociti (*Granulocyte Colony-Stimulating Factors*, G-CSF), in particolare nei pazienti con neutropenia di Grado 3 o 4. Eventuali segni o sintomi d'infezione devono essere previsti, valutati e trattati.

Trombocitopenia

È stata segnalata trombocitopenia durante il trattamento con tafasitamab. Deve essere presa in considerazione la sospensione di medicinali concomitanti che possono aumentare il rischio di emorragia (ad es. inibitori piastrinici, anticoagulanti). Ai pazienti deve essere comunicato di riferire immediatamente segni o sintomi di lividi o emorragie.

Infezioni

Durante il trattamento con tafasitamab nei pazienti si sono verificate infezioni fatali e gravi, tra cui infezioni opportunistiche. Tafasitamab deve essere somministrato a pazienti con infezione attiva solo se l'infezione viene trattata in modo appropriato e ben controllato. I pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche possono essere a maggior rischio di infezione e devono essere monitorati in modo appropriato.

Ai pazienti deve essere comunicato di contattare gli operatori sanitari se si sviluppa febbre o altra evidenza di potenziale infezione come brividi, tosse o dolore durante la minzione.

Sindrome da lisi tumorale

I pazienti con elevato carico tumorale e tumore a rapida proliferazione potrebbero essere a maggior rischio di sindrome da lisi tumorale. Nei pazienti con DLBCL è stata osservata sindrome da lisi tumorale durante il trattamento con tafasitamab. Le misure/profilassi appropriate in conformità alle linee guida locali devono essere applicate prima del trattamento con tafasitamab. I pazienti devono essere attentamente monitorati per sindrome da lisi tumorale durante il trattamento con tafasitamab.

Vaccinazioni

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi dopo terapia con tafasitamab non è stata studiata e la vaccinazione con vaccini vivi non è raccomandata in concomitanza con la terapia a base di tafasitamab.

Eccipiente

Questo medicinale contiene 37,0 mg di sodio per 5 flaconcini (dose di un paziente di 83 kg), equivalente all'1,85% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Il trattamento con tafasitamab in associazione a lenalidomide non deve essere avviato in pazienti di sesso femminile a meno che non sia stata esclusa la gravidanza. Fare riferimento anche all'RCP di lenalidomide.

Donne in età fertile/Contracezione femminile

Alle donne in età fertile deve essere raccomandato di utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento con tafasitamab.

Gravidanza

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo con tafasitamab.

I dati relativi all'uso di tafasitamab in donne in gravidanza non esistono. È tuttavia noto che le IgG attraversano la placenta e tafasitamab può causare deplezione dei linfociti B del feto in base alle proprietà farmacologiche (vedere paragrafo 5.1). In caso di esposizione durante la gravidanza, i neonati devono essere monitorati per deplezione dei linfociti B e le vaccinazioni con vaccini contenenti virus vivi devono essere rimandate fino a quando la conta dei linfociti B del lattante non sia tornata nella norma (vedere paragrafo 4.4).

Tafasitamab non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Lenalidomide può causare danni embrio-fetali ed è controindicato per l'uso in gravidanza e in donne in età fertile, a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni del programma di prevenzione della gravidanza di lenalidomide.

Allattamento

Non è noto se tafasitamab sia escreto nel latte materno. Tuttavia è noto che le IgG sono escrete nel latte umano. Non vi sono dati sull'uso di tafasitamab in donne che allattano al seno, e il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. Le donne devono essere avvisate di non allattare durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di tafasitamab.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi specifici per valutare gli effetti di tafasitamab sulla fertilità. In uno studio di tossicità a dosi ripetute sugli animali non è stato osservato alcun effetto avverso sugli organi riproduttivi maschili e femminili (vedere paragrafo 5.3).

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

MINJUVI non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, nei pazienti che assumono tafasitamab è stata segnalata stanchezza e ciò deve essere tenuto in considerazione quando si guida o si usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono: infezioni (73%), neutropenia (51%), astenia (38%), anemia (36%), diarrea (36%), trombocitopenia (31%), tosse (26%), edema periferico (24%), piressia (24%), appetito ridotto (22%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state: infezione (26%), tra cui infezione polmonare (7%), e neutropenia febbrile (6%).

L'interruzione permanente di tafasitamab a causa di una reazione avversa si è verificata nel 15% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione permanente di tafasitamab sono state infezioni ed infestazioni (5%), patologie del sistema nervoso (2,5%) e patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (2,5%).

La frequenza di modifica della dose o interruzione dovuta a reazioni avverse è stata del 65%. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato a interrompere il trattamento con tafasitamab sono state le patologie del sistema emolinfopoietico (41%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e in base alla frequenza. La frequenza delle reazioni avverse si basa sullo studio registrativo di fase 2 MOR208C203 (L-MIND) con 81 pazienti. I pazienti sono stati esposti a tafasitamab per un tempo mediano di 7,7 mesi. La frequenza delle reazioni avverse derivante dagli studi clinici si basa sulla frequenza degli eventi avversi dovuti a qualsiasi causa (cioè la percentuale di eventi dovuti ad una reazione avversa che può avere altre cause rispetto al medicinale in oggetto come la malattia, altri medicinali o cause non correlate).

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la

frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2. Reazioni avverse in pazienti con DLBCL recidivato o refrattario che hanno ricevuto tafasitamab nello studio clinico MOR208C203 (L-MIND)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni batteriche, virali e fungine ⁺ , comprese infezioni opportunistiche con esiti fatali (ad es. aspergilloso broncopolmonare, bronchite, infezione polmonare e infezioni delle vie urinarie)
	Comune	Sepsi (inclusa sepsi neutropenica)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comune	Carcinoma basocellulare
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia febbrile ⁺ , neutropenia ⁺ , trombocitopenia ⁺ , anemia, leucopenia ⁺
	Comune	Linfopenia
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipogammaglobulinemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Ipokaliemia, appetito ridotto
	Comune	Ipocalcemia, ipomagnesiemia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, parestesia, disgeusia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Dispnea, tosse
	Comune	Esacerbazione della malattia polmonare ostruttiva cronica, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, stipsi, vomito, nausea, dolore addominale
Patologie epatobiliari	Comune	Iperbilirubinemia, transaminasi aumentate (incluse ALT e/o AST aumentate), gamma-glutamilttransferasi aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea (include diversi tipi di eruzione cutanea, ad es. eruzione cutanea, eruzione cutanea maculopapulare, eruzione cutanea pruriginosa, esantema eritematoso)
	Comune	Prurito, alopecia, eritema, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore dorsale, spasmi muscolari
	Comune	Artralgia, dolore a un arto, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	Comune	Creatinina ematica aumentata
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia (incluso malessere), stanchezza, edema periferico, ipertensione
	Comune	Infiammazione della mucosa
Esami diagnostici	Comune	Peso diminuito, proteina C-reattiva aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Reazione correlata all'infusione

⁺Ulteriori informazioni su tale reazione avversa sono riportate nel testo di seguito.

Rispetto alle incidenze per la terapia di associazione con lenalidomide, l'incidenza di reazioni avverse non ematologiche per tafasitamab in monoterapia diminuiva almeno del 10% relativamente ad appetito ridotto, astenia, ipokaliemia, stipsi, nausea, spasmi muscolari, dispnea e proteina C-reattiva aumentata.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Mielosoppressione

Il trattamento con tafasitamab può causare mielosoppressione grave o severa incluse neutropenia, trombocitopenia e anemia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nello studio L-MIND la mielosoppressione (ad es. neutropenia, neutropenia febbrile, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia o anemia) si è verificata nel 65,4% dei pazienti trattati con tafasitamab. La mielosoppressione è stata gestita tramite riduzione o interruzione di lenalidomide, interruzione di tafasitamab e/o somministrazione di G-CSF (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La mielosoppressione ha portato a interruzione di tafasitamab nel 41% e a sospensione di tafasitamab nel 1,2% dei casi.

Neutropenia/neutropenia febbrile

L'incidenza di neutropenia è stata del 51%. L'incidenza di neutropenia di Grado 3 o 4 è stata del 49% e di neutropenia febbrile di Grado 3 o 4 è stata del 12%. La durata mediana della neutropenia di qualsiasi grado è stata di 8 giorni (intervallo: 1-222 giorni); il tempo mediano di insorgenza del primo episodio di neutropenia è stato di 49 giorni (intervallo: 1-994 giorni).

Trombocitopenia

L'incidenza di trombocitopenia è stata del 31%. L'incidenza di trombocitopenia di Grado 3 o 4 è stata del 17%. La durata mediana della trombocitopenia di qualsiasi grado è stata di 11 giorni (intervallo: 1-470 giorni); il tempo mediano di insorgenza del primo episodio di trombocitopenia è stato di 71 giorni (intervallo: 1-358 giorni).

Anemia

L'incidenza di anemia è stata del 36%. L'incidenza di anemia di Grado 3 o 4 è stata del 7%. La durata mediana dell'anemia di qualsiasi grado è stata di 15 giorni (intervallo: 1-535 giorni); il tempo mediano di insorgenza del primo episodio di anemia è stato di 49 giorni (intervallo: 1-1129 giorni).

Quando i pazienti nello studio L-MIND sono passati da tafasitamab e lenalidomide nella fase di terapia di associazione al solo tafasitamab nella fase di somministrazione in monoterapia, le incidenze di eventi ematologici sono diminuite almeno del 20% per neutropenia, trombocitopenia e anemia; nessuna incidenza di neutropenia febbrile è stata segnalata con tafasitamab in monoterapia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Infezioni

Nello studio L-MIND si sono verificate infezioni nel 73% dei pazienti. L'incidenza delle infezioni di Grado 3 o 4 è stata del 28%. Le infezioni di Grado 3 o superiore più frequentemente segnalate sono state infezione polmonare (7%), infezioni delle vie respiratorie (4,9%), infezioni delle vie urinarie (4,9%) e sepsi (4,9%). L'infezione è stata fatale in < 1% dei pazienti (infezione polmonare) nei 30 giorni successivi all'ultimo trattamento.

Il tempo mediano di insorgenza del primo episodio di infezione di Grado 3 o 4 è stato di 62,5 giorni (4-1014 giorni). La durata mediana dell'infezione di qualsiasi grado è stata di 11 giorni (1-392 giorni).

Le raccomandazioni per la gestione delle infezioni sono riportate nel paragrafo 4.4.

Le infezioni hanno portato all'interruzione di tafasitamab nel 27% e a sospensione di tafasitamab nel 4,9% dei casi.

Reazioni correlate all'infusione

Nello studio L-MIND si sono verificate reazioni correlate all'infusione nel 6% dei pazienti. Tutte le reazioni correlate all'infusione erano di Grado 1 e si sono risolte durante il giorno di insorgenza.

L'ottanta per cento di queste reazioni si è verificato durante il ciclo 1 o 2. I sintomi includevano brividi, rossore, dispnea e ipertensione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Immunogenicità

In 245 pazienti trattati con tafasitamab, non si è evidenziata l'insorgenza o il potenziamento di anticorpi anti-tafasitamab. Anticorpi anti-tafasitamab preesistenti sono stati rilevati in 17 pazienti su 245 (6,9%), senza alcun impatto su farmacocinetica, efficacia o sicurezza di tafasitamab.

Popolazioni speciali

Anziani

Su 81 pazienti trattati nello studio L-MIND, 56 (69%) pazienti avevano un'età > 65 anni. I pazienti > 65 anni di età hanno avuto un'incidenza numericamente più alta di eventi avversi gravi emergenti dal trattamento (*Treatment Emergent Adverse Events*, TEAE) (55%) rispetto ai pazienti di età ≤ 65 anni (44%).

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 all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente osservati per l'eventuale comparsa di segni o sintomi di reazioni avverse e devono essere somministrate terapie di supporto come appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01FX12.

Meccanismo d'azione

Tafasitamab è un anticorpo monoclonale potenziato nel frammento cristallizzabile Fc che ha come bersaglio l'antigene CD19 espresso sulla superficie di linfociti pre-B e B maturi.

Al momento del legame con CD19, tafasitamab media la lisi dei linfociti B attraverso:

- coinvolgimento delle cellule immunitarie effettrici quali le cellule natural killer, le cellule $\gamma\delta$ T e i fagociti
- induzione diretta di morte cellulare (apoptosi)

La modifica del frammento cristallizzabile Fc comporta il potenziamento della citotossicità cellulare anticorpo-dipendente e della fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente.

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti con DLBCL recidivato o refrattario tafasitamab ha provocato una riduzione delle conte dei linfociti B nel sangue periferico. Nello studio L-MIND la riduzione rispetto alla conta delle cellule B al basale ha raggiunto il 97% dopo otto giorni di trattamento. La massima riduzione dei linfociti B a circa il 100% (mediana) è stata raggiunta entro 16 settimane di trattamento.

Sebbene la deplezione dei linfociti B nel sangue periferico sia un effetto farmacodinamico misurabile, non è direttamente correlata alla deplezione dei linfociti B negli organi solidi o nei depositi neoplastici maligni.

Efficacia clinica

Tafasitamab più lenalidomide seguiti da tafasitamab in monoterapia è stato studiato nello studio multicentrico in aperto, a braccio singolo L-MIND. Questo studio è stato condotto in pazienti adulti con DLBCL recidivato o refrattario dopo 1-3 precedenti terapie sistemiche per il trattamento del DLBCL, che al momento della sperimentazione non erano candidati alla chemioterapia ad alto dosaggio seguita da ASCT o che avevano rifiutato ASCT. Una delle terapie sistemiche precedenti doveva aver incluso una terapia anti-CD20. Lo studio ha escluso pazienti con severa compromissione epatica (bilirubina sierica totale > 3 mg/dL) e pazienti con compromissione renale

(CrCL < 60 mL/min), nonché pazienti con anamnesi o evidenze di patologia clinicamente significativa del sistema cardiovascolare, dell'SNC e/o di altri sistemi. Anche i pazienti con anamnesi nota di DLBCL “double/triple hit” genetico sono stati esclusi all'ingresso nello studio.

Per i primi tre cicli, i pazienti hanno ricevuto 12 mg/kg di tafasitamab tramite infusione al giorno 1, 8, 15 e 22 di ciascun ciclo di 28 giorni, più una dose di carico il giorno 4 del ciclo 1. Successivamente, tafasitamab è stato somministrato nei giorni 1 e 15 di ciascun ciclo fino a progressione della malattia. Una premedicazione che includeva antipiretici, bloccanti dei recettori dell'istamina H1 e H2 e glucocorticosteroidi è stata somministrata da 30 a 120 minuti prima delle prime tre infusioni di tafasitamab.

I pazienti si sono autosomministrati 25 mg di lenalidomide al giorno nei giorni da 1 a 21 di ciascun ciclo di 28 giorni, fino a un massimo di 12 cicli.

Un totale di 81 pazienti è stato arruolato nello studio L-MIND. L'età mediana era di 72 anni (intervallo: da 41 a 86), l'89% era di etnia caucasica e il 54% di sesso maschile. Su 81 pazienti, 74 (91,4%) presentavano un performance score ECOG di 0 o 1, e 7 (8,6%) avevano un ECOG di 2. Il numero mediano di terapie precedenti era due (intervallo: da 1 a 4), con 40 pazienti (49,4%) che avevano ricevuto una terapia precedente e 35 pazienti (43,2%) che avevano ricevuto 2 precedenti linee di trattamento. Cinque pazienti (6,2%) avevano ricevuto 3 precedenti linee terapeutiche e 1 (1,2%) aveva ricevuto 4 linee di trattamento precedenti. Tutti i pazienti avevano ricevuto una precedente terapia anti-CD20. Otto pazienti avevano una diagnosi di DLBCL trasformato da linfoma di basso grado. Quindici pazienti (18,5%) presentavano malattia refrattaria primaria, 36 (44,4%) erano refrattari alla loro ultima terapia precedente e 34 (42,0%) erano refrattari a rituximab. Nove pazienti (11,1%) avevano ricevuto precedente ASCT. I motivi principali per cui i pazienti non erano candidati all'ASCT includevano età (45,7%), refrattarietà alla chemioterapia di salvataggio (23,5%), comorbidità (13,6%) e rifiuto di chemioterapia ad alto dosaggio/ASCT (16,0%).

Un paziente aveva ricevuto tafasitamab ma non lenalidomide. I restanti 80 pazienti hanno ricevuto almeno una dose di tafasitamab e lenalidomide. Tutti i pazienti arruolati nello studio L-MIND presentavano una diagnosi di DLBCL sulla base del referto dell'anatomia patologica locale. Tuttavia, secondo la revisione dell'anatomia patologica centrale, 10 pazienti non potevano essere classificati come DLBCL.

La durata mediana dell'esposizione al trattamento è stata 9,2 mesi (intervallo: 0,23, 54,67 mesi). Trentadue (39,5%) pazienti hanno completato 12 cicli di tafasitamab. Trenta (37,0%) pazienti hanno completato 12 cicli di lenalidomide.

L'endpoint primario di efficacia era il migliore tasso di risposta obiettiva (ORR), definito come la percentuale di pazienti con risposta completa e parziale, come valutato da un comitato di revisione indipendente (IRC). Altri endpoint di efficacia includevano la durata della risposta (DoR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3. Risultati di efficacia in pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato o refrattario nello studio MOR208C203 (L-MIND)

Parametro di efficacia	Tafasitamab + lenalidomide (N = 81 [ITT]*)	
	30-NOV-2019 <i>cut-off</i> (analisi a 24 mesi)	30-OCT-2020 <i>cut-off</i> (analisi a 35 mesi)
Endpoint primario		
Miglior tasso di risposta obiettiva (secondo l'IRC)		
Tasso di risposta globale, n (%) (IC al 95%)	46 (56,8) [45,3, 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Tasso di risposta completa, n (%) (IC al 95%)	32 (39,5) [28,8, 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Tasso di risposta parziale, n (%) (IC al 95%)	14 (17,3) [9,8, 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
Endpoint secondario		
Durata complessiva della risposta (risposta completa + parziale)^a		
Mediana, mesi (IC al 95%)	34,6 [26,1; NR]	43,9 [26,1; NR]

ITT = intention to treat; NR = non raggiunto

* Un paziente ha ricevuto tafasitamab in monoterapia

IC: intervallo di confidenza esatto per distribuzione binomiale utilizzando il metodo di Clopper Pearson

^a Stime secondo Kaplan-Meier

La sopravvivenza globale (OS) era un endpoint secondario nello studio. Dopo un follow-up mediano di 42,7 mesi (IC al 95%: 38,0; 47,2), l'OS mediana era di 31,6 mesi (IC al 95%: 18,3; non raggiunto). Tra gli otto pazienti che avevano un DLBCL trasformato da un precedente linfoma indolente, sette pazienti hanno avuto una risposta obiettiva (tre pazienti una risposta completa, quattro pazienti una risposta parziale) e un paziente ha avuto una malattia stabile come risposta migliore al trattamento con tafasitamab + lenalidomide.

Anziani

Nel gruppo ITT, 36 pazienti su 81 avevano ≤ 70 anni e 45 pazienti su 81 avevano > 70 anni. Nel complesso non sono state osservate differenze in termini di efficacia per i pazienti ≤ 70 anni rispetto a pazienti > 70 anni di età.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con MINJUVI in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per linfoma diffuso a grandi cellule B (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 le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento, la distribuzione, la biotrasformazione e l'eliminazione sono stati documentati sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione.

Assorbimento

Sulla base di un'analisi di tafasitamab in associazione a lenalidomide, la media delle concentrazioni sieriche minime di tafasitamab (\pm deviazione standard) era di 179 (\pm 53) $\mu\text{g/mL}$ durante le somministrazioni settimanali (più una dose aggiuntiva il giorno 4 del ciclo 1) per via endovenosa di 12 mg/kg. Nel corso della somministrazione ogni 14 giorni dal ciclo 4 in avanti, la media delle concentrazioni sieriche minime era di 153 (\pm 68) $\mu\text{g/mL}$. Le concentrazioni sieriche massime complessive di tafasitamab sono state di 483 (\pm 109) $\mu\text{g/mL}$.

Distribuzione

Il volume totale di distribuzione per tafasitamab è stato di 9,3 L.

Biotrasformazione

L'esatta via metabolica di tafasitamab non è stata caratterizzata. Trattandosi di un anticorpo monoclonale IgG umano, si prevede che tafasitamab venga degradato in piccoli peptidi e amminoacidi tramite vie cataboliche allo stesso modo delle IgG endogene.

Eliminazione

La clearance di tafasitamab è stata di 0,41 L/die e l'emivita di eliminazione terminale è stata di 16,9 giorni. In seguito alle osservazioni a lungo termine, si è scoperto che la clearance di tafasitamab diminuiva nel tempo fino a 0,19 L/die dopo due anni.

Popolazioni speciali

Età, peso corporeo, sesso, dimensioni del tumore, tipo di malattia, conta dei linfociti B o conta linfocitaria assoluta, anticorpi anti-farmaco, livelli di lattato deidrogenasi e livelli sierici di albumina non hanno avuto alcun effetto rilevante sulla farmacocinetica di tafasitamab. L'influenza di razza ed etnia sulla farmacocinetica di tafasitamab non è nota.

Compromissione renale

L'effetto della compromissione renale non è stato formalmente esaminato in studi clinici dedicati; tuttavia non si sono osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di tafasitamab per la compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina (CrCL) ≥ 30 e < 90 mL/min calcolata mediante l'equazione di Cockcroft-Gault). L'effetto della compromissione renale severa sullo stadio terminale della malattia renale (CrCL < 30 mL/min) non è noto.

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica non è stato formalmente esaminato in studi clinici dedicati; tuttavia non si sono osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di tafasitamab per la compromissione epatica lieve (bilirubina totale \leq limite superiore della norma (ULN) e aspartato aminotransferasi (AST) $>$ ULN, o bilirubina totale da 1 a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST). L'effetto della compromissione epatica di grado da moderato a severo (bilirubina totale $>$ 1,5 volte ULN e qualsiasi valore di AST) non è noto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo.

Studi tossicologici con dose ripetuta

Tafasitamab ha mostrato di essere altamente specifico per l'antigene CD19 sulle cellule B. Gli studi di tossicità a seguito di somministrazione per via endovenosa a scimmie cynomolgus non hanno dimostrato nessun altro effetto se non la prevista deplezione farmacologica delle cellule B nel sangue periferico e nei tessuti linfoidi. Questi cambiamenti vengono annullati dopo la cessazione del trattamento.

Mutagenesi e cancerogenesi

Poiché tafasitamab è un anticorpo monoclonale, non sono stati condotti studi di genotossicità e carcinogenicità, in quanto tali esami non sono rilevanti per questa molecola nell'indicazione proposta.

Tossicità riproduttiva

Con tafasitamab non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo, né studi specifici atti a valutare gli effetti sulla fertilità. Tuttavia, non è stato osservato nessun effetto avverso sugli organi riproduttivi maschili e femminili né sulla durata del ciclo mestruale delle femmine nello studio di tossicità a dosi ripetute di 13 settimane sulle scimmie cynomolgus.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato diidrato
Acido citrico monoidrato
Trealosio diidrato
Polisorbato 20

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Non sono state osservate incompatibilità con i materiali di infusione standard.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

4 anni

Soluzione ricostituita (prima della diluizione)

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata fino a 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente, salvo che il metodo di ricostituzione precluda il rischio di contaminazione microbica. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore. Non congelare o agitare.

Soluzione diluita (per infusione)

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per un massimo di 36 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C seguite da un massimo di 24 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione del prodotto prima del suo utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate. Non congelare o agitare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I con tappo in gomma butilica, sigillo in alluminio e capsula a strappo in plastica contenente 200 mg di tafasitamab. Confezione da un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

MINJUVI è fornito in flaconcini sterili, senza conservanti, monouso.

MINJUVI deve essere ricostituito e diluito prima dell'infusione endovenosa.

Utilizzare tecniche asettiche appropriate per la ricostituzione e la diluizione.

Istruzioni per la ricostituzione

- Determinare la dose di tafasitamab in base al peso del paziente moltiplicando 12 mg per il peso (in kg) del paziente. Calcolare quindi il numero di flaconcini di tafasitamab necessari (ogni flaconcino contiene 200 mg di tafasitamab) (vedere paragrafo 4.2).
- Utilizzando una siringa sterile, aggiungere delicatamente 5,0 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili in ciascun flaconcino di MINJUVI. Dirigere il getto verso le pareti di ogni flaconcino e non direttamente sulla polvere liofilizzata.
- Muovere delicatamente il flaconcino di soluzione ricostituita per favorire la dissoluzione della polvere liofilizzata. Non agitare o roteare vigorosamente. Non rimuovere il contenuto fino a che tutta la parte solida non sia stata completamente disciolta. La polvere liofilizzata deve sciogliersi entro 5 minuti.
- La soluzione ricostituita deve apparire come una soluzione da incolore a leggermente gialla. Prima di procedere, ispezionare visivamente per assicurarsi che non vi sia la presenza di particelle o alterazioni del colore. Gettare il/i flaconcino/i se la soluzione è torbida, presenta alterazioni del colore o contiene particelle visibili.

Istruzioni per la diluizione

- Utilizzare una sacca per infusione contenente 250 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
- Calcolare il volume totale necessario di soluzione ricostituita di 40 mg/mL di tafasitamab. Prelevare dalla sacca per infusione un volume equivalente e gettarlo.
- Aspirare il volume totale calcolato (in mL) di soluzione ricostituita di tafasitamab dal/i flaconcino/i e aggiungerlo lentamente alla sacca per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Eliminare qualsiasi quantità non utilizzata di tafasitamab rimanente nel flaconcino.
- La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 2 mg/mL e 8 mg/mL di tafasitamab.
- Miscelare con delicatezza la sacca endovenosa capovolgendola lentamente. Non agitare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1570/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 agosto 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2022

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