

Summarized Information_English

| | |
|--|--|
| Product Name | Tafasitamab 200mg powder for concentrate for solution for infusion Lenalidomide 25mg capsules |
| Active substance | Tafasitamab Lenalidomide |
| Indication and conditions of use | <p>Tafasitamab in combination with lenalidomide followed by tafasitamab monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT)</p> <p>Tafasitamab:</p> <p>Tafasitamab will be administered at a dose of 12 mg/kg as an intravenous infusion according to the following dosing schedule:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cycle length: 28 days. • Cycle 1: Administer Tafasitamab infusion on Day 1, 4, 8, 15 and 22. • Cycles 2 - 3: Administer Tafasitamab infusion on Day 1, 8, 15 and 22 of each cycle. • Cycle 4 until disease progression: Administer Tafasitamab infusion on Days 1 and 15 of each cycle. <p>Lenalidomide (LEN):</p> <p>Patients will self-administer oral LEN with a starting dose of 25 mg daily on Days 1–21 of each cycle. Treatment with LEN may be modified in a de-escalating fashion or discontinued based upon clinical and laboratory findings. LEN can be given for up to 12 cycles in total. LEN will be supplied by Viatrix Inc. in form of approved local commercial pack in this medical need program. Prescription and use of LEN in this program will be under the full responsibility of treating physician.</p> |
| Conditions, delays and further rules for participation of patients | <p>Conditions for Entry into the Medical need program:</p> <p>Inclusion Criteria</p> <p><i>Diagnosis/Program Population</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The patient is not eligible for a clinical trial running with Tafasitamab/Lenalidomide and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. 2. The patient is not eligible for treatment or cannot be treated satisfactorily with alternative therapy commercially available and reimbursed in Belgium for the concerned condition, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. 3. Written Informed Consent 4. Age ≥18 years 5. Histologically-confirmed diagnosis of DLBCL, including transformed from an earlier diagnosis of indolent lymphoma |

| | |
|--|--|
| | <p>6. Patients must have relapsed and/or refractory DLBCL, after at least 1 prior anti-CD20 containing regimen.</p> <p>7. Patient with a serious, life threatening illness in which conventional therapies (incl. ASCT) have failed, are unsuitable and/or are unavailable and participation in ongoing relevant clinical trials is not feasible.</p> <p>8. ECOG 0-2</p> <p><i>Laboratory Values</i></p> <p>9. Patients must meet the following laboratory criteria at screening:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/L$ b. Platelet count $\geq 75 \times 10^9/L$ c. Alanine transaminase, aspartate aminotransferase and alkaline phosphatase $\leq 3 \times$ ULN or $< 5 \times$ ULN in cases of liver involvement d. Serum creatinine clearance ≥ 60 mL/minute*, <p><i>General Provisions</i></p> <p>10. For a female of childbearing potential (FCBP), a negative pregnancy test must be confirmed before enrolment. A FCBP must commit to take two different effective contraceptive precautions without interruption during the program and for 3 months after the last dose of tafasitamab. Treating physician will advise FCBP on how long she needs to follow pregnancy prevention measures depending on the precise medication that she received. Contraception is required when receiving tafasitamab because it is not known if tafasitamab could cause harm to an unborn child. Recommendations for the use of lenalidomide according to RMP (Risk Management Plan) should be followed. In any case, adequate contraception should be discussed between FCBP and treating physician. For patient who is FCBP, she needs to use two different highly effective methods of birth control: one with at least 99% certainty and one additional effective (barrier) method.</p> <p>The following methods that can achieve a failure rate of less than 1% per year when used consistently and correctly are considered as highly effective birth control methods:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combined (estrogen and progestogen containing) hormonal contraception associated with inhibition of ovulation (a) <ul style="list-style-type: none"> o Oral o Intravaginal |
|--|--|

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> o Transdermal (through skin) • Progestogen-only hormonal contraception associated with inhibition of ovulation o Oral o Injectable o Implantable (b) o Intrauterine device (inside the uterus) (b) o Intrauterine hormone-releasing system (b) o Bilateral tubal occlusion (procedure for female sterilization) (b) o Vasectomized partner (surgical procedure for male sterilization)(c) o Refraining from sexual intercourse (d) <p>Acceptable birth control methods that result in a failure rate of more than 1% per year include:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Progestogen-only oral hormonal contraception, where inhibition of ovulation is not the primary mode of action o Male or female condom with or without spermicide (e) o Cap, diaphragm, or sponge with spermicide (e) o Tubal ligation (female sterilization) <p>a Hormonal contraception may be susceptible to interaction with the program medicinal product, which may reduce the efficacy of the contraception method.</p> <p>b Contraception methods that in the context of this guidance are considered to have low user dependency.</p> <p>c Vasectomized partner is a highly effective method of avoiding pregnancy provided that partner is the sole sexual partner of the program participant who is a woman of childbearing potential and that the vasectomized partner has received medical assessment of the surgical success.</p> <p>d In the context of this guidance, sexual abstinence is considered a highly effective method only if defined as refraining from heterosexual intercourse during the entire period of risk associated with the program treatments. The reliability of sexual abstinence needs to be evaluated in relation to the duration of the program and the preferred and usual lifestyle of the participant.</p> <p>e A combination of male condom with either cap, diaphragm, or sponge with spermicide (double barrier methods) are also considered acceptable, but not highly effective, birth control methods.</p> <p>Source: Clinical Trial Facilitation Group 2014.</p> <p>Due to the increased risk of venous thromboembolism, combined oral contraceptive pills are not recommended when lenalidomide is administered.</p> <p>Contraception should already start at least 4 weeks before</p> |
|--|--|

| | |
|--|--|
| | <p>starting lenalidomide therapy. During treatment with lenalidomide a medically supervised pregnancy test should be repeated at least every 4 weeks, including at least 4 weeks after the end of treatment even in case of sexual abstinence, except in the case of confirmed tubal sterilization.</p> <p>Patient will also be reminded on the necessary pregnancy prevention methods each time lenalidomide is dispensed to her by treating physician. Treating physician will give her the lenalidomide Medication Guide summarizing lenalidomide</p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| | <p>safety information. It is known that lenalidomide may cause harm to an unborn child and that it passes into human semen. Recommendations for the use of lenalidomide according to RMP (Risk Management Plan) should be followed.</p> <p>The prescription and the delivery of lenalidomide Mylan is subject to additional risk minimization measures (RMA), including a Pregnancy Prevention Program (PPP) and a Controlled Distribution system (CDS). All RMA-related documentation can be found on the FAMHP'S website.</p> <p>Detailed information can be found in FAGGs' medicines database:</p> <p>https://genesmiddelenbank.be/menselijk-gebruik or</p> <p>https://basededonneesdesmedicaments.be/usage-humain</p> <p>Risk to embryo or fetus due to tafasitamab No carcinogenicity or genotoxicity studies have been conducted with tafasitamab. No specific studies have been conducted to evaluate potential effects of tafasitamab on fertility; however, no adverse effects on male and female reproductive organs were observed in animal studies. If patient who is a FOCB becomes pregnant, the treatment will be stopped and treating doctor will collect information about her pregnancy, the outcome, and the health of her baby until 2 months after the birth.</p> <p>11. Male patients must use an effective barrier method of contraception without interruption during the program and for 3 months after the last dose of tafasitamab, if the patient is sexually active with an FCBP.</p> <p>If male patient, he must use condoms while participating in this program even if he has had a vasectomy. This also applies if his partner is pregnant.</p> <p>Patient needs to immediately inform treating doctor or staff if he/she believes he/she might be pregnant or fathered a child, before receiving any further treatments.</p> <p>Exclusion Criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patients who have other histological type of lymphoma, e.g. indolent Non-Hodgkin lymphoma (NHL), Primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) or Burkitt's Lymphoma 2. Patients who have a history of deep venous thrombosis/embolism, threatening thromboembolism or known thrombophilia or are at high risk for a thromboembolic |
|--|---|

| | |
|--|--|
| | <p>event in the opinion of the investigator and who are not willing/able to take venous thromboembolic event prophylaxis during the entire treatment period</p> <p>3. Patients with:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Uncontrolled active bacterial or viral or fungal infections seropositive for HBV/HCV unless viral DNA/RNA is not detected.b. Known seropositivity for or history of active viral infection with human immunodeficiency virus (HIV).c. History or evidence of any systemic disease or other malignancies (e.g. solid tumors) that would in the investigator's opinion preclude participation in the |
|--|--|

| | |
|--|--|
| | <p>program or compromise the patient's ability to give informed consent.</p> <p>d. Known or suspected hypersensitivity to the excipients contained in program drug formulations</p> <p>4. Pregnancy or breastfeeding women</p> <p>5. Patients who have, within 14 days prior to Day 1 dosing:</p> <p style="padding-left: 20px;">a. Undergone major surgery or suffered from significant traumatic injury</p> <p style="padding-left: 20px;">b. received live vaccines</p> <p>6. CNS lymphoma involvement (primary or secondary)</p> <p>7. Patients who are eligible for high dose chemotherapy and stem cell transplantation (both allogeneic and autologous).</p> <p><u>Handling of the Request:</u></p> <p>Tafasitamab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The treating physician will check ongoing clinical trials which could fit to the patients and check the inclusion/exclusion criteria of the program. - The motivated request (respect of unmet medical need definition) by the treating physician for an individual patient supply of Tafasitamab, will be sent to the responsible physician (in writing or by an electronic way). The Responsible Physician should provide his approval in a timely manner, preferably within 3 working days of receiving the written request from the treating physician. - The responsible physician will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of treating physician to enrol this patient. In case of positive advice, the responsible physician will send its agreement to the responsible of the program who will make Tafasitamab available to the patient through the pharmacist and/or the treating physician. As soon as the request is approved by the Responsible Physician, the treating physician will be informed that the patient is approved, and he/she will confirm the ordering of the Tafasitamab to Incyte's designee, Clinigen Group, who are managing the administrative aspects of the MNP. - The treating physician completes and submits a Patient Access Form to managedaccess@clinigengroup.com. The medication will typically be delivered to the hospital pharmacy within 7-10 working days. - Clinigen is the MNP service provider of Incyte to provide and distribute tafasitamab within the MNP as permitted under EU / local regulations. Clinigen provides the portal "Cliniport" to register any DLBCL patient request for tafasitamab treatment submitted by licensed treating physicians. Clinigen guides the |
|--|--|

| | |
|--------------------------------|---|
| | <p>treating physician through the process of review and access to tafasitamab.</p> <ul style="list-style-type: none"> - The initiation and conduct of the treatment with Tafasitamab for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician. <p>Lenalidomide:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lenalidomide will be provided by Viatris Inc. in form of approved local commercial package upon approval of the patient in the MNP by the responsible physician and receipt of all necessary documents as required by the RMP of lenalidomide (e.g. Prescription Authorization Form). Prescription and use of LEN in this program will be under the full and only responsibility of treating physician. The medication will typically be delivered to the hospital pharmacy within 7-10 working days. |
| <p>Duration of the program</p> | <p>Tafasitamab will be provided free of charge by Incyte and lenalidomide will be provided free of charge by Viatris Inc. on an individual patient basis following the criteria stated in this program, from the set-up of the medical need program, until the product is commercially available in Belgium in the envisaged indication or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner.</p> <p>Note regarding end of program:</p> <p>Incyte reserves the right to close a site or terminate the tafasitamab Medical Need Program if Incyte or its designee judges it necessary for medical, safety, regulatory, or other reasons consistent with applicable laws and regulations, and will inform Mylan should this be the case.</p> <p>The treating physician may initiate site closure at any time.</p> <p>Reasons for the early closure of the MNP by Incyte may include but are not limited to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Failure of the treating physician to comply with the program guidelines, the requirements of the IEC/IRB or local health authorities, or Incyte's procedures. • Discontinuation of further tafasitamab development. <p>The program has to end at the latest at the moment the medicinal product is commercially available in Belgium for the indication of the program unless the medicinal product is commercially available in another indication and the reimbursement procedure for the indication of the program is ongoing. In this case the program has to stop when the reimbursement procedure has ended (regardless of its outcome) or</p> |

| | |
|-----------------------------------|--|
| | <p>reimbursement dossier has been withdrawn.</p> <p>At the moment the program ends patients who are included in the program should switch to the commercially available medicinal products.</p> <p>If the tafasitamab / lenalidomide combination is not reimbursed in R/R DLBCL in Belgium Incyte and Mylan will continue to provide both drugs to the patients which are already enrolled in the program until the treating physician decides to stop the treatment.</p> <p>Treatment duration must be in line with the supporting clinical trials (e.g. for treatments which were tested on a limited timespan)</p> |
| <p>Conditions of distribution</p> | <p>As soon as the request is approved by the Responsible Physician, the treating physician will be informed that the patient is approved and he/she will confirm the ordering of the Tafasitamab to Incyte through their partner, Clinigen Group, who will manage the distribution of Tafasitamab to site. The physician will be responsible for the administration/dispensing of Tafasitamab to the patient in a hospital/clinical setting. Lenalidomide will be provided by Viatris Inc. in form of approved local commercial package upon approval of the patient in the MNP by the responsible physician and receipt of all necessary documents as required by the RMP of lenalidomide (e.g. Prescription Authorization Form).</p> |
| <p>Responsible of the program</p> | <p>Incyte Biosciences International Sàrl Rue Docteur-Yersin 10 1110 Morges, Switzerland</p> <p>Medical contact person: Michaël Beck Incyte Biosciences Benelux B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, The Netherlands</p> <p>Mobile phone: +32 478 98 81 99</p> <p>For questions related to the drug supply: Clinigen Group Customer Services Tel: +32 478 98 81 99 Fax: +32 2 200 86 80</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>managedaccess@clinigengroup.com</p> |
| <p>Modalities for the disposal</p> | <p>The medication delivered for an individual patient request in the context of a medical need program can only be used for that particular patient.</p> <p>The treating physician or designee will be expected to collect and retain all used, unused, and partially used containers of drug. At the conclusion of the treatment, the treating physician or designee will oversee shipment of any remaining drug back to Incyte or its designee for destruction according to institutional standard operating procedures.</p> |
| <p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p> | <p>All serious adverse events should be reported to Incyte within 24 hours of the treating physicians' knowledge of the event using the standard form provided, via email at: IncytePVG.SM@ppdi.com.</p> <p>If Clinigen receives any SAE's in error they will escalate to Incyte within one business day of cognizance using the same email: IncytePVG.SM@ppdi.com.</p> <p>The SUSAR registered in this Medical need program will be mentioned in the Development Safety Update Report (DSUR) and in the last Investigator Brochure version if applicable. To comply with the line listing requirement of art. 106 §5 alinea 3 of the modified Royal Decree dated 25/4/2014, additional SUSARs notified after the last DSUR publication will be provided in addition to this DSUR and the last Investigator Brochure version .</p> <p>Line listings should include SUSAR occurring worldwide in clinical trials with product name and in this Medical need program.</p> <p>Summary of the safety profile</p> <p>The most common adverse reactions are: infections (73%), neutropenia (51%), asthenia (38%), anaemia (36%), diarrhoea (36%), thrombocytopenia (31%), cough (26%), oedema peripheral (24%), pyrexia (24%), decreased appetite (22%).</p> <p>The most common serious adverse reactions were infection (26%) including pneumonia (7%), and febrile neutropenia (6%).</p> <p>Permanent discontinuation of tafasitamab due to an adverse reaction occurred in 15% of patients. The most common adverse reactions leading to permanent discontinuation of tafasitamab were infections and infestations (5%), nervous system disorders (2.5%), and respiratory, thoracic and mediastinal disorders (2.5%).</p> <p>The frequency of dose modification or interruption due to adverse reactions was 65%. The most common adverse reactions leading to</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | <p>tafasitamab treatment interruption were blood and lymphatic system disorders (41%).</p> <p><u>Tabulated list of adverse reactions</u></p> <p>Adverse reactions in patients with relapsed or refractory DLBCL who received tafasitamab in the clinical trial MOR208C203 (L-MIND)</p> | |
| | <p>System organ class</p> | <p>Frequency</p> |
| | <p>Adverse reactions</p> | |
| Infections and infestations | Very common | Bacterial, viral and fungal infections ⁺ , including opportunistic infections with fatal outcomes (e.g. bronchopulmonary aspergillosis, bronchitis, pneumonia and urinary tract infection) |
| | Common | Sepsis (including neutropenic sepsis) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps) | Common | Basal cell carcinoma |
| Blood and lymphatic system disorders | Very common | Febrile neutropenia ⁺ , neutropenia ⁺ , thrombocytopenia ⁺ , anaemia, leukopenia ⁺ |
| | Common | Lymphopenia |
| Immune system disorders | Common | Hypogammaglobulinaemia |
| Metabolism and nutrition disorders | Very common | Hypokalaemia, decreased appetite |
| | Common | Hypocalcaemia, hypomagnesaemia |
| Nervous system disorders | Common | Headache, paraesthesia, dysgeusia |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Very common | Dyspnoea, cough |
| | Common | Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, nasal congestion |
| Gastrointestinal disorders | Very common | Diarrhoea, constipation, vomiting, nausea, abdominal pain |
| Hepatobiliary disorders | Common | Hyperbilirubinaemia, transaminases increased (includes ALT and/or AST increased), Gamma-glutamyltransferase increased |

| | | | |
|--|---|--|--|
| | <p>Skin and subcutaneous tissue disorders</p> <p>Musculoskeletal and connective tissue disorders</p> <p>Renal and urinary disorders</p> <p>General disorders and administration site conditions</p> <p>Investigations</p> <p>Injury, poisoning and procedural complications</p> | <p>Very common</p> <p>Common</p> <p>Very common</p> <p>Common</p> <p>Common</p> <p>Very common</p> <p>Common</p> <p>Common</p> <p>Common</p> | <p>Rash (includes different types of rash, e.g. rash, rash maculopapular, rash pruritic, rash erythematous)</p> <p>Pruritus, alopecia, erythema, hyperhidrosis</p> <p>Back pain, muscle spasms</p> <p>Arthralgia, pain in extremity, musculoskeletal pain</p> <p>Blood creatinine increased</p> <p>Asthenia (includes malaise), fatigue, oedema peripheral, pyrexia</p> <p>Mucosal inflammation</p> <p>Weight decreased, C-reactive protein increased</p> <p>Infusion related reaction</p> <p>Description of selected adverse reactions</p> <p>Myelosuppression</p> <p>Treatment with tafasitamab can cause serious or severe myelosuppression including neutropenia, thrombocytopenia and anaemia (see sections 4.2 and 4.4).</p> <p>In the L-MIND study, myelosuppression (i.e. neutropenia, febrile neutropenia, thrombocytopenia, leukopenia, lymphopenia or anaemia) occurred in 65.4% of patients treated with tafasitamab. Myelosuppression was managed by reduction or interruption of lenalidomide, interruption of tafasitamab and/or administration of G-CSF (see sections 4.2 and 4.4). Myelosuppression led to interruption of tafasitamab in 41% and to tafasitamab discontinuation in 1.2%.</p> <p>Neutropenia/febrile neutropenia</p> <p>Incidence of neutropenia was 51%. Incidence of Grade 3 or 4 neutropenia was 49% and of Grade 3 or 4 febrile neutropenia was 12%. Median duration of any adverse reaction of neutropenia was 8 days (range 1 – 222 days); median time to onset to first occurrence of neutropenia was 49 days (range 1 – 994 days).</p> <p>Thrombocytopenia</p> <p>Incidence of thrombocytopenia was 31%. Incidence of Grade 3 or 4 thrombocytopenia was 17%. Median duration of any adverse reaction thrombocytopenia was 11 days (range 1 – 470 days); median time to onset to first occurrence of thrombocytopenia was 71 days (range 1 – 358 days).</p> |
|--|---|--|--|

| | |
|--|--|
| | <p>Anaemia</p> <p>Incidence of anaemia was 36%. Incidence of Grade 3 or 4 anaemia was 7%. Median duration of any adverse reaction of anaemia was 15 days (range 1 – 535 days); median time to onset to first occurrence of anaemia was 49 days (range 1 – 1129 days).</p> <p>When patients in the L-MIND study were switched from tafasitamab and lenalidomide in the combination therapy phase to tafasitamab alone in the extended monotherapy phase, the incidences of haematological events decreased by at least 20% for neutropenia, thrombocytopenia and anaemia; no incidences of febrile neutropenia were reported with tafasitamab monotherapy (see sections 4.2 and 4.4).</p> <p>Infections</p> <p>In the L-MIND study, infections occurred in 73% of patients. Incidence of Grade 3 or 4 infections was 28%. The most frequently reported Grade 3 or higher infections were pneumonia (7%), respiratory tract infections (4.9%), urinary tract infections (4.9%) and sepsis (4.9%). Infection was fatal in < 1% of patients (pneumonia) within 30 days of last treatment.</p> <p>Median time to first onset of Grade 3 or 4 infection was 62.5 days (4 – 1014 days). Median duration of any infection was 11 days (1 – 392 days).</p> <p>Infection led to dose interruption of tafasitamab in 27% and tafasitamab discontinuation in 4.9%.</p> <p>Infusion-related reactions</p> <p>In the L-MIND study, infusion-related reactions occurred in 6% of patients. All infusion related reactions were Grade 1 and resolved on the day of occurrence. Eighty percent of these reactions occurred during cycle 1 or 2. Symptoms included chills, flushing, dyspnoea and hypertension (see sections 4.2 and 4.4).</p> <p>Immunogenicity</p> <p>In 245 patients treated with tafasitamab, no treatment-emergent or treatment-boostered anti-tafasitamab antibodies were observed. Pre-existing anti-tafasitamab antibodies were detected in 17/245 patients (6.9%) with no impact on pharmacokinetics, efficacy or safety of tafasitamab.</p> |
|--|--|

Informations résumées_Français

| | |
|---|---|
| Nom du produit | Tafasitamab 200mg poudre pour solution à diluer pour perfusion Lenalidomide 25mg capsules |
| Principe actif | Tafasitamab Lenalidomide |
| Indication et conditions d'utilisation | <p>Le tafasitamab en association avec le lénalidomide suivi du tafasitamab en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire qui ne sont pas éligibles à une greffe de cellules souches autologues (GCSA).</p> <p>Tafasitamab :</p> <p>Le tafasitamab sera administré à la dose de 12 mg/kg en perfusion intraveineuse selon le schéma posologique suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durée du cycle : 28 jours. • Cycle 1 : administrer la perfusion de tafasitamab le jour 1, 4, 8, 15 et 22. • Cycle 2 - 3 : administrer la perfusion de tafasitamab le jour 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle. • Cycle 4 jusqu'à progression de la maladie : administrer la perfusion de tafasitamab les jours 1 et 15 de chaque cycle. <p>Lénalidomide (LEN) :</p> <p>Les patients s'auto-administreront le LEN par voie orale avec une dose initiale de 25 mg par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle. Le traitement par LEN peut être modifié de manière progressive ou interrompu en fonction des résultats cliniques et de laboratoire. LEN peut être administré jusqu'à 12 cycles au total.</p> <p>LEN sera fourni par Viatrix Inc. sous forme de pack commercial local approuvé dans ce programme médical d'urgence. La prescription et l'utilisation de LEN dans ce programme seront sous l'entière responsabilité du médecin traitant.</p> |
| Conditions, délais et autres règles de participation des patients | <p>Conditions d'admission au programme médical d'urgence :</p> <p><i>Critères d'inclusion</i></p> <p><i>Diagnostic/population du programme</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le/la patient(e) n'est pas éligible à un essai clinique en cours avec le tafasitamab/lénalidomide et/ou à un essai clinique en cours dans l'indication envisagée de ce programme. 2. Le patient n'est pas éligible pour le traitement ou ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs commercialisés et disponibles en Belgique ET remboursés pour l'affection concernée, conformément aux directives cliniques, pour des raisons d'efficacité et/ou des questions de sécurité. 3. Consentement éclairé écrit 4. Âge ≥18 ans |

5. Diagnostic histologiquement confirmé de LDGCB, y compris une transformation à partir d'un diagnostic antérieur de lymphome indolent
6. Les patients doivent avoir un LGDCB récidivant et/ou réfractaire, après au moins 1 traitement antérieur contenant des anti-CD20.
7. Patient atteint d'une maladie grave menaçant le pronostic vital pour laquelle les traitements conventionnels (y compris la GCSA) ont échoué, ne sont pas adaptés et/ou ne sont pas disponibles et la participation à des essais cliniques pertinents en cours n'est pas possible.
8. ECOG 0-2

Valeurs de laboratoire

9. Les patients doivent répondre aux critères de laboratoire suivants lors de la sélection :
 - a. Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - b. Numération plaquettaire $\geq 75 \times 10^9/l$
 - c. Alanine transaminase, aspartate aminotransférase et phosphatase alcaline $\leq 3 \times$ LSN ou $< 5 \times$ LSN en cas d'atteinte hépatique
 - d. Clairance de la créatinine sérique ≥ 60 ml/minute*,

Dispositions générales

10. Pour une femme en âge de procréer (FAP), un test de grossesse négatif doit être confirmé avant l'inclusion.
Une FAP doit s'engager à prendre deux différentes précautions contraceptives efficaces sans interruption pendant le programme et pendant 3 mois après la dernière dose de tafasitamab. Le médecin traitant indiquera à la FAP combien de temps elle doit suivre les mesures de prévention de la grossesse en fonction du médicament précis qu'elle a reçu.
Une contraception est nécessaire lors du traitement par tafasitamab car on ne sait pas si le tafasitamab pourrait nuire à un enfant à naître. Les recommandations d'utilisation du lénalidomide selon le PGR (plan de gestion des risques) doivent être suivies.
Dans tous les cas, une contraception adéquate doit être discutée entre le médecin traitant et la FAP.
Les FAP doivent utiliser deux méthodes de contraception fiables. Elles doivent hautement efficaces : une avec au moins 99 % de certitude et une méthode supplémentaire efficace (barrière).

| | |
|--|---|
| | <p>Les méthodes suivantes qui peuvent atteindre un taux d'échec de moins de 1 % par an lorsqu'elles sont utilisées de manière cohérente et correcte sont considérées comme des méthodes de contraception hautement efficaces :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contraception hormonale combinée (contenant des œstrogènes et des progestatifs) associée à une inhibition de l'ovulation (a) <ul style="list-style-type: none"> o Orale o Intravaginale o Transdermique (à travers la peau) • Contraception hormonale progestative seule associée à l'inhibition de l'ovulation <ul style="list-style-type: none"> o Orale o Injectable o Implantable (b) o Dispositif intra-utérin (à l'intérieur de l'utérus) (b) o Système intra-utérin de libération d'hormones (b) o Occlusion tubaire bilatérale (procédure de stérilisation féminine) (b) o Partenaire vasectomisé (acte chirurgical de stérilisation masculine) (c) o Abstinence de rapports sexuels (d) <p>Les méthodes de contraception acceptables qui entraînent un taux d'échec de plus de 1 % par an comprennent :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Contraception hormonale orale à progestatif seul, dans laquelle l'inhibition de l'ovulation n'est pas le principal mode d'action o Préservatif masculin ou féminin avec ou sans spermicide (e) o Cape, diaphragme ou éponge avec spermicide (e) o Ligature des trompes (stérilisation féminine) <p>a La contraception hormonale peut être susceptible d'interagir avec le médicament du programme, ce qui peut réduire l'efficacité de la méthode de contraception.</p> <p>b Méthodes de contraception qui, dans le contexte de ce guide, sont considérées comme ayant une faible dépendance de l'utilisateur.</p> <p>c La vasectomie du partenaire est une méthode très efficace pour éviter une grossesse à condition que le partenaire soit l'unique partenaire sexuel de la participante qui est une femme en âge de procréer et que le partenaire vasectomisé ait reçu une évaluation médicale prouvant la réussite de l'intervention.</p> <p>d Dans le contexte de cette directive, l'abstinence sexuelle est considérée comme une méthode hautement efficace uniquement si elle est définie comme l'abstinence de tout rapport hétérosexuel pendant toute la période de risque associée aux traitements du programme. La fiabilité de</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| | <p>l'abstinence sexuelle doit être évaluée en fonction de la durée du programme et du mode de vie préféré et habituel du participant.</p> <p>e Une combinaison de préservatif masculin avec une cape, un diaphragme ou une éponge avec spermicide (méthodes à double barrière) est également considérée comme une méthode contraceptive acceptable, mais pas très efficace.</p> <p>Source : Clinical Trial Facilitation Group 2014.</p> <p>Les méthodes de prévention de grossesse nécessaires seront rappelées à la patiente chaque fois que le lénalidomide lui sera délivré par le médecin traitant. Le médecin traitant lui remettra le Guide sur le lénalidomide résumant les informations sur l'innocuité du lénalidomide. On sait que le lénalidomide peut être nocif pour l'enfant à naître et qu'il passe dans le sperme humain. Les recommandations d'utilisation du lénalidomide selon le PGR (plan de gestion des risques) doivent être suivies.</p> <p>La prescription et la distribution de lénalidomide Mylan sont soumises à des mesures supplémentaires de minimisation des risques (MMR), notamment un programme de prévention de la grossesse (PPG) et un système de distribution contrôlée (SDC). Toute la documentation relative aux MMR se trouve sur le site Internet de l'AFMPS.</p> <p>Des informations détaillées peuvent être trouvées dans la base de données des médicaments de FAGG :</p> <p>https://genesmiddelenbank.be/menselijk-gebruik ou</p> <p>https://basededonneesdesmedicaments.be/usage-humain</p> <p>Risque pour l'embryon ou le fœtus dû au tafasitamab Aucune étude de cancérogénicité ou de génotoxicité n'a été menée avec le tafasitamab. Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer les effets potentiels du tafasitamab sur la fertilité ; cependant, aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été observé dans les études animales.</p> <p>Si une FAP tombe enceinte, le traitement sera interrompu et le médecin traitant recueillera des informations sur sa grossesse, son issue et la santé de son bébé jusqu'à 2 mois après la naissance.</p> <p>11. Les patients de sexe masculin doivent utiliser une méthode de contraception barrière efficace sans interruption pendant le programme et pendant 3 mois après la dernière dose de</p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| | <p>tafasitamab, si le patient est sexuellement actif avec une FAP.</p> <p>Si le patient est un homme, il doit utiliser des préservatifs lorsqu'il participe à ce programme même s'il a subi une vasectomie. Ceci s'applique également si sa partenaire est enceinte.</p> <p>Le patient (la patiente) doit immédiatement informer le médecin traitant ou le personnel s'il pense que sa partenaire est enceinte (si elle pense être enceinte) avant de recevoir tout autre traitement.</p> <p>Critères d'exclusion</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Les patients qui ont un autre type histologique de lymphome, par ex. lymphome non hodgkinien (LNH) indolent, lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) ou lymphome de Burkitt 2. Patients qui ont des antécédents de thrombose/d'embolie veineuse profonde, de thromboembolie menaçante ou de thrombophilie connue ou qui présentent un risque élevé d'événement thromboembolique de l'avis de l'investigateur et qui ne souhaitent/ne peuvent pas prendre une prophylaxie d'événement thromboembolique veineux pendant toute la période de traitement 3. Patients ayant : <ol style="list-style-type: none"> a. Infections bactériennes, virales ou fongiques actives non contrôlées séropositives pour le VHB/VHC, sauf si l'ADN/l'ARN viral n'est pas détecté. b. Séroposivité connue ou antécédents d'infection virale active par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). c. Antécédents ou preuve de toute maladie systémique ou d'autres tumeurs malignes (par ex., des tumeurs solides) qui, de l'avis de l'investigateur, empêcheraient la participation au programme ou compromettraient la capacité du patient à donner un consentement éclairé. d. Hypersensibilité connue ou suspectée aux excipients contenus dans les formulations médicamenteuses du programme 4. Femmes enceintes ou allaitantes 5. Patients qui ont, dans les 14 jours précédant l'administration du jour 1 : <ol style="list-style-type: none"> a. subi une intervention chirurgicale majeure ou subi une blessure traumatique importante b. reçu des vaccins vivants 6. Atteinte du lymphome du SNC (primaire ou secondaire) 7. Patients éligibles à une chimiothérapie à haute dose et à une greffe de cellules souches (à la fois allogéniques et autologues). <p><u>Traitement de la demande :</u></p> <p>Tafasitamab :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le médecin traitant vérifiera les essais cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients et vérifiera les critères d'inclusion/exclusion du programme. - La demande motivée (respect de la définition du besoin médical non satisfait) par le médecin traitant pour un approvisionnement individuel du patient en tafasitamab, sera adressée au médecin responsable (par écrit ou par voie |
|--|---|

| | |
|--------------------|---|
| | <p>électronique). Le médecin responsable doit donner son approbation dans les plus brefs délais, de préférence dans les 3 jours ouvrables après réception de la demande du médecin traitant.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le médecin responsable vérifiera les critères d'inclusion/exclusion et la motivation du médecin traitant à inscrire ce patient. En cas d'avis positif, le médecin responsable transmettra son accord au responsable du programme qui mettra à disposition le tafasitamab au patient par l'intermédiaire du pharmacien et/ou du médecin traitant. Dès que la demande est approuvée par le médecin responsable, le médecin traitant sera informé que le/la patient(e) est approuvé(e) et il confirmera la commande du tafasitamab au mandataire d'Incyte, Clinigen Group, qui gérera les aspects administratifs du programme médical d'urgence (PMU). - Le médecin traitant complète et envoie un formulaire d'accès du/de la patient(e) à managedaccess@clinigengroup.com. Les médicaments seront généralement livrés à la pharmacie de l'hôpital dans les 7 à 10 jours. - Clinigen est le prestataire de services de PMU d'Incyte chargé de fournir et de distribuer le tafasitamab dans le cadre du PMU, comme le permettent les réglementations européennes/locales. Clinigen fournit le portail « Cliniport » pour enregistrer toute demande de traitement de LDGCB par tafasitamab soumise par des médecins traitants agréés. Clinigen guide le médecin traitant tout au long du processus d'examen et d'accès au tafasitamab. - L'initiation et la conduite du traitement par tafasitamab pour un patient donné relèveront de l'entière et seule responsabilité du médecin traitant. <p>Lénalidomide :</p> <p>Le lénalidomide sera fourni par Viatrix Inc. sous la forme d'un pack commercial local approuvé après approbation du patient dans le PMU par le médecin responsable et réception de tous les documents nécessaires, comme l'exige le PGR du lénalidomide (par ex., le formulaire d'autorisation de prescription). La prescription et l'utilisation de LEN dans ce programme seront sous l'entière et seule responsabilité du médecin traitant.</p> <p>Les médicaments seront généralement livrés à la pharmacie de l'hôpital dans les 7 à 10 jours.</p> |
| Durée du programme | <p>Le tafasitamab sera fourni gratuitement par Incyte et le lénalidomide sera fourni gratuitement par Viatrix Inc. sur une base individuelle à chaque patient(e) suivant les critères énoncés dans ce programme, de la mise en place du programme médical d'urgence, jusqu'à ce que le produit soit commercialisé en Belgique dans l'indication envisagée ou jusqu'à ce que, selon le jugement clinique du médecin traitant, le/la patient(e) ne bénéficie plus de la poursuite du traitement, selon la première éventualité.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Remarque concernant la fin du programme :</p> <p>Incyte se réserve le droit de fermer un centre ou de résilier le programme médicale d'urgence pour le tafasitamab si Incyte ou son représentant le jugent nécessaire pour des raisons médicales, de sécurité, réglementaires ou autres conformes aux lois et réglementations applicables, et informera Mylan si tel est le cas.</p> <p>Le médecin traitant peut initier la fermeture du centre à tout moment.</p> <p>Les raisons de la fermeture anticipée du PMU par Incyte peuvent inclure, mais sans s'y limiter :</p> <ul style="list-style-type: none">• Non-respect par le médecin traitant des directives du programme, des exigences du comité d'éthique/de protection des personnes ou des autorités sanitaires locales ou des procédures d'Incyte.• Arrêt du développement du tafasitamab. <p>Le programme doit se terminer au plus tard au moment où le médicament est disponible dans le commerce en Belgique pour l'indication du programme sauf si le médicament est disponible dans le commerce dans une autre indication et que la procédure de remboursement pour l'indication du programme est en cours. Dans ce cas, le programme doit s'arrêter lorsque la procédure de remboursement est terminée (quelle qu'en soit l'issue) ou si le dossier de remboursement a été retiré.</p> <p>Au moment de la fin du programme, les patients inclus dans le programme doivent passer aux médicaments disponibles dans le commerce.</p> <p>Si l'association tafasitamab / lénalidomide n'est pas remboursée pour le LDGCB R/R en Belgique, Incyte et Mylan continueront à fournir les deux médicaments aux patients déjà inscrits au programme jusqu'à ce que le médecin traitant décide d'arrêter le traitement.</p> <p>La durée du traitement doit être conforme aux essais cliniques à l'appui (par exemple, pour les traitements qui ont été testés sur une période limitée)</p> |
|--|--|

| | |
|--|--|
| Conditions de distribution | Dès que la demande est approuvée par le médecin responsable, le médecin traitant sera informé que le/la patient(e) est approuvé(e) et il confirmera la commande du tafasitamab à Incyte par l'intermédiaire de son partenaire, Clinigen Group, qui gérera la distribution du tafasitamab au site. Le médecin sera responsable de l'administration / distribution du tafasitamab au patient en milieu hospitalier / clinique. Le lénalidomide sera fourni par Viatris Inc. sous la forme d'un pack commercial local approuvé après approbation du patient dans le PMU par le médecin responsable et réception de tous les documents nécessaires, comme l'exige le PGR du lénalidomide (par ex., le formulaire d'autorisation de prescription). |
| Responsable du programme | <p>Incyte Biosciences International Sàrl Rue Docteur-Yersin 10 1110 Morges, Suisse</p> <p>Personne à contacter pour raison médicale : Michaël Beck Incyte Biosciences Benelux B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Pays-Bas</p> <p>Téléphone mobile : +32 478 98 81 99</p> <p>Pour des questions liées à l'approvisionnement en médicament : Services clients Clinigen Group Tél. : +32 478 98 81 99 Fax : +32 2 200 86 80 managedaccess@clinigengroup.com</p> |
| Modalités de mise à disposition | <p>Les médicaments fournis à la suite d'une demande pour un/une patient(e) spécifique dans le contexte d'un programme médical d'urgence ne pourront être utilisés que pour ce/cette patient(e).</p> <p>Le médecin traitant ou la personne désignée devra collecter et conserver tous les contenants de médicament utilisés, non utilisés et partiellement utilisés. À la fin du traitement, le médecin traitant ou son représentant supervisera l'expédition de tout médicament restant à Incyte ou à son représentant pour destruction conformément aux procédures opérationnelles standard de l'établissement.</p> |
| Informations pour l'enregistrement des effets indésirables graves inattendus suspectés | <p>Tous les événements indésirables graves doivent être signalés à Incyte dans les 24 heures suivant la connaissance de l'événement par le médecin traitant en utilisant le formulaire standard fourni, par e-mail à : IncytePVG.SM@ppdi.com.</p> <p>Si Clinigen reçoit des EI par erreur, ils seront transmis à Incyte dans un délai d'un jour ouvrable suivant la prise de connaissance en utilisant le même e-mail : IncytePVG.SM@ppdi.com.</p> <p>Le SUSAR enregistré dans ce programme médical d'urgence sera mentionné dans le rapport de mise à jour sur la sécurité du développement (DSUR) et dans la dernière version de la brochure de l'investigateur, le cas échéant. Pour se conformer à l'exigence de liste</p> |

| | <p>de lignes de l'art. 106 §5 alinéa 3 de l'arrêté royal modifié du 25/4/2014, des SUSAR supplémentaires notifiés après la dernière publication du DSUR seront fournis en plus de ce DSUR et de la dernière version de la brochure de l'investigateur.</p> <p>Les listes de ligne doivent inclure les SUSAR survenant dans le monde entier dans les essais cliniques avec le nom du produit et dans ce programme médical d'urgence.</p> <p>Résumé du profil de sécurité</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquents sont : infections (73 %), neutropénie (51 %), asthénie (38 %), anémie (36 %), diarrhée (36 %), thrombocytopénie (31 %), toux (26 %), œdème périphérique (24 %), pyrexie (24 %), diminution de l'appétit (22 %).</p> <p>Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient des infections (26 %), y compris une pneumonie (7 %), et une neutropénie fébrile (6 %).</p> <p>L'arrêt définitif du tafasitamab en raison d'un effet indésirable est survenu chez 15 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à un arrêt définitif du tafasitamab ont été des infections et infestations (5 %), des troubles du système nerveux (2,5 %), et des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (2,5 %).</p> <p>La fréquence des modifications ou des interruptions de dose en raison d'effets indésirables était de 65 %. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à une interruption du traitement par tafasitamab étaient des troubles sanguins et du système lymphatique (41 %).</p> <p>Liste des réactions indésirables</p> <p>Effets indésirables chez les patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire qui ont reçu du tafasitamab dans l'essai clinique MOR208C203 (L-MIND)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe de système d'organes</th> <th>Fréquence</th> <th>Effets indésirables</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infections et infestations</td> <td>Très fréquent</td> <td>Infections bactériennes, virales et fongiques⁺, y compris les infections opportunistes à issue fatale (par exemple, aspergillose broncho-pulmonaire, bronchite, pneumonie et infection des voies urinaires)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Fréquent</td> <td>Septicémie (y compris septicémie neutropénique)</td> </tr> <tr> <td>Tumeurs bénignes, malignes et non</td> <td>Fréquent</td> <td>Carcinome basocellulaire</td> </tr> </tbody> </table> | Classe de système d'organes | Fréquence | Effets indésirables | Infections et infestations | Très fréquent | Infections bactériennes, virales et fongiques ⁺ , y compris les infections opportunistes à issue fatale (par exemple, aspergillose broncho-pulmonaire, bronchite, pneumonie et infection des voies urinaires) | | Fréquent | Septicémie (y compris septicémie neutropénique) | Tumeurs bénignes, malignes et non | Fréquent | Carcinome basocellulaire |
|-----------------------------------|--|--|-----------|---------------------|----------------------------|---------------|--|--|----------|---|-----------------------------------|----------|--------------------------|
| Classe de système d'organes | Fréquence | Effets indésirables | | | | | | | | | | | |
| Infections et infestations | Très fréquent | Infections bactériennes, virales et fongiques ⁺ , y compris les infections opportunistes à issue fatale (par exemple, aspergillose broncho-pulmonaire, bronchite, pneumonie et infection des voies urinaires) | | | | | | | | | | | |
| | Fréquent | Septicémie (y compris septicémie neutropénique) | | | | | | | | | | | |
| Tumeurs bénignes, malignes et non | Fréquent | Carcinome basocellulaire | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|--|--|---------------|--|
| | précisées (y compris kystes et polypes) | | |
| | Troubles du système sanguin et lymphatique | Très fréquent | Neutropénie fébrile ⁺ , neutropénie ⁺ , thrombocytopénie ⁺ , anémie, leucopénie ⁺ |
| | Troubles du système immunitaire | Fréquent | Lymphopénie |
| | Troubles du métabolisme et de la nutrition | Fréquent | Hypogammaglobulinémie |
| | Troubles du système nerveux | Très fréquent | Hypokaliémie, diminution de l'appétit |
| | Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Fréquent | Hypocalcémie, hypomagnésémie |
| | Troubles gastro-intestinaux | Fréquent | Céphalée, paresthésie, dysgueusie |
| | Troubles hépatobiliaires | Très fréquent | Dyspnée, toux |
| | Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | Fréquent | Exacerbation de la maladie pulmonaire obstructive chronique, congestion nasale |
| | Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs | Très fréquent | Diarrhée, constipation, vomissements, nausées, douleurs abdominales |
| | Troubles rénaux et urinaires | Fréquent | Hyperbilirubinémie, augmentation des transaminases (y compris augmentation des ALAT et/ou ASAT), augmentation de la gamma-glutamyltransférase |
| | Troubles généraux et réactions au | Très fréquent | Éruption cutanée (comprend différents types d'éruption cutanée, par exemple éruption cutanée, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse) |
| | | Fréquent | Prurit, alopecie, érythème, hyperhidrose |
| | | Très fréquent | Mal de dos, spasmes musculaires |
| | | Fréquent | Arthralgie, douleur dans les membres, douleur musculo-squelettique |
| | | Fréquent | Augmentation de la créatinine sanguine |
| | | Très fréquent | Asthénie (y compris malaise), fatigue, œdème périphérique, pyrexie |

| | | | |
|--|---|---|--|
| | <p>niveau de la zone d'administration</p> <p>Investigations</p> <p>Blessures, empoisonnements et complications procédurales</p> | <p>Fréquent</p> <p>Fréquent</p> <p>Fréquent</p> | <p>Inflammation des muqueuses</p> <p>Perte de poids, augmentation de la protéine C-réactive</p> <p>Réaction liée à la perfusion</p> <p>Description des réactions indésirables sélectionnées</p> <p>Myélosuppression</p> <p>Le traitement par tafasitamab peut entraîner une myélosuppression grave ou sévère, notamment une neutropénie, une thrombocytopénie et une anémie (voir sections 4.2 et 4.4).</p> <p>Dans l'étude L-MIND, une myélosuppression (c'est-à-dire une neutropénie, une neutropénie fébrile, une thrombocytopénie, une leucopénie, une lymphopénie ou une anémie) est survenue chez 65,4 % des patients traités par tafasitamab. La myélosuppression a été prise en charge par la réduction ou l'interruption du légalidomide, l'interruption du tafasitamab et/ou l'administration de G-CSF (voir sections 4.2 et 4.4). La myélosuppression a conduit à l'interruption du tafasitamab dans 41 % des cas et à l'arrêt du tafasitamab dans 1,2 % des cas.</p> <p>Neutropénie/neutropénie fébrile</p> <p>L'incidence de la neutropénie était de 51 %. L'incidence des neutropénies de grade 3 ou 4 était de 49 % et celle des neutropénies fébriles de grade 3 ou 4 était de 12 %. La durée médiane de tout effet indésirable de neutropénie était de 8 jours (intervalle de 1 à 222 jours) ; le délai médian d'apparition de la première occurrence de neutropénie était de 49 jours (intervalle de 1 à 994 jours).</p> <p>Thrombocytopénie</p> <p>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 thrombocytopénie était de 11 jours (intervalle de 1 à 470 jours) ; le délai médian d'apparition de la première occurrence de thrombocytopénie était de 71 jours (intervalle de 1 à 358 jours).</p> <p>Anémie</p> <p>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 d'anémie était de 15 jours (intervalle de 1 à 535 jours) ; le délai médian d'apparition de la première occurrence d'anémie était de 49 jours (intervalle de 1 à 1 129 jours).</p> |
|--|---|---|--|

Lorsque les patients de l'étude L-MIND sont passés du tafasitamab et du lénalidomide dans la phase de thérapie combinée au tafasitamab

| | |
|--|---|
| | <p>seul dans la phase de monothérapie prolongée, l'incidence des événements hématologiques a 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 sections 4.2 et 4.4).</p> <p>Infections</p> <p>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 une pneumonie (7 %), des infections des voies respiratoires (4,9 %), des 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.</p> <p>Le délai médian jusqu'à la première apparition d'une infection de grade 3 ou 4 était de 62,5 jours (4 à 1014 jours). La durée médiane de toute infection était de 11 jours (1 à 392 jours).</p> <p>L'infection a entraîné l'interruption de la dose de tafasitamab dans 27 % des cas et l'arrêt du tafasitamab dans 4,9 %.</p> <p>Réactions liées à la perfusion</p> <p>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 disparu le jour de leur apparition. Quarante-vingts pour cent de ces réactions sont survenues au cours du cycle 1 ou 2. Les symptômes comprenaient des frissons, des bouffées vasomotrices, une dyspnée et une hypertension (voir sections 4.2 et 4.4).</p> <p>Immunogénicité</p> <p>Chez 245 patients traités par tafasitamab, aucun anticorps anti-tafasitamab émergeant du traitement ou stimulé par le traitement n'a été observé. Des anticorps anti-tafasitamab préexistants ont été détectés chez 17/245 patients (6,9 %) sans impact sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité du tafasitamab.</p> |
|--|---|

Samengevatte informatie_Nederlands

| | |
|-----------------------------------|--|
| Productnaam | Tafasitamab 200mg poeder voor concentraat voor oplossing voor Infusie Lenalidomide 25mg capsules |
| Werkzame stof | Tafasitamab Lenalidomide |
| Indicatie en gebruiksaanwijzingen | <p>Tafasitamab in combinatie met lenalidomide gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL), die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT).</p> <p>Tafasitamab:</p> <p>Tafasitamab wordt als een intraveneuze infusie toegediend in een dosis van 12 mg/kg volgens het volgende doseringsschema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lengte cyclus: 28 dagen. • Cyclus 1: Toediening Tafasitamab infusie op Dag 1, 4, 8, 15 en 22. • Cyclus 2 - 3: Toediening Tafasitamab infusie op Dag 1, 8, 15 en 22 van elke cyclus. • Cyclus 4 tot ziekteprogressie: Toediening Tafasitamab infusie op Dag 1 en 15 van elke cyclus. <p>Lenalidomide (LEN):</p> <p>Patiënten zullen zelf een orale LEN innemen met een startdosis van 25 mg per dag op Dag 1 tot 21 van elke cyclus. De behandeling met LEN kan worden aangepast door ze af te bouwen of stop te zetten op basis van klinische en laboresultaten. LEN kan maximaal 12 cycli in totaal worden gebruikt.</p> <p>LEN wordt geleverd door Viatrix Inc. in de vorm van een lokaal goedgekeurde commerciële verpakking in dit medical need programma. Het voorschrijven en gebruik van LEN in dit programma valt onder de volledige verantwoordelijkheid van de behandelende arts.</p> |

| | |
|---|---|
| <p>Voorwaarden, termijnen en andere richtlijnen waaronder patiënten worden toegelaten</p> | <p>Voorwaarden voor inschrijving in het medical need programma:</p> <p>Inclusiecriteria</p> <p><i>Diagnose/Programmapopulatie</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopend klinisch onderzoek met Tafasitamab/Lenalidomide en/of een lopend klinisch onderzoek in de beoogde indicatie van dit programma.2. De patiënt komt niet in aanmerking voor een behandeling of kan niet toereikend behandeld worden met een andere therapie die commercieel beschikbaar is in België EN wordt vergoed voor de desbetreffende aandoening, in overeenstemming met klinische richtlijnen, omwille van problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid.3. Formulier voor geïnformeerde toestemming4. Leeftijd ≥ 18 jaar |
|---|---|

| | |
|--|---|
| | <p>5. Histologisch bevestigde diagnose van DLBCL, inclusief getransformeerd van een eerdere diagnose van indolent lymfoom, inclusief DLBCL getransformeerd van folliculaire lymfoom</p> <p>6. Patiënten moeten lijden aan recidiverend en/of refractair DLBCL, , na minstens 1 eerdere therapie die anti-CD20 bevatte.</p> <p>7. Patiënt met een ernstige, levensbedreigende ziekte waarbij de traditionele therapieën (incl. ASCT) hebben gefaald, niet geschikt en/of niet beschikbaar zijn en deelname aan lopende relevante klinische studies niet haalbaar is.</p> <p>8. ECOG 0-2</p> <p><i>Laboratorium Waarden</i></p> <p>9. Patiënten moeten voldoen aan de volgende laboratoriumcriteria bij de screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$ j. Aantal bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$ k. Alanine transaminase, aspartaat aminotransferase en alkaline fosfatase $\leq 3 \times$ ULN of $< 5 \times$ ULN in gevallen van betrokkenheid van de lever l. Creatinineklaring in het bloed ≥ 60 ml/minuut*, <p><i>Algemene voorwaarden</i></p> <p>10. Voor een vrouwelijke patiënt op vruchtbare leeftijd (FCBP) dient een negatieve zwangerschapstest te worden bevestigd vóór de opname.</p> <p>Een FCBP dient bereid te zijn om zonder onderbreking effectieve voorbehoedsmiddelen te gebruiken tijdens het programma en gedurende 3 maanden na de laatste dosis van tafasitamab. Uw dokter zal de FCBP adviseren hoelang zij de maatregelen om een zwangerschap te voorkomen dient te nemen, afhankelijk van de precieze medicatie die zij ontving. Anticonceptie is vereist wanneer zij tafasitamab ontvangt omdat niet bekend is of tafasitamab het ongeboren kind zou kunnen schaden. Aanbevelingen voor het gebruik van lenalidomide in overeenstemming met RMP (Risicobeheerplan) moeten worden gevolgd.</p> <p>In elk geval moet een geschikte manier van anticonceptie worden besproken tussen de FCBP en de behandelende arts. Voor de patiënt die een FCBP is: zij moet twee verschillende zeer effectieve methoden van geboortecontrolle gebruiken: één die minstens 99% zekerheid bidet en een extra effectieve (barrière)methode..</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| | <p>De volgende methoden die een uitvalpercentage van minder dan 1% per jaar bereiken wanneer ze consistent en correct worden gebruikt, worden beschouwd als zeer effectieve geboortebeperkingsmiddelen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gecombineerde (oestrogeen en progestageen bevattende) hormonale anticonceptie geassocieerd met remming van de ovulatie (a) <ul style="list-style-type: none"> o Oraal o Intravaginaal o Transdermaal (via de huid) • Uitsluitend op Progestageen-gebaseerde hormonale anticonceptie geassocieerd met remming van de ovulatie <ul style="list-style-type: none"> o Oraal o Injecteerbaar o Implanteerbaar (b) o Spiraaltje (IUD - in de baarmoeder) (b) o Intra-uterien hormoonafgiftesysteem (IUS) (b) o Bilaterale afsluiting van de eileiders (procedure voor sterilisatie bij de vrouw) (b) o Partner die een vasectomie onderging (chirurgische procedure voor sterilisatie bij de man) (c) o Onthouding van seksuele betrekkingen (d) <p>Aanvaardbare anticonceptiemiddelen met een uitvalpercentage van meer dan 1% per jaar bij consistent en correct gebruik, zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Uitsluitend op progestageen-gebaseerde hormonale contraceptie waarbij de ovulatie niet het voornaamste werkingsmechanisme is <ul style="list-style-type: none"> o Mannen- of vrouwencondoom met of zonder zaaddodend middel (e) o Kapje, diafragma of sponsje met zaaddodend middel (e) o Afsluiting eileider (sterilisatie bij de vrouw) <p>a Hormonale contraceptie kan gevoelig zijn voor interactie met het in het programma gebruikte product, zodat het de werkzaamheid van de anticonceptiemiddel kan verminderen.</p> <p>b Anticonceptiemiddelen die in de context van deze handleiding worden beschouwd als weinig afhankelijk van de gebruiker.</p> <p>c Een partner die een vasectomie onderging is een zeer effectieve methode om zwangerschap te vermijden op voorwaarde dat de partner de enige seksuele partner is van de vrouw op vruchtbare leeftijd en dat de partner die de vasectomie onderging de medische verzekering heeft gekregen dat de operatie geslaagd is.</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| | <p>d In het kader van deze handleiding, wordt seksuele onthouding alleen als een zeer effectieve methode beschouwd in de betekenis van afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap gedurende de volledige risicoperiode met betrekking tot de behandeling in het programma. De betrouwbaarheid van seksuele onthouding dient te worden geëvalueerd in verband met de duur van het programma en voorkeur en gebruikelijke levensstijl van de deelnemer.</p> <p>o Combinaties van een mannencondoom met een kapje, diafragma of sponsje met zaaddodend middel (dubbele barrièremethoden) worden eveneens beschouwd als aanvaardbare, maar niet hoog effectieve geboortebeperkingsmiddelen. Bron: Clinical Trial Facilitation Group 2014.</p> <p>Elke keer dat de behandelende arts haar lenalidomide bezorgt, zal zij herinnerd worden aan de vereiste methodes om een zwangerschap te voorkomen. De behandelende arts zal haar de medicatiegids van lenalidomide met een samenvatting van de veiligheidsinformatie bezorgen. Het is bekend dat lenalidomide schade kan toebrengen aan het ongeboren kind en dat het in het mannelijk zaad terechtkomt. Aanbevelingen voor het gebruik van lenalidomide in overeenstemming met RMP (Risicobeheerplan) moeten worden gevolgd.</p> <p>Het voorschrift en de levering van lenalidomide Mylan is onderworpen aan bijkomende risicobepkende maatregelen (RMA), waaronder een zwangerschapspreventieprogramma (PPP) en een gecontroleerd distributiesysteem (CDS). Alle RMA-gerelateerde documentatie is te vinden op de website van het FAGG.</p> <p>Gedetailleerde informatie is te vinden in de geneesmiddelendatabank van het FAGG:</p> <p>https://geneesmiddelendatabank.be/menselijk-gebruik of</p> <p>https://basededonneesdesmedicaments.be/usage-humain</p> <p>Risico voor het embryo of foetus vanwege tafasitamab: Er zijn geen carcinogeniteits- of genotoxiciteitsstudies uitgevoerd met tafasitamab. Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd om de potentiële effecten van tafasitamab op de vruchtbaarheid te evalueren. Tijdens dierproeven werden echter geen schadelijke effecten geobserveerd op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen. Als de patiënt die een FCBP is, zwanger wordt, wordt de behandeling stopgezet en de behandelende arts zal informatie verzamelen over haar zwangerschap, de resultaten en de</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| | <p>gezondheid van haar baby tot 2 maanden na de geboorte.</p> <p>11. Mannelijke patiënten dienen zonder onderbreking een effectief voorbehoedsmiddel te gebruiken tijdens het programma en gedurende 3 maanden na de laatste dosis van tafasitamab, indien hij seksueel actief is met een FCBP.</p> <p>Als de patiënt een man is, moet hij condooms gebruiken tijdens zijn deelname aan dit programma, ook al onderging hij een vasectomie. Dit geldt ook als zijn partner zwanger is.</p> <p>De patiënt moet zijn behandelende arts of diens medewerkers onmiddellijk op de hoogte brengen als hij/zij vermoedt dat</p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| | <p>hij/zij zwanger is of een kind heeft verwekt voordat hij/zij doorgaat met de behandelingen.</p> <p>Exclusiecriteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patiënten die een ander histologisch type van lymfoom hebben, d.w.z. indolent Non-Hodgkin lymfoom (NHL), Primair mediastinaal B-cell lymfoom of Burkitt-lymfoom 2. Patiënten met een voorgeschiedenis van diepveneuze trombose/embolie, dreigende trombo-embolie of bekende trombofilie of met een hoog risico op een voorval van trombo-embolie naar de mening van de onderzoeker, en die niet bereid zijn om/niet in staat zijn om profylaxe voor een voorval van trombo-embolie te nemen gedurende de volledige behandelingsperiode 3. Patiënten met: <ol style="list-style-type: none"> a. Ongecontroleerde actieve bacteriële of virale of schimmelinfecties, seropositief voor HBV/HCV tenzij viraal DNA/RNA niet is aangetoond. b. Bekende seropositiviteit voor of een voorgeschiedenis van actieve virale infectie met humaan immunodeficiëntie virus (hiv). c. Voorgeschiedenis of bewijs van systemische ziekte of andere maligniteiten (bijv. solide tumoren) die naar de mening van de onderzoeker het vermogen van de patiënt om deel te nemen aan het programma zou beletten of om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven in gevaar zou brengen d. Bekende of vermoedelijke overgevoeligheid voor de excipiënten die de formuleringen van het programmageneesmiddel bevatten. 4. Zwangerschap of vrouwen die borstvoeding geven 5. Patiënten die binnen de 14 dagen vóór de dosering van Dag 1: <ol style="list-style-type: none"> a. Een grote operatie ondergaan of een significant traumatisch letsel hebben opgelopen b. levende vaccins hebben ontvangen 6. betrokkenheid van CZS-lymfoom (primair of secundair) vertonen 7. Patiënten die in aanmerking komen voor een hoge dosis chemotherapie en stamceltransplantatie (zowel allogeen als autoloog). <p><u>Behandeling van het verzoek:</u></p> <p>Tafasitamab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De behandelende arts controleert de lopende klinische studies die geschikt zouden kunnen zijn voor de patiënten en controleert de in- en exclusiecriteria van het programma. |
|--|---|

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - De gemotiveerde aanvraag (met respect voor de definitie voor onbeantwoorde medische behoefte) door de behandelende arts voor een individuele levering van Tafasitamab aan de patiënt, zal naar de verantwoordelijke arts gestuurd worden (schriftelijk of op elektronische wijze). De verantwoordelijke arts moet zijn/haar goedkeuring tijdig verstrekken, bij voorkeur binnen de 3 werkdagen na ontvangst van het schriftelijk verzoek van de behandelende arts. - De verantwoordelijke arts controleert de inclusie-/exclusiecriteria en motivatie van de behandelende arts om deze patiënt in te schrijven. In geval van positief advies, stuurt de verantwoordelijke arts zijn of haar akkoord naar de verantwoordelijke van het programma die Tafasitamab via de apotheker en/of de behandelende arts beschikbaar zal stellen voor de patiënt. Zodra het verzoek is goedgekeurd door de Verantwoordelijke Arts, zal de behandelende arts geïnformeerd worden dat de patiënt is goedgekeurd en hij of zij zal de bestelling van Tafasitamab bevestigen aan de door Incyte aangewezen verantwoordelijke, Clinigen Group, die de administratieve aspecten van het MNP zal beheren. - De behandelende arts vult een toegangsformulier in van de patiënt en stuurt dit naar managedaccess@clinigengroup.com. De medicatie wordt meestal binnen de 7-10 werkdagen geleverd aan de ziekenhuisapotheek. - Clinigen is de MNP-serviceprovider van Incyte om Tafasitamab binnen het MNP te voorzien en te verdelen zoals is toegestaan onder Europese / lokale regelgeving. Clinigen biedt het portaal "Cliniport" aan voor de registratie van elke aanvraag van DLBCL-patiënten voor de behandeling met Tafasitamab die door erkende behandelende artsen wordt ingediend. Clinigen begeleidt de behandelende arts tijdens het proces van beoordeling en toegang tot Tafasitamab. - De initiatie en uitvoering van de behandeling met Tafasitamab voor een bepaalde patiënt valt onder de volledige en enige verantwoordelijkheid van de behandelende arts. <p>Lenalidomide:</p> <p>Lenalidomide wordt geleverd door Viartis Inc. in de vorm van een lokaal goedgekeurde commerciële verpakking na goedkeuring van de patiënt in het MNP door de verantwoordelijke arts en ontvangst van alle benodigde documenten zoals vereist door het risicobeheerplan (RMP) van lenalidomide (bijv. autorisatieformulier voor het voorschrift). Het voorschrift en gebruik van LEN in dit programma valt onder de volledige en enige verantwoordelijkheid van de behandelende arts.</p> <p>De medicatie wordt meestal binnen de 7-10 werkdagen geleverd aan de ziekenhuisapotheek.</p> |
|--|---|

| | |
|------------------------|---|
| Duur van het programma | Tafasitamab wordt gratis verstrekt door Incyte en lenalidomide wordt gratis verstrekt door Viatrix Inc. voor individuele patiënten, volgens de criteria vermeld in dit programma, vanaf de opstelling van het medical need programma totdat het product commercieel beschikbaar |
|------------------------|---|

| | |
|--|---|
| | <p>in België voor de beoogde indicatie of totdat, volgens de klinische beoordeling van de behandelende arts, de patiënt niet langer baat heeft bij het verderzetten van de behandeling, afhankelijk van wat het eerst plaatsvindt.</p> <p>Opmerking over het einde van het programma:</p> <p>Incyte behoudt zich het recht voor om een locatie te sluiten of het tafasitamab Medical Need Program te beëindigen als Incyte of de door haar aangewezen persoon dit nodig acht om medische, veiligheids-, regelgevende of andere redenen in overeenstemming met de toepasselijke wet- en regelgeving, en zal Mylan hiervan op de hoogte stellen als dit het geval is.</p> <p>De behandelend arts kan op elk moment overgaan tot het sluiten van de locatie.</p> <p>Redenen voor de vroegtijdige sluiting van het MNP door Incyte kunnen zijn, maar zijn niet beperkt tot:</p> <ul style="list-style-type: none">• Het niet naleven door de behandelende arts van de programmarichtlijnen, de vereisten van de IEC/IRB of lokale gezondheidsautoriteiten, of de procedures van Incyte.• Stopzetting van de verdere ontwikkeling van tafasitamab. <p>Het programma moet uiterlijk eindigen op het moment dat het geneesmiddel voor de indicatie van het programma in de handel verkrijgbaar is in België, tenzij het geneesmiddel in een andere indicatie in de handel verkrijgbaar is en de vergoedingsprocedure voor de indicatie in het programma nog loopt. In dit geval moet het programma stoppen wanneer de vergoedingsprocedure is beëindigd (ongeacht de uitkomst) of het vergoedingsdossier is ingetrokken.</p> <p>Op het moment dat het programma afloopt, dienen patiënten die in het programma zijn opgenomen over te stappen op de in de handel verkrijgbare geneesmiddelen.</p> <p>Als de combinatie tafasitamab / lenalidomide niet wordt vergoed in R/R DLBCL in België, zullen Incyte en Mylan beide geneesmiddelen blijven verstrekken aan de patiënten die al in het programma zijn opgenomen totdat de behandelend arts besluit de behandeling te stoppen.</p> <p>De duur van de behandeling moet in overeenstemming zijn met de ondersteunende klinische onderzoeken (bijvoorbeeld voor behandelingen die op een beperkte tijdsperiode zijn getest).</p> |
|--|---|

| | |
|---|--|
| <p>Distributievoorzwaarden</p> | <p>Zodra het verzoek is goedgekeurd door de verantwoordelijke arts, zal de behandelende arts geïnformeerd worden dat de patiënt is goedgekeurd en hij of zij zal de bestelling van Tafasitamab bevestigen aan Incyte via Clinigen Group, hun partner, die de distributie van Tafasitamab op de locatie zal beheren. De arts zal verantwoordelijk zijn voor de toediening/verdeling van Tafasitamab aan de patiënt in een ziekenhuis/klinische omgeving. Lenalidomide wordt geleverd door Viatrix Inc. in de vorm van een lokaal goedgekeurde commerciële verpakking na goedkeuring van de patiënt in het MNP door de verantwoordelijke arts en ontvangst van alle benodigde documenten zoals vereist door het risicobeheerplan (RMP) van lenalidomide (bijv. autorisatieformulier voor het voorschrift).</p> |
| <p>Verantwoordelijke van het programma</p> | <p>Incyte Biosciences International Sàrl Rue Docteur-Yersin 10 1110 Morges, Zwitserland</p> <p>Medisch contactpersoon: Michaël Beck Incyte Biosciences Benelux B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederland</p> <p>GSM-nummer: +32 478 98 81 99</p> <p>Voor vragen met betrekking tot de levering van het geneesmiddel: Clinigen Group Klantendienst Tel: +32 478 98 81 99 Fax: +32 2 200 86 80 managedaccess@clinigengroup.com</p> |
| <p>Modaliteiten voor de afvoer</p> | <p>Het geneesmiddel dat wordt geleverd in voor een individueel patiëntenverzoek in het kader van een medical need programma kan alleen worden gebruikt voor die bepaalde patiënt.</p> <p>Van de behandelende arts of hiervoor aangewezen persoon wordt verwacht dat hij of zij alle gebruikte, ongebruikte en gedeeltelijk gebruikte verpakkingen van geneesmiddelen verzamelt en bewaart. Na het afronden van de behandeling, zal de behandelend arts of hiervoor aangewezen persoon erop toezien dat alle resterende geneesmiddelen worden teruggestuurd naar Incyte of de aangewezen persoon voor vernietiging volgens de standaardwerkwijzen van de instelling.</p> |
| <p>De informatie voor registratie van vermoedelijke</p> | <p>Alle ernstige bijwerkingen moeten binnen de 24 uur nadat de behandelende arts hiervan op de hoogte is gebracht, door middel van het verstrekte standaardformulier per e-mail worden gemeld aan Incyte via:</p> |

| <p>onverwachte ernstige bijwerkingen</p> | <p>IncytePVG.SM@ppdi.com.</p> <p>Indien Clinigen per vergissing AE'sontvangt, zullen deze binnen één werkdag na kennisname wordenoorgestuurd via dezelfde e-mail: IncytePVG.SM@ppdi.com.</p> <p>Het geregistreerde SUSAR (Vermoeden van een onverwachte ernstige bijwerking) in dit medical need programma zal worden vermeld in het Veiligheidsrapport (DSJR) en in de laatste Brochure voor Onderzoekers, indien van toepassing. Om te voldoen aan de vereiste registratie in een lijst in overeenstemming met art. 106 §5 alinea 3 van het gewijzigde Koninklijk Besluit van 25/4/2014, zullen bijkomende SUSAR's die na de laatste publicatie van het DSUR zijn gemeld, worden vermeld in aanvulling op dit DSUR en de laatste versie van de Brochure voor Onderzoekers.</p> <p>Deze lijst moet alle SUSAR's bevatten die wereldwijd voorkomen in klinische studies met de productnaam en in dit medical need programma.</p> <p>Samenvatting veiligheidsprofiel</p> <p>De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn: infecties (73%), neutropenie (51%), asthenie (38%), anemie (36%), diarree (36%), trombocytopenie (31%), hoesten (26%), perifere oedeem (24%), pyrexie (24%), verminderde eetlust (22%).</p> <p>De vaakst voorkomen de ernstige bijwerkingen waren infectie (26%) inclusief pneumonie (7%) en febrile neutropenie (6%).</p> <p>15% van de patiënten moest tafasitamab definitief stopzetten vanwege een bijwerking. De vaakst voorkomende bijwerkingen die tot definitieve stopzetting van tafasitamab hebben geleid waren infecties en parasitaire aandoeningen (5%), zenuwstelselaandoeningen (2,5%) en ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen (2,5%).</p> <p>De frequentie van dosisaanpassing of onderbreking als gevolg van bijwerkingen was 65%. De vaakst voorkomende bijwerkingen die hebben geleid tot een onderbreking van de behandeling met tafasitamab waren bloed- en lymfestelselaandoeningen (41%).</p> <p><u>Tabel met lijst van bijwerkingen</u></p> <p>Bijwerkingen bij patiënten met recidiverend of refractair DLBCL die tafasitamab kregen in de klinische studie MOR208C203 (L-MIND)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stelselorgaan</th> <th>Frequentie</th> <th>Bijwerkingen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infecties en parasitaire aandoeningen</td> <td>Zeer vaak</td> <td>Bacteriële, virale en schimmelinfecties, inclusief opportunistische infecties met fatale gevolgen (bijv. bronchopulmonale aspergillosis, bronchitis).</td> </tr> </tbody> </table> | Stelselorgaan | Frequentie | Bijwerkingen | Infecties en parasitaire aandoeningen | Zeer vaak | Bacteriële, virale en schimmelinfecties, inclusief opportunistische infecties met fatale gevolgen (bijv. bronchopulmonale aspergillosis, bronchitis). |
|--|---|---|------------|--------------|---------------------------------------|-----------|---|
| Stelselorgaan | Frequentie | Bijwerkingen | | | | | |
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Zeer vaak | Bacteriële, virale en schimmelinfecties, inclusief opportunistische infecties met fatale gevolgen (bijv. bronchopulmonale aspergillosis, bronchitis). | | | | | |

| | | | |
|--|---|-----------|--|
| | | | pneumonie en urine­weginfectie) |
| | | Vaak | Sepsis (inclusief neutropene sepsis) |
| | Neoplasmata, Goedaardig en kwaadaardigen niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) | Vaak | Basaal celcarcinoom |
| | Bloed- en lymfestelselaandoe- ningen | Zeer vaak | Febriële neutropenie ⁺ , neutropenie ⁺ , trombocytopenie ⁺ , anemie, leukopenie ⁺ |
| | Immuunsysteemaan- doeningen | Vaak | Lymfopenie |
| | Voedings- en stofwisselingsstoor- nissen | Vaak | Hypogammaglobulinemie |
| | Zenuwstelselaandoe- ningen | Zeer vaak | Hypokaliëmie, minder eetlust |
| | Ademhalingsstelsel -, borstkas- en mediastinumaandoe- ningen | Vaak | Hypocalciëmie, hypomagnesiëmie |
| | Maagdarmstelselaan- doeningen | Vaak | Hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie |
| | Lever- en galaandoeningen | Zeer vaak | Dyspneu, hoesten |
| | Huid- en onderhuidaandoeni- ngen | Vaak | Exacerbatie van chronisch obstructieve longziekte, verstopte neus |
| | Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoe- ningen | Zeer vaak | Diarree, constipatie, braken, misselijkheid, buikpijn |
| | Nier- en urine­wegaandoenin- gen | Vaak | Hyperbilirubinemie, verhoogde transaminasen (inclusief verhoogde ALAT en/of ASAT), verhoogde gamma-glutamyltransferase |
| | | Zeer vaak | Uitslag (omvat verschillende soorten uitslag, bijv. huiduitslag, maculopapulaire uitslag, pruritische uitslag, erythematuze uitslag) |
| | | Vaak | Pruritus, alopecia, erytheem, hyperhidrosis |
| | | Zeer vaak | Rugpijn, spierspasmen |
| | | Vaak | Artralgie, pijn in extremiteiten, musculoskeletale pijn |
| | | Vaak | Verhoogde creatinine in het bloed |

| | | | |
|--|---|--|--|
| | <p>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen</p> <p>Onderzoeken</p> <p>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</p> | <p>Zeer vaak</p> <p>Vaak</p> <p>Vaak</p> <p>Vaak</p> | <p>Asthenie (inclusief malaise), vermoeidheid, perifeer oedeem, pyrexie</p> <p>Slijmvliesontsteking</p> <p>Gewichtsafname, verhoogde waarde C-reactief proteïne</p> <p>Infuus gerelateerde reactie</p> <p>Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen</p> <p>Myelosuppressie</p> <p>Behandeling met tafasitamab kan leiden tot ernstige of zeer ernstige myelosuppressie waaronder neutropenie, trombocytopenie en anemie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).</p> <p>In het L-MIND-onderzoek trad myelosuppressie (d.w.z. neutropenie, febriële neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie of anemie) op bij 65,4% van patiënten behandeld met tafasitamab. Myelosuppressie werd behandeld door vermindering of onderbreking van de behandeling met lenalidomide, onderbreking van tafasitamab en/of toediening van G-CSF (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Myelosuppressie heeft geleid tot onderbreking van tafasitamab in 41% en stoppen met tafasitamab in 1,2% van de gevallen.</p> <p>Neutropenie/febriële neutropenie</p> <p>Incidentie van neutropenie was 51%. Incidentie van graad 3 of 4 neutropenie was 49% en van graad 3 of 4 febriële neutropenie was 12%. De mediane duur van een bijwerking van neutropenie was 8 dagen (spreiding 1 – 222 dagen); mediane tijd tot optreden van eerste voorval van neutropenie was 49 dagen (spreiding 1 - 994 dagen).</p> <p>Trombocytopenie</p> <p>Incidentie van trombocytopenie was 31%. Incidentie van trombocytopenie graad 3 of 4 was 17%. De mediane duur van een bijwerking van trombocytopenie was 11 dagen (spreiding 1 – 470 dagen); mediane tijd tot optreden van eerste voorval van trombocytopenie was 71 dagen (spreiding 1 - 358 dagen).</p> <p>Anemie</p> <p>Incidentie van anemie was 36%. Incidentie van graad 3 of 4 anemie was 7%. De mediane duur van een bijwerking van anemie was 15 dagen (spreiding 1 – 535 dagen); mediane tijd tot optreden van eerste voorval van anemie was 49 dagen (spreiding 1 - 1129 dagen).</p> <p>Wanneer patiënten in het L-MIND-onderzoek werden overgezet van tafasitamab en lenalidomide in de combinatietherapie-fase op</p> |
|--|---|--|--|

tafasitamab in de verlengde monotherapie-fase, daalden de

| | |
|--|---|
| | <p>incidenties van hematologische bijwerkingen met ten minste 20% voor neutropenie, trombocytopenie en anemie; er werden geen incidenties gemeld van febriele neutropenie bij tafasitamab monotherapie (zie rubriek 4.2 en 4.4).</p> <p>Infecties</p> <p>In het L-MIND-onderzoek traden infecties op bij 73% van de patiënten. Incidentie van graad 3 of 4 infecties was 28%. De meest gemelde infecties van graad 3 of hoger waren pneumonie (7%), luchtweginfecties (4,9%), urineweginfecties (4,9%) en sepsis (4,9%). Infectie was fataal bij <1% van de patiënten (pneumonie) binnen 30 dagen na de laatste behandeling.</p> <p>Mediane tijd tot het eerste optreden van graad 3 of 4 infectie was 62,5 dagen (4 – = 1014 dagen). Gemiddelde duur van een infectie was 11 dagen (1 – 392 dagen).</p> <p>Infectie heeft geleid tot onderbreking van tafasitamab in 27% en stopzetting van tafasitamab in 4,9% van de gevallen.</p> <p>Infusiegerelateerde reacties</p> <p>In het L-MIND-onderzoek traden infusie gerelateerde reacties op bij 6% van de patiënten. Alle infusie gerelateerde reacties waren graad 1 en verdwenen op de dag van het voorval. Tachtig procent van deze reacties trad op tijdens cyclus 1 of 2. Symptomen omvatten koude rillingen, blozen, dyspneu en hypertensie (zie rubriek 4.2 en 4.4).</p> <p>Immunogeniciteit</p> <p>Bij 245 patiënten die werden behandeld met tafasitamab werden geen tijdens de behandeling optredende of door de behandeling gestimuleerde anti-tafasitamab antilichamen waargenomen. Reeds bestaande anti-tafasitamab antilichamen werden gedetecteerd bij 17/245 patiënten (6,9%); deze waren niet van invloed op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid van tafasitamab.</p> |
|--|---|