

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MINJUVI 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 200 mg de tafasitamab.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient 40 mg de tafasitamab.

Le tafasitamab est un anticorps monoclonal humanisé spécifique de CD19 de la sous-classe des immunoglobulines G (IgG) produit dans des cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon de MINJUVI contient 7,4 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre lyophilisée blanche à légèrement jaunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MINJUVI est indiqué en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

4.2 Posologie et mode d'administration

MINJUVI doit être administré par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des patients atteints de cancer.

Prémédication recommandée

Une prémédication afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion doit être administrée 30 minutes à 2 heures avant la perfusion du tafasitamab. Pour les patients qui ne présentent pas de réactions liées à la perfusion au cours des 3 premières perfusions, la prémédication est facultative pour les perfusions suivantes.

La prémédication peut inclure des antipyrétiques (par exemple du paracétamol), des antihistaminiques H1 (par exemple, diphenhydramine), des antihistaminiques H2 (par exemple, cimétidine) ou des glucocorticostéroïdes (par exemple la méthylprednisolone).

Traitement des réactions liées à la perfusion

En cas de réaction liée à la perfusion (de grade 2 et plus), la perfusion doit être interrompue. En outre, un traitement médical approprié des symptômes doit être instauré. Après résolution ou réduction au

grade 1 des signes et des symptômes, la perfusion de MINJUVI peut être reprise à une vitesse réduite de perfusion (voir Tableau 1).

Si un patient a eu une réaction liée à la perfusion de grade 1 à 3, une prémédication doit être administrée avant les perfusions ultérieures de tafasitamab.

Posologie

La dose recommandée de MINJUVI est de 12 mg/kg de masse corporelle, administrée par perfusion intraveineuse selon le schéma suivant :

- Cycle 1 : administrer la perfusion les jours 1, 4, 8, 15 et 22 du cycle.
- Cycles 2 et 3 : administrer la perfusion les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle.
- Du cycle 4 jusqu'à la progression de la maladie : administrer la perfusion les jours 1 et 15 de chaque cycle.

Chaque cycle dure 28 jours.

De plus, les patients doivent s'auto-administrer des gélules de lénalidomide à la dose initiale recommandée de 25 mg par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle. La dose initiale et la posologie ultérieure peuvent être ajustées conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP) du lénalidomide.

L'association MINJUVI plus lénalidomide est administrée pour un maximum de douze cycles.

Le traitement par le lénalidomide doit être arrêté après un maximum de douze cycles de bithérapie. Les patients doivent continuer à recevoir les perfusions de MINJUVI en monothérapie aux jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours, jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.

Modifications de la dose

Le tableau 1 présente les modifications de dose en cas de réactions indésirables. Pour les modifications posologiques concernant le lénalidomide, veuillez consulter également le RCP du lénalidomide.

Tableau 1: Modifications de la dose en cas de réactions indésirables

Réaction indésirable	Sévérité	Modification posologique
Réactions liées à la perfusion	Grade 2 (modéré)	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre immédiatement la perfusion de MINJUVI et traiter les signes et les symptômes.• Une fois les signes et les symptômes résolus ou réduits au grade 1, reprendre la perfusion de MINJUVI à 50 % au maximum du débit auquel la réaction est survenue. Si les signes ou symptômes du patient ne réapparaissent pas dans une heure et que les signes vitaux sont stables, le débit de perfusion peut être augmenté toutes les 30 minutes en fonction de la tolérance, pour atteindre le débit auquel la réaction était survenue.

Réaction indésirable	Sévérité	Modification posologique
	Grade 3 (sévère)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre immédiatement la perfusion de MINJUVI et traiter les signes et symptômes. • Une fois les signes et les symptômes résolus ou réduits au grade 1, reprendre la perfusion de MINJUVI à 25 % au maximum du débit auquel la réaction est survenue. Si le patient ne présente pas d'autre réaction dans l'heure et que les signes vitaux sont stables, le débit de perfusion peut être augmenté toutes les 30 minutes en fonction de la tolérance, pour atteindre au maximum 50 % du débit auquel la réaction était survenue. • Si les signes ou symptômes réapparaissent après la reprise du traitement, arrêter immédiatement la perfusion.
	Grade 4 (pronostic vital engagé)	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter immédiatement la perfusion et interrompre définitivement MINJUVI.
Myélosuppression	Numération des plaquettes inférieure à 50 000/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre MINJUVI et le lénalidomide et surveiller la numération de la formule sanguine de manière hebdomadaire jusqu'à ce que la numération des plaquettes soit de 50 000/μl ou plus. • Reprendre MINJUVI à la même dose et le lénalidomide à une dose réduite si les plaquettes reviennent à une valeur \geq 50 000/μl. Se reporter au RCP du lénalidomide pour les modifications posologiques.
	Numération des neutrophiles inférieure à 1000/ μ l pendant au moins 7 jours ou Numération des neutrophiles inférieure à 1000/ μ l avec une augmentation de la température corporelle à 38 °C ou plus ou Numération des neutrophiles inférieure à 500/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre MINJUVI et le lénalidomide et surveiller la numération de la formule sanguine de manière hebdomadaire jusqu'à ce que la numération des neutrophiles soit de 1000/μl ou plus. • Reprendre MINJUVI à la même dose et le lénalidomide à une dose réduite si les neutrophiles reviennent à une valeur \geq 1000/μl. Se reporter au RCP du lénalidomide pour les modifications posologiques.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de MINJUVI chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients âgés (≥ 65 ans).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Il n'existe aucune donnée pour des recommandations posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). Il n'existe aucune donnée pour des recommandations posologiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Mode d'administration

MINJUVI est destiné à une administration par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

- Pour la première perfusion du cycle 1, le débit de perfusion intraveineuse doit être de 70 ml/h pendant les 30 premières minutes. Ensuite, le débit doit être augmenté pour terminer la première perfusion dans un délai de 2,5 heures.
- Toutes les perfusions ultérieures doivent être administrées dans un délai de 1,5 à 2 heures.
- En cas de réactions indésirables, prenez en considération les modifications posologiques recommandées fournies dans le Tableau 1.
- MINJUVI ne doit pas être administré de façon concomitante avec d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- MINJUVI ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus intraveineux.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion peuvent survenir et ont été signalées plus souvent pendant la première perfusion (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être étroitement surveillés tout au long de la perfusion. Il convient de conseiller aux patients de contacter leurs professionnels de la santé s'ils présentent des signes et des symptômes de réactions liées à la perfusion notamment de la fièvre, des frissons, des éruptions cutanées ou des problèmes respiratoires dans les 24 heures suivant la perfusion. Une prémédication doit être administrée aux patients avant de commencer la perfusion du tafasitamab. En fonction de la gravité de la réaction liée à la perfusion, la perfusion du tafasitamab doit être interrompue ou arrêtée et une prise en charge médicale appropriée doit être débutée (voir rubrique 4.2).

Myélosuppression

Le traitement par tafasitamab peut provoquer une myélosuppression grave et/ou sévère, y compris une neutropénie, une thrombocytopénie et une anémie (voir rubrique 4.8). La numération de la formule sanguine complète doit être surveillée pendant le traitement et avant l'administration de chaque cycle de traitement. En fonction de la gravité de la réaction indésirable, la perfusion du tafasitamab doit être interrompue (voir Tableau 1). Consultez le RCP du lénalidomide pour les modifications posologiques.

Neutropénie

Une neutropénie, y compris une neutropénie fébrile, a été rapportée au cours du traitement par tafasitamab. L'administration de facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) doit être envisagée, en particulier chez les patients atteints de neutropénie de grade 3 ou 4. Tout symptôme ou signe de développement d'une infection doit être anticipé, évalué et traité.

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie a été rapportée au cours du traitement par tafasitamab. L'arrêt des médicaments concomitants pouvant augmenter le risque de saignement (par ex. antiagrégants plaquettaires, anticoagulants) doit être envisagé. Il convient de conseiller aux patients de signaler immédiatement tout signe ou symptôme d'ecchymose ou de saignement.

Infections

Des infections mortelles et graves, y compris des infections opportunistes sont survenues chez certains patients pendant le traitement par tafasitamab. Le tafasitamab ne doit être administré aux patients présentant une infection active que si l'infection est traitée de façon appropriée et bien contrôlée. Les patients ayant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques peuvent présenter un risque accru d'infection et doivent être surveillés de façon appropriée.

Il convient de conseiller aux patients de contacter leur professionnel de la santé s'ils développent de la fièvre ou d'autres signes d'infection potentielle, tels que des frissons, de la toux ou des douleurs à la miction.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée durant le traitement combiné avec le tafasitamab. Les patients doivent être surveillés afin de déceler l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP. Les symptômes de la LEMP ne sont pas spécifiques et peuvent varier selon la région du cerveau affectée. Ceux-ci comprennent une altération de l'état mental, perte de mémoire, troubles de la parole, déficits moteurs (hémiparésie ou monoparésie), ataxie des membres, ataxie locomotrice et symptômes visuels tels que hémianopsie et diplopie. En cas de suspicion de LEMP, l'administration du tafasitamab doit être immédiatement suspendue. L'orientation vers un neurologue doit être envisagée. Les mesures de diagnostic adaptées peuvent inclure une IRM, une recherche d'ADN du virus JC dans le liquide céphalorachidien et des examens neurologiques répétés. Si la LEMP est confirmée, l'administration du tafasitamab doit être définitivement arrêtée.

Syndrome de lyse tumorale

Les patients avec une forte charge tumorale et une tumeur à prolifération rapide peuvent présenter un risque accru de syndrome de lyse tumorale. Un syndrome de lyse tumorale pendant le traitement par tafasitamab a été observé chez des patients atteints de LDGCB. Des mesures appropriées/une prophylaxie doivent être prises avant le traitement par tafasitamab conformément aux recommandations locales. Les patients doivent être étroitement surveillés concernant le syndrome de lyse tumorale pendant le traitement par tafasitamab.

Immunisations

La sécurité de l'immunisation par des vaccins vivants après un traitement par tafasitamab n'a pas été étudiée et la vaccination avec des vaccins vivants n'est pas recommandée en concomitance avec un traitement par tafasitamab.

Excipients

Ce médicament contient 37,0 mg de sodium par 5 flacons (la dose pour un patient pesant 83 kg), soit 1,85 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Le traitement par tafasitamab en association avec le lénalidomide ne doit pas être instauré chez les patientes, sauf si une grossesse a été exclue. Veuillez également vous reporter au RCP du lénalidomide.

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace durant et pendant au moins 3 mois après le traitement par tafasitamab.

Grossesse

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été menée avec tafasitamab.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de tafasitamab chez la femme enceinte. Cependant, il est connu que les IgG traversent le placenta et tafasitamab pourrait provoquer une déplétion fœtale des lymphocytes B sur la base des propriétés pharmacologiques (voir rubrique 5.1). En cas d'exposition pendant la grossesse, les nouveau-nés doivent être surveillés pour déceler une déplétion à lymphocytes B et les vaccinations avec des vaccins à virus vivant doivent être reportées jusqu'à ce que la numération des lymphocytes B du nourrisson soit rétablie (voir rubrique 4.4).

Le tafasitamab n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Le lénalidomide peut être nocif pour l'embryon et le fœtus et il est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse avec le lénalidomide sont remplies.

Allaitement

L'excrétion du tafasitamab dans le lait maternel n'est pas connue. Cependant, il est connu que les IgG maternelles sont excrétées dans le lait maternel humain. Il n'existe pas de données sur l'utilisation du tafasitamab chez les femmes allaitantes et un risque pour les enfants allaités ne peut pas être exclu. Il est conseillé aux femmes de ne pas allaiter durant et pendant au moins 3 mois après la dernière dose de tafasitamab.

Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez l'animal afin d'évaluer les effets potentiels du tafasitamab sur la fertilité. Aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été observé dans une étude de toxicité à doses répétées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

MINJUVI n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, de la fatigue a été rapportée chez les patients ayant reçu du tafasitamab et il convient de tenir compte de cet effet lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : infections (73 %), neutropénie (51 %), asthénie (40 %), anémie (36 %), diarrhée (36 %), thrombocytopenie (31 %), toux (26 %), œdème périphérique (24 %), pyrexie (24 %), diminution de l'appétit (22 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient l'infection (26 %), y compris la pneumonie (7 %) et la neutropénie fébrile (6 %).

Un arrêt définitif de tafasitamab en raison d'un effet indésirable est survenu chez 15 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à l'arrêt définitif de tafasitamab étaient les infections et infestations (5 %), les troubles du système nerveux (2,5 %), et les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (2,5 %).

La fréquence de modification de la dose ou d'interruption en raison d'effets indésirables était de 65 %. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant une interruption du traitement par tafasitamab étaient les affections hématologiques et du système lymphatique (41 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques sont répertoriés par système organe-classe MedDRA et par fréquence. Les fréquences des effets indésirables sont basées sur l'étude pivot de phase 2 MOR208C203 (L-MIND) avec 81 patients. Les patients ont été exposés au tafasitamab pendant une durée médiane de 7,7 mois. Les fréquences des effets indésirables provenant d'essais cliniques sont basées sur la fréquence des événements indésirables toutes causes confondues, où une proportion des événements indésirables peut avoir d'autres causes que le médicament, tels que la maladie, d'autres médicaments ou des causes non apparentées.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 2 : Effets indésirables chez les patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire ayant reçu du tafasitamab dans le cadre de l'étude clinique MOR208C203 (L-MIND)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infections bactériennes, virales et fongiques ⁺ , y compris infections opportunistes d'issue fatale (par ex. aspergillose broncho-pulmonaire, bronchite, pneumonie et infection des voies urinaires)
	Fréquent	Sepsis (y compris septicémie neutropénique)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquent	Carcinome basocellulaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie fébrile ⁺ , neutropénie ⁺ , thrombocytopénie ⁺ , anémie, leucopénie ⁺
	Fréquent	Lymphopénie
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypogammaglobulinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hypokaliémie, diminution de l'appétit
	Fréquent	Hypocalcémie, hypomagnésémie
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête, paresthésie, dysgueusie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée, toux
	Fréquent	Exacerbation de la bronchopneumopathie obstructive chronique, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, constipation, vomissements, nausées, douleur abdominale
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hyperbilirubinémie, augmentation des transaminases (comprend l'élévation de l'ALAT et/ou de l'ASAT), augmentation de la gamma-glutamyltransférase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée (comprend différents types d'éruption cutanée, par ex. éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse, éruption érythémateuse)
	Fréquent	Prurit, alopecie, érythème, hyperhidrose
	Très fréquent	Dorsalgie, spasmes musculaires

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Arthralgie, douleurs dans les extrémités, faiblesse musculosquelettique
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Augmentation de la créatinine sanguine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie ⁺⁺ , œdème périphérique, pyrexie
	Fréquent	Inflammation des muqueuses
Investigations	Fréquent	Perte de poids, augmentation de la protéine C réactive
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Réactions liées à la perfusion

⁺De plus amples informations sur cet effet indésirable sont fournies dans le texte ci-dessous.

⁺⁺ L'asthénie comprend l'asthénie, la fatigue et le malaise.

Par rapport aux incidences sur le traitement en association avec le lénalidomide, les incidences des effets indésirables non hématologiques avec tafasitamab en monothérapie ont diminué d'au moins 10 % pour la perte de l'appétit, l'asthénie, l'hypokaliémie, la constipation, les nausées, les spasmes musculaires, la dyspnée et l'augmentation de la protéine C réactive.

Description de certains effets indésirables

Myélosuppression

Le traitement par tafasitamab peut provoquer une myélosuppression grave ou sévère, y compris une neutropénie, une thrombocytopénie et une anémie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Dans l'étude L-MIND, la myélosuppression (c.-à-d. neutropénie, neutropénie fébrile, thrombocytopénie, leucopénie, lymphopénie ou anémie) est survenue chez 65,4 % des patients traités par tafasitamab. La myélosuppression a été prise en charge par une réduction ou une interruption du lénalidomide, une interruption du tafasitamab et/ou l'administration de G-CSF (voir rubriques 4.2 et 4.4). La myélosuppression a entraîné une interruption du tafasitamab dans 41 % des cas et l'arrêt du tafasitamab dans 1,2 % des cas.

Neutropénie/neutropénie fébrile

L'incidence de la neutropénie était de 51 %. L'incidence de la neutropénie de grade 3 ou 4 était de 49 % et l'incidence de la neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 était de 12 %. La durée médiane de tout effet indésirable de type neutropénie était de 8 jours (intervalle 1 – 222 jours) ; le délai médian d'apparition de la première neutropénie était de 49 jours (intervalle 1 – 994 jours).

Thrombocytopénie

L'incidence de la thrombocytopénie était de 31 %. L'incidence de la thrombocytopénie de grade 3 ou 4 était de 17 %. La durée médiane de tout effet indésirable de type thrombocytopénie était de 11 jours (intervalle 1 – 470 jours) ; le délai médian d'apparition de la première thrombocytopénie était de 71 jours (intervalle 1 – 358 jours).

Anémie

L'incidence de l'anémie était de 36 %. L'incidence de l'anémie de grade 3 ou 4 était de 7 %. La durée médiane de tout effet indésirable de type anémie était de 15 jours (intervalle 1 – 535 jours) ; le délai médian d'apparition de la première anémie était de 49 jours (intervalle 1 – 1129 jours).

Lorsque les patients dans l'étude L-MIND passaient de la phase de traitement d'association de tafasitamab avec le lénalidomide à la phase de tafasitamab en monothérapie, les incidences d'événements hématologiques ont diminué d'au moins 20 % pour la neutropénie, la thrombocytopénie et l'anémie ; aucune incidence de neutropénie fébrile n'a été rapportée avec le tafasitamab en monothérapie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Infections

Dans l'étude L-MIND, des infections sont survenues chez 73 % des patients. L'incidence des infections de grade 3 ou 4 était de 28 %. Les infections de grade 3 ou plus les plus fréquemment signalées étaient la pneumonie (7 %), les infections des voies respiratoires (4,9 %), les infections des voies urinaires (4,9 %) et une septicémie (4,9 %). L'infection a été fatale chez < 1 % des patients (pneumonie) dans les 30 jours suivant le dernier traitement.

Le délai médian de première survenue d'infection de grade 3 ou 4 était 62,5 jours (4 – 1014 jours). La durée médiane de toute infection était de 11 jours (1 – 392 jours).

Des recommandations pour la prise en charge des infections sont fournies dans la rubrique 4.4.

Une infection a entraîné une interruption du traitement par tafasitamab dans 27 % des cas et l'arrêt du tafasitamab dans 4,9 % des cas.

Réactions liées à la perfusion

Dans l'étude L-MIND, des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 6 % des patients. Toutes les réactions liées à la perfusion étaient de grade 1 et ont été résolues le jour de leur survenue.

Quatre-vingts pour cent de ces réactions se sont produites pendant le cycle 1 ou 2. Les symptômes comprenaient des frissons, des bouffées de chaleur, une dyspnée et une hypertension (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Immunogénicité

Chez 245 patients traités par tafasitamab, aucun anticorps anti-tafasitamab apparu au cours du traitement ou stimulé par le traitement n'a été observé. Des anticorps anti-tafasitamab pré-existants ont été détectés chez 17 patients sur 245 (6,9 %) sans impact sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité du tafasitamab.

Populations particulières

Personnes âgées

Parmi les 81 patients traités dans l'étude L-MIND, 56 (69 %) étaient âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés de plus de 65 ans avaient une incidence numériquement supérieure d'événements indésirables graves survenus au cours du traitement (EILT) (55 %) que les patients dont l'âge est ≤ 65 ans (44 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Dans le cas d'un surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour des signes ou des symptômes d'effets indésirables et des soins de support doivent être administrés, le cas échéant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, Code ATC : L01FX12.

Mécanisme d'action

Le tafasitamab est un anticorps monoclonal avec fragment Fc amélioré, qui cible l'antigène CD19 exprimé à la surface des lymphocytes pré-B et B matures.

Lors de la liaison au CD19, le tafasitamab provoque la lyse des cellules B par :

- l'engagement de cellules immunitaires effectrices telles que les cellules tueuses naturelles, les cellules T $\gamma\delta$ et les phagocytes
- l'induction directe de la mort cellulaire (apoptose)

La modification du fragment Fc entraîne une augmentation de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et de la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire, le tafasitamab a entraîné une réduction de la numération des lymphocytes B dans le sang périphérique. La réduction par rapport au taux de lymphocytes B de base a atteint 97 % après huit jours de traitement dans l'étude L-MIND. La réduction maximale des lymphocytes B à environ 100 % (médiane) a été atteinte dans les 16 semaines de traitement.

Bien que la déplétion des lymphocytes B dans le sang périphérique soit un effet pharmacodynamique mesurable, elle n'est pas directement corrélée à la déplétion des lymphocytes B dans les organes solides ou dans les dépôts malins.

Efficacité clinique

Le tafasitamab associé au lénalidomide, suivi d'une monothérapie par tafasitamab a été étudié dans l'étude L-MIND, une étude multicentrique en ouvert à bras unique. Cette étude a été menée chez des patients adultes atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire après 1 à 3 traitements systémiques antérieurs du LDGCB, qui au moment de l'essai n'étaient pas candidats pour la chimiothérapie à haute dose suivie par une autogreffe de CSH ou qui avaient refusé une autogreffe de CSH. L'un des traitements systémiques antérieurs devaient inclure un traitement ciblant le CD20. L'étude excluait les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (bilirubine sérique totale > 3 mg/dl) et les patients insuffisants rénaux (CrCL < 60 ml/min), ainsi que les patients présentant des antécédents ou preuve de maladie cardiovasculaire, maladie du SNC et/ou toute autre maladie systémique cliniquement significative. Les patients ayant des antécédents connus de LDGCB « double/triple-hit » étaient également exclus de l'entrée dans l'étude.

Pour les trois premiers cycles, les patients ont reçu 12 mg/kg de tafasitamab par perfusion les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours, plus une dose de charge le jour 4 du cycle 1. Par la suite, le tafasitamab a été administré les jours 1 et 15 de chaque cycle jusqu'à la progression de la maladie. Une prémédication, notamment des antipyrétiques, des antihistaminiques H1 et H2 et des glucocorticostéroïdes, a été administrée 30 à 120 minutes avant les trois premières perfusions de tafasitamab.

Les patients s'auto-administraient 25 mg de lénalidomide par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours, pendant au maximum 12 cycles.

Un total de 81 patients a été inclus dans l'étude L-MIND. L'âge médian était de 72 ans (intervalle de 41 à 86 ans), 89 % des patients étaient caucasiens et 54 % étaient des hommes. Parmi les 81 patients, 74 (91,4 %) avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1 et 7 (8,6 %) avaient un score ECOG de 2. Le nombre médian de traitements antérieurs était de deux (intervalle : 1 à 4), avec 40 patients (49,4 %) ayant reçu une thérapie antérieure et 35 patients (43,2 %) ayant reçu 2 lignes antérieures de traitement. Cinq patients (6,2 %) avaient eu 3 lignes antérieures de traitement et 1 patient (1,2 %) avait eu 4 lignes antérieures de traitement. Tous les patients avaient reçu un traitement anti-CD20 antérieur. Huit patients présentaient un diagnostic de LDGCB transformé à partir d'un lymphome de bas grade. Quinze patients (18,5 %) avaient une maladie réfractaire primaire, 36 (44,4 %) ont été réfractaires à leur dernier traitement antérieur, et 34 (42,0 %) ont été réfractaires au rituximab. Neuf patients (11,1 %) avaient reçu antérieurement une autogreffe de CSH. Les principales raisons pour lesquelles les patients n'étaient pas candidats pour une autogreffe comprenaient l'âge (45,7 %), le caractère réfractaire de la maladie à une chimiothérapie de sauvetage (23,5 %), des comorbidités (13,6 %) et le refus de la chimiothérapie à haute dose/autogreffe (16,0 %).

Un patient a reçu du tafasitamab, mais pas du lénalidomide. Les 80 autres patients ont reçu au moins une dose de tafasitamab et de lénalidomide. Tous les patients inclus dans l'étude L-MIND présentaient un diagnostic de LDGCB établi par un examen anatomopathologique local. Toutefois, chez 10 patients, l'examen anatomopathologique central n'a pas permis de confirmer la présence d'un LDGCB. La durée médiane d'exposition au traitement était de 9,2 mois (intervalle : 0,23 à 54,67 mois). Trente-deux (39,5 %) patients ont terminé 12 cycles de tafasitamab. Trente (37,0 %) patients ont terminé 12 cycles de lénalidomide.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le meilleur taux de réponse objective (TRO), défini comme la proportion de répondeurs complets et partiels, évalué par un comité d'examen indépendant (CEI). Les autres critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient la durée de réponse (DdR), la survie sans progression de la maladie (SSP) et la survie globale (SG). Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire dans l'étude MOR208C203 (L-MIND)

Paramètre d'efficacité	Tafasitamab + lénalidomide (N = 81 [ITT]*)	
	Données du 30-NOV-2019 (analyse à 24 mois)	Données du 30-OCT-2020 (analyse à 35 mois)
Critère d'évaluation principal		
Meilleur taux de réponse objective (selon le CEI)		
Taux global de réponse, n (%) (IC à 95 %)	46 (56,8) [45,3 ; 67,8]	46 (56,8) [45,3 ; 67,8]
Taux de réponse complète, n (%) (IC à 95 %)	32 (39,5) [28,8 ; 51,0]	32 (39,5) [28,8 ; 51,0]
Taux de réponse partielle, n (%) (IC à 95 %)	14 (17,3) [9,8 ; 27,3]	14 (17,3) [9,8 ; 27,3]
Critère d'évaluation secondaire		
Durée de réponse (réponses complète + partielle)^a		
Médiane, mois (IC à 95 %)	34,6 [26,1 ; NA]	43,9 [26,1 ; NA]

ITT = intention de traiter ; NA = non atteint

*Un patient a reçu du tafasitamab uniquement

IC : intervalle de confiance exact binomial utilisant la méthode de Clopper Pearson

^aEstimations de Kaplan-Meier

La survie globale (SG) était un critère d'évaluation secondaire dans l'étude. Après une durée de suivi médiane de 42,7 mois (IC à 95 % : 38,0 ; 47,2), la SG médiane était de 31,6 mois (IC à 95 % : 18,3 ; non atteinte).

Parmi les huit patients qui avaient un LDGCB transformé provenant d'un lymphome indolent antérieur, sept patients ont présenté une réponse objective (trois patients une RC, quatre patients une RP) et un patient a présenté une maladie stable, comme meilleure réponse au traitement par tafasitamab + lénalidomide.

Personnes âgées

Dans la population ITT, 36 patients sur 81 étaient âgés de ≤ 70 ans et 45 patients sur 81 étaient âgés de > 70 ans. Aucune différence globale quant à l'efficacité n'a été observée pour les patients âgés de ≤ 70 ans versus les patients âgés de > 70 ans.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec MINJUVI dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le lymphome diffus à grandes cellules B (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption, la distribution, la biotransformation et l'élimination ont été documentées sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population.

Absorption

Sur la base d'une analyse du tafasitamab en association avec le lénalidomide, les concentrations sériques minimales moyennes de tafasitamab (\pm écart-type) étaient de 179 (\pm 53) $\mu\text{g/ml}$ pendant les administrations intraveineuses hebdomadaires (plus une dose supplémentaire le jour 4 du cycle 1) de 12 mg/kg. Pendant l'administration tous les 14 jours à partir du Cycle 4, les concentrations sériques minimales moyennes étaient de 153 (\pm 68) $\mu\text{g/ml}$. Les concentrations sériques maximales globales de tafasitamab étaient de 483 (\pm 109) $\mu\text{g/ml}$.

Distribution

Le volume de distribution total de tafasitamab était de 9,3 L.

Biotransformation

La voie exacte par laquelle le tafasitamab est métabolisé n'a pas été caractérisée. En tant qu'anticorps monoclonal de type IgG humaine, le tafasitamab devrait être dégradé en petits peptides et acides aminés par des voies cataboliques similaires à celles des IgG endogènes.

Élimination

La clairance du tafasitamab était de 0,41 L/jour et la demi-vie d'élimination terminale était de 16,9 jours. À la suite d'observations à long terme, il a été déterminé que la clairance du tafasitamab diminuait au fil du temps jusque 0,19 L/jour après deux ans.

Populations particulières

L'âge, le poids corporel, le sexe, la taille de la tumeur, le type de maladie, la numération des lymphocytes B ou la numération absolue des lymphocytes, les anticorps anti-médicament, les taux de lactate déshydrogénase et d'albumine sérique n'ont eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du tafasitamab. L'influence de la race et l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de tafasitamab est inconnue.

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale n'a pas été formellement testé dans des essais cliniques dédiés ; cependant, aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du tafasitamab n'a été observée en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine (CrCL) \geq 30 et $<$ 90 ml/min estimée par la formule de Cockcroft et Gault). L'effet d'une insuffisance rénale grave à insuffisance rénale de stade terminal (CrCL $<$ 30 ml/min) est inconnu.

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique n'a pas été formellement testé dans des essais cliniques dédiés ; toutefois, aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du tafasitamab n'a été observée en cas d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT) $>$ LSN, ou bilirubine totale est 1 à 1,5 fois la LSN et toute ASAT). L'effet de l'insuffisance hépatique modérée à grave (bilirubine totale $>$ 1,5 fois la LSN et toute ASAT) est inconnu.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

Études de toxicologie à doses répétées

Le tafasitamab s'est révélé hautement spécifique de l'antigène CD19 sur les lymphocytes B. Des études de toxicité suivant l'administration intraveineuse à des singes cynomolgus n'ont montré aucun autre effet que la déplétion pharmacologique attendue des lymphocytes B dans le sang périphérique et les tissus lymphoïdes. Ces changements se sont inversés après l'arrêt du traitement.

Mutagénicité et carcinogénicité

Le tafasitamab étant un anticorps monoclonal, aucune étude de génotoxicité ou cancérogénicité n'a été réalisée, ces analyses n'étant pas pertinentes pour cette molécule dans l'indication proposée.

Toxicité pour la reproduction

Des études de toxicité sur la reproduction et le développement ainsi que des études spécifiques pour évaluer les effets sur la fertilité n'ont pas été menées avec le tafasitamab. Cependant, aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs chez les mâles et les femelles, et aucun effet sur la durée du cycle menstruel chez les femelles n'ont été observés dans une étude de toxicité à doses répétées menée pendant 13 semaines chez le singe cynomolgus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium dihydraté
Acide citrique monohydraté
Tréhalose dihydraté
Polysorbate 20

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Aucune incompatibilité n'a été observée avec le matériel de perfusion standard.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

5 ans

Solution reconstituée (avant la dilution)

La stabilité physico-chimique lors de l'utilisation a été démontrée pendant 30 jours au maximum entre 2 °C et 8 °C ou pendant 24 heures au maximum à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser les 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. Ne pas congeler ou secouer.

Solution diluée (pour perfusion)

La stabilité physico-chimique lors de l'utilisation a été démontrée pendant 14 jours au maximum entre 2 °C et 8 °C, suivi d'un maximum de 24 heures à une température maximale de 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser les 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. Ne pas congeler ou secouer.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent de type I avec un bouchon en caoutchouc en butyle, un joint en aluminium et une capsule amovible en plastique, contenant 200 mg de tafasitamab. Boîte d'un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

MINJUVI est conditionné en flacons stériles, à usage unique, sans conservateur.

MINJUVI doit être reconstitué et dilué avant la perfusion intraveineuse.

Utiliser une technique aseptique appropriée pour la reconstitution et la dilution.

Instructions pour la reconstitution

- Déterminer la dose de tafasitamab en fonction du poids du patient en multipliant 12 mg par le poids du patient (kg). Calculer ensuite le nombre de flacons de tafasitamab nécessaires (chaque flacon contient 200 mg tafasitamab) (voir rubrique 4.2).
- En utilisant une seringue stérile, ajouter doucement 5,0 ml d'eau stérile pour préparation injectable dans chaque flacon de MINJUVI. Diriger le jet vers les parois de chaque flacon et non directement sur la poudre lyophilisée.
- Mélanger délicatement le(s) flacon(s) reconstitué(s) pour faciliter la dissolution de la poudre lyophilisée. Ne pas secouer ou agiter vigoureusement. Ne pas prélever le contenu tant que toutes les matières solides n'ont pas été complètement dissoutes. La poudre lyophilisée doit se dissoudre en 5 minutes.
- La solution reconstituée doit se présenter sous forme d'une solution incolore à légèrement jaune. Avant de poursuivre, s'assurer qu'il n'y a pas de particules ni de décoloration à l'inspection visuelle. Si la solution est trouble, décolorée ou contient des particules visibles, jeter le(s) flacon(s).

Instructions pour la dilution

- Une poche de perfusion contenant 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doit être utilisée.
- Calculer le volume total nécessaire de solution reconstituée de tafasitamab à 40 mg/ml. Prélever le même volume de la poche de perfusion et jeter le volume prélevé.
- Prélever le volume total calculé (ml) de la solution reconstituée de tafasitamab du ou des flacon(s) et l'ajouter lentement à la poche de perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Jeter toute portion inutilisée de tafasitamab restant dans le flacon.
- La concentration finale de la solution diluée doit se situer entre 2 mg/ml et 8 mg/ml de tafasitamab.
- Mélanger délicatement la poche intraveineuse en retournant délicatement la poche. Ne pas agiter.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1570/001

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

Date de première autorisation : 26 août 2021

Date de dernier renouvellement : 17 juillet 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Str. 65
88397 Biberach a.d.R.
Allemagne

Incyte Biosciences Technical Operations S.a.r.l.
Avenue Des Sciences 12,
Yverdon Les Bains, 1400,
Suisse

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

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

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

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

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

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

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la tolérance du tafasitamab associé au lénalidomide dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B chez des patients non éligibles à une autogreffe de CSH, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra réaliser une étude à bras unique sur le tafasitamab associé au lénalidomide dans l'indication approuvée, conformément à un protocole agréé, et en soumettre les résultats.	Décembre 2026
Afin de fournir une nouvelle confirmation du profil de sécurité du tafasitamab associé au lénalidomide, le demandeur devra soumettre les résultats d'une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, comparant le tafasitamab associé au lénalidomide en plus de R-CHOP par rapport à R-CHOP chez des patients naïfs de traitement à risque intermédiaire-élevé et à risque élevé avec un diagnostic récent de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB).	Décembre 2025
Afin de confirmer la tolérance à long terme du tafasitamab, le demandeur devra soumettre les résultats d'une étude de phase 2/3, randomisée et multicentrique, comparant le tafasitamab associé à la bendamustine par rapport au rituximab associé à la bendamustine chez des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire (LDGCB R/R) et non éligibles à une chimiothérapie à haute dose (CTHD) et à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).	Mars 2025

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MINJUVI 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
tafasitamab

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

Un flacon de poudre contient 200 mg de tafasitamab.
Après reconstitution, chaque ml de solution contient 40 mg de tafasitamab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté, tréhalose dihydraté et polysorbate 20.
Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Par voie intraveineuse après reconstitution et dilution

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

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

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1570/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

MINJUVI 200 mg poudre pour solution à diluer
tafasitamab
Par voie IV après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

MINJUVI 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion tafasitamab

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

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que MINJUVI et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que MINJUVI

MINJUVI contient la substance active tafasitamab. Il s'agit d'un type de protéine appelé anticorps monoclonal conçu pour tuer les cellules cancéreuses. Cette protéine agit en se fixant à une cible spécifique à la surface d'un type de globules blancs appelés cellules B ou lymphocytes B. Lorsque le tafasitamab se fixe à la surface de ces cellules, les cellules meurent.

Dans quel cas MINJUVI est-il utilisé ?

MINJUVI est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un cancer des cellules B, appelé lymphome diffus à grandes cellules B. Il est utilisé lorsque le cancer a récidivé après un traitement précédent, ou n'y a pas répondu, et si les patients ne peuvent pas être traités par une greffe autologue de cellules souches.

Avec quels autres médicaments MINJUVI est-il administré ?

MINJUVI est utilisé avec un autre médicament anticancéreux, le lénalidomide, au début du traitement, après quoi seul le traitement par MINJUVI est poursuivi.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre MINJUVI ?

N'utilisez jamais MINJUVI

- si vous êtes allergique au tafasitamab ou à l'un des autres composants dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre MINJUVI si vous avez une infection ou des antécédents d'infections récurrentes.

Vous remarquerez peut-être les éléments suivants pendant le traitement par MINJUVI :

- **Réactions liées à la perfusion**
Les réactions liées à la perfusion peuvent survenir le plus souvent pendant la première perfusion. Votre médecin vous surveillera pour détecter les réactions liées à la perfusion au cours de votre perfusion de MINJUVI. Informez immédiatement votre médecin si vous avez des réactions, telles que de la fièvre, des frissons, des bouffées de chaleur, une éruption cutanée ou des difficultés respiratoires dans les 24 heures suivant la perfusion.
Votre médecin vous administrera un traitement avant chaque perfusion pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion. Si vous ne présentez pas de réactions, votre médecin pourra décider que vous n'avez pas besoin de ces médicaments pour les perfusions ultérieures.
- **Réduction du nombre de cellules sanguines**
Le traitement par MINJUVI peut réduire considérablement le nombre de certains types de cellules sanguines dans votre corps, tels que les globules blancs appelés neutrophiles, les plaquettes et les globules rouges. Informez immédiatement votre médecin si vous avez de la fièvre à 38 °C ou plus, ou tout signe d'ecchymose ou de saignement, car ceux-ci peuvent être les signes d'une telle diminution.
Votre médecin vérifiera votre numération globulaire pendant le traitement et avant de commencer chaque cycle de traitement.
- **Infections**
Des infections graves, y compris les infections pouvant entraîner la mort, peuvent survenir pendant et après le traitement par MINJUVI. Informez votre médecin si vous constatez des signes d'infection, tels que de la fièvre à 38 °C ou plus, des frissons, une toux ou des douleurs à la miction.
- **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**
La LEMP est une infection du cerveau très rare et potentiellement mortelle. Consultez votre médecin immédiatement si vous remarquez des symptômes tels que des pertes de mémoire, des difficultés à parler, des difficultés à marcher, des problèmes de vue ou un engourdissement ou une faiblesse au niveau du visage, des bras ou des jambes.
Si vous avez eu ces symptômes avant ou pendant le traitement par MINJUVI, ou si vous remarquez des changements, informez-en immédiatement votre médecin car il peut s'agir des signes de la LEMP.
- **Syndrome de lyse tumorale**
Certaines personnes peuvent avoir des taux anormalement élevés de certaines substances (tels que le potassium et l'acide urique) dans leur sang à cause de la dégradation rapide des cellules cancéreuses au cours du traitement. Cela s'appelle le syndrome de lyse tumorale (SLT).
Informez votre médecin si vous présentez des symptômes tels que des nausées, des vomissements, un manque d'appétit ou de la fatigue, des urines foncées, une réduction de la quantité d'urine ou des douleurs latérales ou dorsales, des crampes musculaires, des engourdissements, ou des palpitations cardiaques. Votre médecin pourra vous donner un traitement avant chaque perfusion pour réduire le risque de syndrome de lyse tumorale et effectuera des analyses de sang pour vérifier la présence du syndrome de lyse tumorale chez vous.

Si vous remarquez l'un de ces problèmes, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Enfants et adolescents

MINJUVI n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car il n'existe aucune information concernant son utilisation dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et MINJUVI

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

L'utilisation de vaccins vivants pendant le traitement par tafasitamab n'est pas recommandée.

Grossesse et allaitement

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

- **Contraception**

Il est recommandé que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement par MINJUVI et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

- **Grossesse**

Ne pas utiliser MINJUVI pendant la grossesse et si vous êtes en âge de procréer et vous n'utilisez pas de contraception. Une grossesse doit être exclue avant le traitement. Informez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez être enceinte pendant le traitement avec MINJUVI.

MINJUVI est administré avec le lénalidomide pendant 12 cycles au maximum. **Le lénalidomide peut être nocif pour le bébé à naître et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer**, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse en cas de traitement par le lénalidomide sont remplies. Votre médecin vous fournira de plus amples informations et des recommandations.

- **Allaitement**

Ne pas allaiter pendant le traitement par MINJUVI et pendant au moins 3 mois après la dernière dose. L'excrétion du tafasitamab dans le lait maternel n'est pas connue.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

MINJUVI n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, de la fatigue a été rapportée chez les patients ayant reçu du tafasitamab et il convient de tenir compte de cet effet lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

MINJUVI contient du sodium

Ce médicament contient 37,0 mg de sodium (composant principal du sel de table/de cuisine) dans chaque dose de 5 flacons (la dose pour un patient pesant 83 kg). Cela équivaut à 1,85 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé en sodium pour un adulte.

3. Comment prendre MINJUVI ?

Un médecin expérimenté dans le traitement du cancer supervisera votre traitement. MINJUVI sera administré dans l'une de vos veines par perfusion (goutte à goutte). Pendant et après la perfusion, vous serez régulièrement contrôlé(e) concernant les effets secondaires liés à la perfusion. MINJUVI vous sera administré en cycles de 28 jours. La dose que vous recevez est basée sur votre poids et sera déterminée par votre médecin.

La dose recommandée est de 12 mg de tafasitamab par kilogramme de poids corporel. Elle est administrée sous forme d'une perfusion dans une veine selon le calendrier suivant :

- Cycle 1 : perfusion les jours 1, 4, 8, 15 et 22 du cycle.
- Cycles 2 et 3 : perfusion les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle.
- Cycle 4 et suivants : perfusion les jours 1 et 15 de chaque cycle.

En outre, votre médecin vous prescrira la prise de gélules de lénalidomide pendant un maximum de douze cycles. La dose de départ recommandée est de 25 mg de lénalidomide par voie orale une fois par jour pendant les jours 1 à 21 de chaque cycle.

Le médecin ajuste la dose initiale et les doses ultérieures si nécessaire.

Le traitement par le lénalidomide doit être arrêté après un maximum de douze cycles de traitement combiné. Les cycles de traitement par MINJUVI seul sont ensuite poursuivis jusqu'à ce que la maladie s'aggrave ou que vous développiez des effets secondaires inacceptables.

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

Étant donné que le médicament est administré à l'hôpital sous la supervision d'un médecin, ceci est peu probable. Informez votre médecin si vous pensez avoir pris trop de MINJUVI.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez votre médecin ou infirmier/ère immédiatement si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants – vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence. Ceux-ci peuvent être de nouveaux symptômes ou un changement dans vos symptômes actuels.

- infections graves, symptômes possibles : fièvre, frissons, mal de gorge, toux, essoufflement, nausées, vomissements, diarrhée. Cela pourrait être particulièrement important si vous avez été informé(e) que vous avez un faible taux de globules blancs appelés neutrophiles.
- pneumonie (infection pulmonaire)
- septicémie (infection dans la circulation sanguine)

Autres effets indésirables

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants : **Très fréquents** (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- réduction du nombre de cellules sanguines
 - globules blancs, surtout d'un type appelés neutrophiles ; symptômes possibles : fièvre à 38 °C ou plus, ou tout symptôme d'infection
 - plaquettes ; symptômes possibles : ecchymoses ou saignements inhabituels sans blessure ou sur une blessure mineure
 - globules rouges ; symptômes possibles : pâleur de la peau ou des lèvres, fatigue, essoufflement
- infections bactérienne, virale ou fongique, telles que des infections des voies respiratoires, bronchite, inflammation pulmonaire, infections des voies urinaires
- éruption cutanée
- faible taux de potassium dans le sang lors des analyses
- crampes musculaires
- douleurs dorsales
- gonflement des bras et/ou des jambes dû à l'accumulation de liquide
- faiblesse, fatigue, sensation de malaise général
- fièvre
- diarrhée
- constipation
- douleur abdominale
- nausées
- vomissements
- toux
- essoufflement
- diminution de l'appétit

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- aggravation des difficultés respiratoires causée par un rétrécissement des voies respiratoires pulmonaires appelée bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- maux de tête
- sensation anormale au niveau de la peau, tels que picotements, fourmillements, engourdissement
- démangeaisons
- rougeur de la peau
- réactions liées à la perfusion
Ces réactions peuvent survenir au cours de la perfusion de MINJUVI ou dans les 24 heures suivant la perfusion. Les symptômes possibles sont fièvre, frissons, bouffées de chaleur ou difficultés respiratoires.
- altération du goût
- perte de cheveux
- transpiration anormale
- douleur dans les bras et les jambes.
- douleur musculaire et articulaire
- perte de poids
- congestion nasale
- inflammation des membranes revêtant les organes tels que la bouche
- manque de certains globules blancs appelés lymphocytes dans les analyses de sang
- un trouble du système immunitaire appelé hypogammaglobulinémie
- dans les analyses de sang, faible taux plasmatique de
 - calcium
 - magnésium
- dans les analyses de sang, augmentation du taux sanguin de
 - protéine C réactive, ce qui pourrait être le résultat d'une inflammation ou d'une infection
 - créatinine, un produit de dégradation de tissu musculaire
 - enzymes hépatiques : gamma-glutamyltransférase, transaminases
 - bilirubine, une substance jaune de la décomposition du pigment du sang
- un cancer de la peau appelé carcinome basocellulaire

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver MINJUVI ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient MINJUVI

- La substance active est le tafasitamab. Un flacon contient 200 mg de tafasitamab. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 40 mg de tafasitamab.
- Les autres composants sont le citrate de sodium dihydraté, l'acide citrique monohydraté, le tréhalose dihydraté, le polysorbate 20 (voir rubrique 2 « MINJUVI contient du sodium »).

Comment se présente MINJUVI et contenu de l'emballage extérieur

MINJUVI est une poudre pour solution à diluer pour perfusion. Il s'agit d'une poudre lyophilisée blanche à légèrement jaunâtre dans un flacon en verre transparent avec un bouchon en caoutchouc, un opercule en aluminium et une capsule à soulever en plastique.

Chaque emballage contient 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées.

L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

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

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

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

MINJUVI est fourni dans des flacons stériles, à usage unique, sans conservateur.

MINJUVI doit être reconstitué et dilué avant perfusion intraveineuse.

Une technique aseptique appropriée doit être utilisée pour la reconstitution et la dilution.

Instructions pour la reconstitution

- Déterminer la dose de tafasitamab en fonction du poids du patient en multipliant 12 mg par le poids du patient (kg). Calculer ensuite le nombre de flacons de tafasitamab nécessaires (chaque flacon contient 200 mg de tafasitamab).
- En utilisant une seringue stérile, ajouter doucement 5,0 ml d'eau stérile pour préparation injectable dans chaque flacon de MINJUVI. Diriger le jet vers les parois de chaque flacon et non directement sur la poudre lyophilisée.
- Mélanger délicatement le(s) flacon(s) reconstitué(s) pour faciliter la dissolution de la poudre lyophilisée. Ne pas secouer ou agiter vigoureusement. Ne pas prélever le contenu tant que toutes les matières solides n'ont pas été complètement dissoutes. La poudre lyophilisée doit se dissoudre en 5 minutes.

- La solution reconstituée doit être une solution incolore à légèrement jaune. Avant de poursuivre, s'assurer qu'il n'y a pas de particules ni de décoloration à l'inspection visuelle. Si la solution est trouble, décolorée ou contient des particules visibles, jeter le(s) flacon(s).

Instructions pour la dilution

- Une poche de perfusion contenant 250 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doit être utilisée.
- Calculer le volume total nécessaire de solution reconstituée de tafasitamab à 40 mg/ml. Prélever le même volume de solution de chlorure de sodium de la poche de perfusion et jeter le volume prélevé.
- Prélever le volume total calculé (ml) de la solution reconstituée de tafasitamab du ou des flacon(s) et l'ajouter lentement à la poche de perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Jeter toute portion inutilisée de tafasitamab restant dans le flacon.
- La concentration finale de la solution diluée doit se situer entre 2 mg/ml et 8 mg/ml de tafasitamab.
- Mélanger délicatement la poche intraveineuse en retournant délicatement la poche. Ne pas agiter.

Mode d'administration

- Pour la première perfusion du cycle 1, le débit de perfusion intraveineuse doit être de 70 ml/h pendant les 30 premières minutes. Ensuite, le débit doit être augmenté pour terminer la première perfusion en une période de 2,5 heures.
- Toutes les perfusions ultérieures doivent être administrées en 1,5 à 2 heures.
- Ne pas administrer de façon concomitante d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- Ne pas administrer en injection rapide ou en bolus intraveineux

Solution reconstituée (avant la dilution)

La stabilité physico-chimique lors de l'utilisation a été démontrée pendant 30 jours au maximum entre 2 °C et 8 °C ou pendant 24 heures au maximum à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser les 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. Ne pas congeler ou secouer.

Solution diluée (pour perfusion)

La stabilité physico-chimique lors de l'utilisation a été démontrée pendant 14 jours au maximum entre 2 °C et 8 °C, suivi d'un maximum de 24 heures à une température maximale de 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas normalement dépasser les 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. Ne pas congeler ou secouer.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.