

## **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 e 1,0 mg di polisorbato 20. 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).

MINJUVI è indicato in associazione a lenalidomide e rituximab per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (*Follicular Lymphoma*, FL) recidivato o refrattario (Grado 1-3a) dopo almeno una linea di terapia sistemica.

### **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) e/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 sospesa. 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.

#### *In associazione a lenalidomide*

Poiché MINJUVI è indicato in associazione a lenalidomide, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di lenalidomide per le raccomandazioni sull'assunzione di farmaci antitrombotici a scopo profilattico.

#### Posologia

##### *Dose raccomandata per il trattamento di pazienti adulti con DLBCL recidivato o refrattario*

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 all'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.

##### *Dose raccomandata per il trattamento di pazienti adulti con FL recidivato o refrattario dopo almeno una linea di terapia sistemica*

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

- Dal ciclo 1 al ciclo 3: infusione il giorno 1, 8, 15 e 22 di ciascun ciclo.
- Dal ciclo 4 al ciclo 12: infusione il giorno 1 e 15 di ciascun ciclo.

Ogni ciclo dura 28 giorni.

La dose iniziale raccomandata di rituximab è di 375 mg/m<sup>2</sup> somministrata come infusione endovenosa secondo lo schema seguente:

- Ciclo 1: i giorni 1, 8, 15 e 22.
- Dal ciclo 2 al ciclo 5: il giorno 1 di ciascun ciclo.

Ogni ciclo dura 28 giorni. Fare riferimento all'RCP di rituximab in formulazione endovenosa per informazioni sul modo di somministrazione e sui farmaci per premedicazione e a scopo profilattico.

Inoltre, i pazienti dovranno autosomministrarsi le capsule di lenalidomide alla dose iniziale raccomandata di 20 mg al giorno nei giorni da 1 a 21 di ciascun ciclo di 28 giorni. La dose iniziale e il successivo dosaggio potrebbero essere adattati in base all'RCP di lenalidomide.

MINJUVI in associazione a lenalidomide più rituximab viene somministrato per un massimo di dodici cicli per MINJUVI e lenalidomide, e di cinque cicli per rituximab. Il trattamento con rituximab deve

essere interrotto dopo cinque cicli di terapia di associazione. I pazienti devono continuare a ricevere le infusioni di MINJUVI in associazione a lenalidomide *per os* fino al ciclo dodici. Il trattamento con tafasitamab e lenalidomide deve essere interrotto dopo un massimo di dodici cicli.

#### *Modifiche della dose*

La Tabella 1 riporta le modifiche della dose per MINJUVI 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**

<b>Reazione avversa</b>	<b>Severità</b>	<b>Modifica della dose</b>
Reazioni correlate all'infusione	Grado 2 (moderato)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere immediatamente l'infusione di MINJUVI e gestire segni e sintomi.</li> <li>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.</li> </ul>
	Grado 3 (severo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere immediatamente l'infusione di MINJUVI e gestire segni e sintomi.</li> <li>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.</li> <li>Se dopo la ripresa la reazione si ripresenta, interrompere immediatamente l'infusione.</li> </ul>
	Grado 4 (potenzialmente letale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere immediatamente l'infusione e interrompere definitivamente il trattamento con MINJUVI.</li> </ul>
Mielosoppressione	Conta piastrinica inferiore a 50 000/ $\mu$ L	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere MINJUVI e lenalidomide e monitorare l'emocromo completo con frequenza settimanale finché la conta piastrinica raggiunge un valore pari a 50 000/<math>\mu</math>L o superiore.</li> <li>Riprendere MINJUVI alla stessa dose e lenalidomide a una dose ridotta se le piastrine tornano a valori <math>\geq</math> 50 000/<math>\mu</math>L. Fare riferimento all'RCP di lenalidomide per le modifiche della posologia.</li> </ul>

Reazione avversa	Severità	Modifica della dose
	Conta dei neutrofili inferiore a 1 000/ $\mu$ L per almeno 7 giorni  oppure  Conta dei neutrofili inferiore a 1 000/ $\mu$ L con un aumento della temperatura corporea fino a 38 °C o superiore  oppure  Conta dei neutrofili inferiore a 500/ $\mu$ L	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere MINJUVI e lenalidomide e monitorare l'emocromo completo con frequenza settimanale finché la conta dei neutrofili raggiunge un valore pari a 1 000/<math>\mu</math>L o superiore.</li> <li>Riprendere MINJUVI alla stessa dose e lenalidomide a una dose ridotta se i neutrofili tornano a <math>\geq 1\,000/\mu\text{L}</math>. Fare riferimento all'RCP di lenalidomide per le modifiche della posologia.</li> </ul>

### 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 ( $\geq 65$  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 ed è ben controllata. 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.

### Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Durante la terapia di associazione con tafasitamab è stata segnalata leucoencefalopatia multifocale progressiva (*Progressive multifocal leukoencephalopathy* PML). I pazienti devono essere monitorati per sintomi o segni neurologici di nuova insorgenza o in peggioramento, che possono essere indicativi di PML. La PML presenta sintomi aspecifici che possono variare in base all'area cerebrale interessata. Questi includono alterazione dello stato mentale, amnesia, compromissione dell'eloquio, deficit motori (emiparesi o monoparesi), atassia degli arti, atassia dell'andatura e sintomi della vista come emianopsia e diplopia. Se si sospetta un caso di PML, è necessario sospendere immediatamente l'ulteriore somministrazione di tafasitamab. Deve essere considerata l'opportunità di un consulto neurologico. La risonanza magnetica, l'esame del liquor per la presenza di DNA di virus JC ed esami neurologici ripetuti possono essere compresi tra le misure diagnostiche adeguate. Se si conferma la PML, la terapia con tafasitamab deve essere definitivamente interrotta.

### 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. Casi di sindrome da lisi tumorale sono stati segnalati 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.

### Malattia CD19-negativa o CD20-negativa

Non sono disponibili dati su pazienti con FL CD-19 negativo o FL CD-20 negativo trattati con tafasitamab in associazione a lenalidomide e rituximab. È possibile che i pazienti con FL CD19-negativo o CD20-negativo possano trarre minor beneficio rispetto ai pazienti con FL CD19-positivo e CD20-positivo. Nei pazienti con FL CD19-negativo o CD20-negativo devono essere considerati i benefici e i rischi potenziali associati al trattamento con tafasitamab in associazione a lenalidomide e rituximab.

### 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.

Questo medicinale contiene 5,0 mg di polisorbato 20 per 5 flaconcini. Il polisorbato 20 può provocare reazioni allergiche.

## **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/Contraccezione 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

#### *Pazienti con DLBCL recidivato o refrattario*

La sicurezza di tafasitamab in pazienti con DLBCL è stata valutata nello studio di fase 2 multicentrico, in aperto, a braccio singolo L-MIND, condotto su 81 pazienti con DLBCL recidivato o refrattario. I pazienti hanno ricevuto tafasitamab 12 mg/kg per endovena in associazione a lenalidomide per un massimo di 12 cicli, seguito da tafasitamab in monoterapia, fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

La durata mediana dell'esposizione a tafasitamab è stata di 7,7 mesi.

Le reazioni avverse più comuni sono state: infezioni (73%), neutropenia (51%), astenia (40%), 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 sospensione dovuta a reazioni avverse è stata del 65%. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato a sospendere il trattamento con tafasitamab sono state le patologie del sistema emolinfopoietico (41%).

#### *Pazienti con FL recidivato o refrattario dopo almeno una linea di terapia sistemica*

La sicurezza di tafasitamab in pazienti con FL è stata valutata nello studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo inMIND, condotto su 652 pazienti, di cui 546 partecipanti con linfoma follicolare recidivato o refrattario (R/R) e 106 partecipanti con linfoma della zona marginale R/R. I pazienti hanno ricevuto tafasitamab 12 mg/kg (n = 327) o placebo (n = 325) per endovena in associazione a rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> per endovena (per un massimo di 5 cicli) e lenalidomide 20 mg *per os* (per un massimo di 12 cicli). Il trattamento con tafasitamab è stato interrotto dopo 12 cicli. Tra i pazienti che hanno ricevuto tafasitamab, l'83% è stato esposto per 6 mesi o più. La durata mediana dell'esposizione a tafasitamab è stata di 322 giorni.

Le reazioni avverse più comuni nello studio inMIND sono state: infezioni (68%), tra cui infezioni virali (41%) e infezioni batteriche (27%); neutropenia (57%), eruzione cutanea (36,4%), astenia (34,9%), piressia (19%), trombocitopenia (17%), anemia (17%), reazione correlata all'infusione (15,9%), prurito (15,6%) e cefalea (10,4%).



Le reazioni avverse gravi più comuni sono state infezioni (26%), tra cui infezioni virali (13%) e infezioni batteriche (6%); neutropenia febbrile (2,8%), lesione renale acuta (2,8%) e piressia (1,8%). L'interruzione permanente di tafasitamab a causa di una reazione avversa si è verificata nell'11,6% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione permanente di tafasitamab sono state infezioni virali (2,4%), tra cui COVID-19 (1,5%) ed infezioni polmonari da COVID-19 (1,2%), reazione correlata all'infusione (0,9%) e piressia (0,9%).

La frequenza di modifica della dose o sospensione di tafasitamab dovute a reazioni avverse è stata del 74,9%. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla modifica della dose o alla sospensione di tafasitamab sono state neutropenia (38,8%) e infezioni virali (23,9%), tra cui COVID-19 (21,1%) ed infezioni polmonari da COVID-19 (3,7%).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate per tafasitamab 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 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 in associazione a lenalidomide nello studio clinico MOR208C203 (L-MIND)**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni batteriche, virali e fungine <sup>+</sup> , 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 <sup>+</sup> , neutropenia <sup>+</sup> , trombocitopenia <sup>+</sup> , anemia, leucopenia <sup>+</sup>
	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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
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 generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia <sup>++</sup> , edema periferico, piresia
	Comune	Infiammazione della mucosa
Esami diagnostici	Comune	Peso diminuito, proteina C-reattiva aumentata
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune	Reazione correlata all'infusione

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

<sup>++</sup> Nell'astenia sono inclusi i termini di astenia, stanchezza e malessere.

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.

**Tabella 3. Reazioni avverse in pazienti con FL recidivato o refrattario che hanno ricevuto tafasitamab in associazione a rituximab e lenalidomide nello studio clinico INCMOR 0208-301 (inMIND)**

<b>Classificazione per sistemi e organi / Reazione avversa</b>	<b>Frequenza di tutti i gradi</b>	<b>Frequenza di Grado 3-4<sup>a</sup></b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		
Infezioni virali <sup>b</sup>	Molto comune	Molto comune
Infezioni batteriche <sup>c</sup>	Molto comune	Comune
Infezione polmonare	Molto comune	Comune
Bronchite	Comune	-
Sepsi	Comune	Non comune
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		
Neutropenia <sup>d</sup>	Molto comune	Molto comune
Trombocitopenia <sup>e</sup>	Molto comune	Comune
Anemia <sup>f</sup>	Molto comune	Comune
Neutropenia febbrile	Comune	Comune
Leucopenia	Comune	Non comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		
Sindrome da lisi tumorale	Non comune	Non comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
Cefalea	Molto comune	Non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
Diarrea	Molto comune	Non comune
Stipsi	Molto comune	Non comune
Dolore addominale <sup>g</sup>	Molto comune	-
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		
Eruzione cutanea <sup>h</sup>	Molto comune	Comune
Prurito	Molto comune	Non comune

Classificazione per sistemi e organi / Reazione avversa	Frequenza di tutti i gradi	Frequenza di Grado 3-4 <sup>a</sup>
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
Astenia <sup>i</sup>	Molto comune	Comune
Piressia	Molto comune	Comune
Brividi	Comune	-
<b>Esami diagnostici</b>		
ALT aumentata	Comune	Non comune
AST aumentata	Comune	Non comune
<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>		
Reazione correlata all'infusione	Molto comune	Non comune

- <sup>a</sup> La severità delle reazioni avverse da farmaci è stata valutata in base al CTCAE, con le definizioni di Grado 1 = lieve, Grado 2 = moderato, Grado 3 = severo, Grado 4 = potenzialmente letale e Grado 5 = morte.
- <sup>b</sup> Include infezione virale, COVID-19, polmonite da COVID-19, infezione da Coronavirus, test per Coronavirus positivo, corioretinite da Cytomegalovirus, riattivazione di infezione da Cytomegalovirus, gastroenterite da Rotavirus, herpes genitale, epatite B, herpes oftalmico, Herpes simplex, riattivazione di Herpes simplex, infezione da Herpes virus, Herpes zoster, riattivazione di Herpes zoster, influenza, laringite virale, herpes nasale, infezione da Norovirus, herpes orale, infezione da virus parainfluenzale, polmonite virale, leucoencefalopatia multifocale progressiva, infezione da virus respiratorio sinciziale, test per Respiravirus positivo, infezione da Rinovirus, papilloma della cute, polmonite da Varicella zoster, infezione da virus Varicella zoster e infezione virale delle vie respiratorie superiori.
- <sup>c</sup> Include infezione batterica, infezione addominale, ascesso, appendicite, batteriuria asintomatica, polmonite atipica, batteriemia, sepsi batterica, ascesso della mammella, aspergilloso broncopolmonare, gastroenterite da Campylobacter, infezione da Campylobacter, favo, infezione in sede di catetere, cellulite, colecistite, sinusite cronica, colite da Clostridium difficile, infezione da Clostridium difficile, infezione da Corynebacterium, infezione correlata a dispositivo, diverticolite, infezione auricolare, infezione del lobo auricolare, empiema, batteriemia da Enterobacter, erisipela, eritema, infezione da Escherichia, sepsi da Escherichia, infezione oculare, follicolite, foruncolo, batteriemia da Haemophilus, infezione da Haemophilus, gastrite da Helicobacter, infezione da Helicobacter, cisti infetta, cisti dermica infetta, infezione delle vie respiratorie inferiori, infezione da Moraxella, infezione da Mycobacterium chelonae, miopericardite, miringite, otite esterna, otite media, infezione perineale, periodontite, peritonite batterica, polmonite da Pneumocystis jirovecii, polmonite da Moraxella, polmonite pneumococcica, polmonite streptococcica, infezione post-operatoria di ferita, proctite, prostatite, sepsi da Pseudomonas, infezione cutanea da Pseudomonas, infezione da Pseudomonas, sepsi del polmone, pulpite dentale, pielonefrite, salmonellosi, shock settico, sinusite, infezione della cute, infezione del tessuto molle, batteriemia stafilococcica, infezione stafilococcica, ascesso dentale, infezione dentaria, infezione delle vie urinarie, urosepsi, infezione della vagina e infezione di ferita.
- <sup>d</sup> Include neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.
- <sup>e</sup> Include trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita.
- <sup>f</sup> Include anemia ed ematocrito diminuito.
- <sup>g</sup> Include dolore addominale, fastidio addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore e dolore gastrointestinale.
- <sup>h</sup> Include eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculopapulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, esantema pustoloso, eruzione cutanea vescicolare e orticaria.
- <sup>i</sup> Include astenia, malessere e stanchezza.

## 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 ha portato alla sospensione di tafasitamab nel 41% dei casi e a interruzione di tafasitamab nell'1,2% dei casi.

Nello studio inMIND la mielosoppressione (cioè neutropenia, neutropenia febbrile, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia o anemia) si è verificata nel 63,3% dei pazienti trattati con tafasitamab, lenalidomide e rituximab (gruppo tafasitamab) e nel 63,1% dei pazienti trattati con lenalidomide e rituximab (gruppo placebo). Le reazioni avverse ematologiche di Grado 4 hanno incluso neutropenia, trombocitopenia e neutropenia febbrile. La mielosoppressione ha portato alla sospensione di tafasitamab nel 42,8% dei casi e a interruzione di tafasitamab nell'1,5% dei casi.

La mielosoppressione è stata gestita tramite riduzione o sospensione di lenalidomide, sospensione di tafasitamab e/o rituximab. Inoltre, la neutropenia severa è stata gestita tramite somministrazione di G-CSF (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Neutropenia/neutropenia febbrile

Nello studio L-MIND 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). Nello studio inMIND l'incidenza di neutropenia è stata del 56,9% nel gruppo tafasitamab (tafasitamab, lenalidomide e rituximab) e del 54,2% nel gruppo placebo (lenalidomide e rituximab). L'incidenza di neutropenia di Grado 3 o 4 è stata del 46,8% nel gruppo tafasitamab e del 45,5% nel gruppo placebo. L'incidenza di neutropenia febbrile di Grado 3 o Grado 4 è stata del 4,3% nel gruppo tafasitamab e del 3,4% nel gruppo placebo. La durata mediana della neutropenia di qualsiasi grado è stata di 11 giorni (intervallo: 1-433 giorni). La durata mediana della neutropenia febbrile è stata di 5 giorni (intervallo: 1-57 giorni); il tempo mediano di insorgenza del primo episodio di neutropenia è stato di 57 giorni (intervallo: 1-338 giorni); il tempo mediano di insorgenza del primo episodio di neutropenia febbrile è stato di 77 giorni (intervallo: 3-304 giorni).

#### Trombocitopenia

Nello studio L-MIND 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).

Nello studio inMIND l'incidenza di trombocitopenia è stata del 17,1% nel gruppo tafasitamab (tafasitamab, lenalidomide e rituximab) e del 20,6% nel gruppo placebo (lenalidomide e rituximab). L'incidenza di trombocitopenia di Grado 3 o Grado 4 è stata del 6,4% nel gruppo tafasitamab e del 9,8% nel gruppo placebo. La durata mediana della trombocitopenia è stata di 16 giorni (intervallo: 2-434 giorni); il tempo mediano di insorgenza del primo episodio di trombocitopenia è stato di 33 giorni (intervallo: 1-324 giorni).

#### Anemia

Nello studio L-MIND 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).

Nello studio inMIND l'incidenza di anemia è stata del 17,1% nel gruppo tafasitamab (tafasitamab, lenalidomide e rituximab) e del 14,5% nel gruppo placebo (lenalidomide e rituximab). L'incidenza di anemia di Grado 3 o 4 è stata del 6,4% nel gruppo tafasitamab e del 6,5% nel gruppo placebo. La durata mediana dell'anemia di qualsiasi grado è stata di 23 giorni (intervallo: 1-432 giorni); il tempo mediano di insorgenza del primo episodio di anemia è stato di 49 giorni (intervallo: 1-274 giorni).

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

Nello studio inMIND si sono verificate infezioni nel 52,3% dei pazienti nel gruppo tafasitamab (tafasitamab, lenalidomide e rituximab) e nel 45,2% dei pazienti nel gruppo placebo (lenalidomide e rituximab). Infezioni virali si sono verificate nel 41,3% dei pazienti nel gruppo tafasitamab e nel 32% nel gruppo placebo. Infezioni batteriche si sono verificate nel 27,2% dei pazienti nel gruppo tafasitamab e nel 25,2% nel gruppo placebo. L'incidenza di infezioni virali di Grado 3 o 4 è stata dell'11,6% nel gruppo tafasitamab e del 4,6% nel gruppo placebo. L'incidenza di infezioni batteriche di Grado 3 o 4 è stata del 7,6% nel gruppo tafasitamab e del 7,7% nel gruppo placebo. Le infezioni sono state fatali in 3 pazienti nel gruppo tafasitamab (due casi di COVID-19 e un caso di sepsi). Il tempo mediano della prima insorgenza di qualsiasi infezione di Grado  $\geq 3$  è stato di 10 giorni (2-311 giorni).

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

#### 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.

Nello studio inMIND si sono verificate reazioni correlate all'infusione nel 15,9% dei pazienti nel gruppo tafasitamab (tafasitamab, lenalidomide e rituximab) e nel 15,1% nel gruppo placebo (lenalidomide e rituximab). Reazioni correlate all'infusione di Grado 3 si sono verificate nel 6,1% dei pazienti nel gruppo tafasitamab. Le reazioni correlate all'infusione nel gruppo tafasitamab si sono verificate nel 15,3% dei pazienti durante il ciclo 1, nell'1,3% dei pazienti durante il ciclo 2 e nello 0,3% dei pazienti durante il ciclo 3.

I sintomi includevano brividi, rossore, dispnea, ipertensione ed eruzione cutanea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Immunogenicità

In 245 pazienti trattati con tafasitamab negli studi clinici iniziali 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.

Nello studio inMIND, 327 pazienti con linfoma follicolare recidivato o refrattario oppure con linfoma della zona marginale recidivato o refrattario che hanno ricevuto tafasitamab sono stati testati per la presenza di anticorpi anti-farmaco (*Anti-Drug Antibodies*, ADA). L'incidenza di ADA emergenti dal trattamento con tafasitamab è stata dello 0,9% (3/327) utilizzando un saggio immunoassorbente legato a un enzima di tipo "bridging".

Non sono stati rilevati anticorpi neutralizzanti. Non è stato osservato alcun effetto evidente e clinicamente significativo degli ADA sulla farmacocinetica, la farmacodinamica, la sicurezza o l'efficacia di tafasitamab nella durata mediana del trattamento di 322,5 giorni.

#### 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  $\leq 65$  anni (44%).

Dei 274 pazienti con FL trattati con tafasitamab nello studio inMIND, il 50% aveva un'età  $\geq 65$  anni e il 20% un'età  $\geq 75$  anni. Non sono state osservate differenze clinicamente significative in termini di sicurezza ed efficacia tra questi pazienti e i pazienti più giovani, ma non si può escludere una maggiore sensibilità in alcuni soggetti in età più avanzata.

##### 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:

## 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

Tafasitamab ha indotto una rapida riduzione delle conte dei linfociti B nel sangue periferico. Nei pazienti con DLBCL recidivato o refrattario 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.

Nei pazienti con linfoma follicolare recidivato o refrattario, il numero di linfociti B circolanti è sceso a livelli non rilevabili entro il giorno 8 dopo la somministrazione del dosaggio raccomandato di tafasitamab in pazienti che presentavano livelli rilevabili di linfociti B all'inizio del trattamento. La deplezione è stata mantenuta durante tutto il periodo di trattamento dei pazienti.

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

##### *DLBCL recidivato o refrattario*

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 4.

**Tabella 4. 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)
<b>Endpoint primario</b>		
<b>Miglior tasso di risposta obiettiva (secondo l'IRC)</b>		
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]
<b>Endpoint secondario</b>		
<b>Durata complessiva della risposta (risposta completa + parziale)<sup>a</sup></b>		
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

<sup>a</sup> 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.

#### *FL recidivato o refrattario dopo almeno una linea di terapia sistemica*

L'efficacia di tafasitamab in associazione a lenalidomide e rituximab in pazienti con linfoma follicolare recidivato o refrattario è stata valutata in uno studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (inMIND; INCMOR 0028-301).

I pazienti idonei erano adulti di età pari o superiore a 18 anni con linfoma follicolare di Grado 1-3a confermato all'esame istologico (OMS 2016) e la cui malattia era recidivata o era diventata refrattaria dopo almeno 1 precedente linea di terapia sistemica, inclusa una terapia anti-CD20. Inoltre, per identificare i pazienti con FL con necessità di trattamento, agli sperimentatori è stato raccomandato di utilizzare come guida i criteri GELF. Come previsto dai criteri di inclusione, tutti i pazienti inclusi nello studio dovevano presentare un'espressione CD20+ e CD19+ documentata in base all'esame patologico locale o centrale. Lo studio ha escluso i pazienti con interessamento del SNC o sottoposti a precedente HSCT allogenico.

Un totale di 548 pazienti con linfoma follicolare R/R è stato randomizzato in rapporto 1:1 a ricevere tafasitamab più lenalidomide e rituximab oppure placebo più R2 per un massimo di dodici cicli di 28 giorni. La randomizzazione è stata stratificata in base a progressione della malattia entro 24 mesi dalla diagnosi iniziale (POD24) (sì vs no), refrattarietà a precedente terapia anticorpale diretta anti-CD20 (sì vs no) e numero di linee di trattamento precedenti (< 2 vs ≥ 2).

La posologia in ciascun braccio di trattamento era la seguente:

- tafasitamab 12 mg/kg per endovena (Giorni 1, 8, 15 e 22 dei Cicli da 1 a 3 e Giorni 1 e 15 dei Cicli da 4 a 12) e lenalidomide 20 mg *per os* una volta al giorno (Giorni da 1 a 21 dei Cicli da 1 a 12), con rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> per endovena (Giorni 1, 8, 15 e 22 del Ciclo 1 e Giornata 1 dei Cicli da 2 a 5);
- placebo per endovena (Giorni 1, 8, 15 e 22 dei Cicli da 1 a 3 e Giorni 1 e 15 dei Cicli da 4 a 12) e lenalidomide 20 mg *per os* una volta al giorno (Giorni da 1 a 21 dei Cicli da 1 a 12) con rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> per endovena (Giorni 1, 8, 15 e 22 del Ciclo 1 e Giornata 1 dei Cicli da 2 a 5).



I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano generalmente ben bilanciati tra i due gruppi di trattamento. Tra i 548 pazienti con FL R/R arruolati nello studio inMIND, l'età mediana era di 64 anni (intervallo: 31-88 anni), il 54,6% era di sesso maschile e il 79,9% era di etnia caucasica. Il tempo mediano dalla diagnosi iniziale era di 5,3 anni (intervallo: 0-34 anni). La maggioranza dei partecipanti (56,8%) presentava malattia in stadio IV secondo Ann Arbor al momento dell'entrata nello studio. In circa la metà dei partecipanti la malattia era ad alto rischio in base al punteggio FLIPI e la maggioranza dei partecipanti soddisfaceva almeno un criterio GELF per elevato carico tumorale. La maggioranza dei partecipanti presentava un performance status ECOG di 0 (66,4%) e nel 37,8% dei partecipanti era presente una malattia "bulky" (> 7 cm).

La maggioranza (54,7%) dei partecipanti aveva ricevuto in precedenza 1 linea di terapia antitumorale sistemica; il numero mediano di terapie precedenti era 1 (intervallo: 1-10), 209 pazienti (38,1%) erano refrattari alla loro ultima terapia precedente. Tutti i partecipanti nella popolazione FL avevano ricevuto una precedente terapia anti-CD20; la maggior parte aveva ricevuto 1 (61,3%) o 2 (24,8%) precedenti terapie anti-CD20. Due partecipanti, entrambi nel braccio placebo, avevano ricevuto una precedente terapia contenente anti-CD19. I trattamenti precedenti includevano R-CHOP (23,9% dei partecipanti), R-CHOP + mantenimento con R (27,9% dei partecipanti), R-bendamustina (21,7% dei partecipanti), rituximab in monoterapia (17,2% dei partecipanti), R-bendamustina + mantenimento con R (12,2% dei partecipanti), R-CVP (6,8% dei partecipanti) ed R-CVP + mantenimento con R (5,8% dei partecipanti). Ventotto partecipanti (5,1%) avevano ricevuto precedente ASCT.

Un terzo (34,3%) dei partecipanti era refrattario ad anti-CD20, mentre nel 31,6% è stata osservata una progressione della malattia entro 24 mesi dalla diagnosi iniziale (POD24).

Sono stati trattati in totale 546 partecipanti (99,6%) con FL R/R, di cui 273 (100,0%) nel gruppo tafasitamab + R2 e 273 (99,3%) nel gruppo placebo + R2.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore nella popolazione FL e definita come il tempo trascorso dalla randomizzazione alla prima progressione della malattia documentata, o al decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si verificasse prima. Gli endpoint secondari principali hanno incluso il tasso CR alla PET, secondo la valutazione dello sperimentatore, nella popolazione con FL FDG-avida, definito come risposta metabolica completa in qualsiasi momento dopo l'inizio del trattamento, oltre alla sopravvivenza globale nella popolazione FL. La durata mediana del follow-up per PFS è stata di 14,3 mesi (IC al 95%: 11,8; 15) nel gruppo tafasitamab e di 14,1 mesi (IC al 95%: 11,5; 15) nel gruppo placebo.

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 5 e nella Figura 1.

**Tabella 5. Risultati di efficacia dello studio INCMOR 0208-301 (inMIND)**

<b>Endpoint</b>	<b>Tafasitamab con lenalidomide più rituximab (N = 273)</b>	<b>Placebo con lenalidomide più rituximab (N = 275)</b>
<b>Sopravvivenza libera da progressione<sup>a, b</sup></b>		
Pazienti con evento, n (%)	75 (27,5)	131 (47,6)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%) <sup>c</sup>	22,4 (19,2; NV)	13,9 (11,5; 16,4)
Hazard ratio <sup>d</sup> (IC al 95%)	0,43 (0,32; 0,58)	
p-value	< 0,0001	
<b>Partecipanti con malattia FDG-avida alla PET basale<sup>a</sup></b>	(N = 251)	(N = 254)
Tasso di CR alla PET (IC al 95%) <sup>e, f</sup>	49,4 (43,1; 55,8)	39,8 (33,7; 46,1)
Odds ratio (IC al 95%)	1,5 (1,04; 2,13)	
p-value	0,0286	

IC = intervallo di confidenza; NV = non valutabile.

<sup>a</sup> Secondo la valutazione dello sperimentatore.

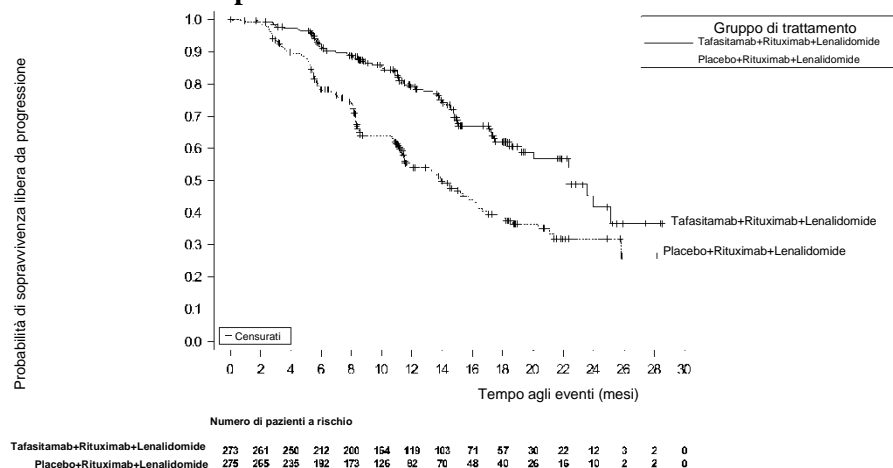
<sup>b</sup> In base ai criteri di risposta (Cheson 2014).

<sup>c</sup> IC al 95% bilaterale basato sul metodo di Brookmeyer e Crowley.

<sup>d</sup> Hazard ratio basato su un modello di rischio proporzionale di Cox stratificato.

- <sup>e</sup> Il tasso di CR alla PET è stato definito come la percentuale di pazienti nella popolazione con FL FDG-avido che ha raggiunto una risposta metabolica completa (CMR) in qualsiasi momento dopo l'inizio del trattamento in base alla classificazione di Lugano tra i pazienti con PET positiva al basale. I pazienti senza valutazione PET post-basale o che non hanno raggiunto una CMR sono stati classificati come *non-responder* alla CR.
- <sup>f</sup> IC al 95% basati sul metodo di Clopper-Pearson.

**Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione secondo la valutazione dello sperimentatore nello studio inMIND**



All'analisi ad interim, l'endpoint secondario principale della OS era immaturo e la OS mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due gruppi di trattamento (hazard ratio stratificato di 0,587 [IC al 95%: 0,306; 1,128]; p-value 0,1061).

### Anziani

Nel gruppo ITT dello studio L-MIND, 36 pazienti su 81 avevano  $\leq 70$  anni e 45 pazienti su 81 avevano  $> 70$  anni.

Tra i 273 pazienti con linfoma follicolare R/R trattati con tafasitamab nello studio inMIND, 178 pazienti avevano  $\leq 70$  anni e 95 pazienti avevano  $> 70$  anni.

Nel complesso non sono state osservate differenze in termini di efficacia per i pazienti  $\leq 70$  anni rispetto a pazienti  $> 70$  anni di età.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con MINJUVI in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per neoplasie a cellule B mature (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 per i 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

La media delle concentrazioni sieriche minime di tafasitamab ( $\pm$  deviazione standard) era di 178,4 ( $\pm$  66)  $\mu\text{g/mL}$  durante le somministrazioni settimanali per via endovenosa di 12 mg/kg dal ciclo 1 al ciclo 3. Nel corso della somministrazione ogni 14 giorni dal ciclo 4 al ciclo 6, la media delle concentrazioni sieriche minime era di 163,2 ( $\pm$  74,3)  $\mu\text{g/mL}$ . Le concentrazioni sieriche massime medie di tafasitamab sono state di 488,4 ( $\pm$  126,6)  $\mu\text{g/mL}$ .

### Distribuzione

Il volume totale di distribuzione allo stato stazionario per tafasitamab è stato di 7,11 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 0,44 L/die e l'emivita di eliminazione terminale è stata di 13,4 giorni. In seguito alle osservazioni a lungo termine, si è scoperto che la clearance di tafasitamab diminuiva nel tempo fino a 0,29 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 severa (clearance della creatinina (CrCL)  $\geq 15$  e  $< 90$  mL/min calcolata mediante l'equazione di Cockcroft-Gault). L'effetto della malattia renale allo stadio terminale (CrCL  $< 15$  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 da lieve a moderata (bilirubina totale  $\leq$  limite superiore della norma (ULN) e aspartato aminotransferasi (AST)  $> ULN$ , o bilirubina totale da 1 a 3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST). L'effetto della compromissione epatica di grado da moderato a severo (bilirubina totale  $> 3$  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

6 anni

#### Soluzione ricostituita (prima della diluizione)

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata fino a 30 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o fino a 24 ore a una temperatura di 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione 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 ricostituzione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate. Non congelare o agitare.

#### Soluzione diluita (per infusione)

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per un massimo di 14 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C seguita 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 utilizzata 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  
Data del rinnovo più recente: 17 settembre 2025

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

12/2025

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