

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KIMMTRAK 100 Mikrogramm/0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine 0,5-ml-Durchstechflasche enthält 100 Mikrogramm Tebentafusp, entsprechend einer Konzentration von 200 µg/ml vor der Verdünnung.

Tebentafusp ist ein Fusionsprotein, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia-coli*-Zellen hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung in einer Einzeldosis-Durchstechflasche.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

KIMMTRAK wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

KIMMTRAK darf nur unter Anweisung und Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der über Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten verfügt und in der Lage ist, das Zytokin-Freisetzungssyndrom in einem Umfeld zu behandeln, in dem eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation unmittelbar zur Verfügung steht. Es wird empfohlen, zumindest die ersten drei KIMMTRAK-Infusionen in einem stationären Umfeld zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4).

Mit KIMMTRAK behandelte Patienten müssen einen HLA-A*02:01-Genotyp aufweisen, der mittels eines validierten HLA-Genotypisierungssassays nachgewiesen wurde.

Dosierung

Die empfohlene Dosis KIMMTRAK beträgt 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm einmal wöchentlich (siehe Abschnitt 6.6). Die Behandlung mit KIMMTRAK sollte fortgesetzt werden, solange dies für den Patienten einen klinischen

Vorteil darstellt und keine unzumutbare Toxizität auftritt (siehe Abschnitt 5.1).

Prämedikation

Zur Minimierung des Risikos einer mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) assoziierten Hypotonie ist auf Grundlage der klinischen Bewertung und des Volumenstatus des Patienten vor Beginn der KIMMTRAK-Infusion dieser Flüssigkeit intravenös zu verabreichen.

Bei Patienten, die wegen einer bestehenden Nebenniereninsuffizienz systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Erhaltungstherapie erhalten, ist wegen des Risikos einer Hypotonie eine Anpassung der Kortikosteroid-Dosis zu erwägen.

Dosisanpassungen

Verringerungen der Dosis von KIMMTRAK werden nicht empfohlen. Zur Behandlung von Nebenwirkungen sollte die Gabe von KIMMTRAK wie in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgeführt ausgesetzt oder beendet werden.

Wird ein CRS vermutet, ist dieses hinsichtlich der Symptome zu bestätigen und umgehend gemäß der in Tabelle 1 aufgeführten Empfehlungen zu behandeln. Die Behandlungsleitlinie bei akuten Hautreaktionen ist in Tabelle 2 beschrieben.

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 2

Tabelle 1: CRS-Einstufung und Behandlungsleitlinie

CRS-Grad*	Behandlung
<p>Grad 1 Temperatur ≥ 38 °C Keine Hypotonie oder Hypoxie</p>	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung fortsetzen und symptomatische Unterstützung leisten. Auf Anstieg des CRS-Schweregrads überwachen.
<p>Grad 2 Temperatur ≥ 38 °C Hypotonie, die mit Flüssigkeitsgabe behandelbar ist und keine Vasopressoren erfordert Sauerstoffversorgung beinhaltet Nasenkanüle mit geringer Durchflussrate (Sauerstoffzufuhr ≤ 6 l/min) oder Blow-by</p>	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung fortsetzen und bei Bedarf intravenöse Bolusgabe von Flüssigkeiten und Sauerstoff mittels Nasenkanüle mit geringer Durchflussrate oder Blow-by. Sollten sich Hypotonie und Hypoxie nicht innerhalb von 3 Stunden verbessern oder das CRS verschlimmern, sind hochdosierte Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös zu verabreichen. Bei einem CRS vom Grad 2, das andauert (Dauer: 2–3 Stunden) oder erneut auftritt (Aufreten eines CRS vom Grad ≥ 2 bei mehr als einer Dosis), sind Kortikosteroide als Prämedikation (z. B. 4 mg Dexamethason oder Äquivalent) mindestens 30 Minuten vor der nächsten Dosis zu verabreichen.
<p>Grad 3 Temperatur ≥ 38 °C Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erforderlich Nasenkanüle mit hoher Durchflussrate (Sauerstoffzufuhr > 6 l/min), Gesichtsmaske, Non-Rebreathe-Maske oder Venturi-Maske erforderlich</p>	<ul style="list-style-type: none"> KIMMTRAK absetzen, bis CRS und Folgeerscheinungen abgeklungen sind. Hochdosierte Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös verabreichen. Bei Bedarf Tocilizumab verabreichen. <ul style="list-style-type: none"> Patientengewicht ≤ 30 kg: 1 Stunde 12 mg/kg intravenös Patientengewicht ≥ 30 kg: 1 Stunde 8 mg/kg intravenös (Höchstdosis 800 mg) KIMMTRAK mit der gleichen Dosis fortsetzen (d. h. nicht erhöhen, wenn während initialer Dosiserhöhung CRS vom Grad 3 auftrat; Erhöhung fortsetzen, sobald Dosis vertragen wird). Bei einem CRS vom Grad 3 sind Kortikosteroide als Prämedikation (z. B. 4 mg Dexamethason oder Äquivalent) mindestens 30 Minuten vor der nächsten Dosis zu verabreichen.
<p>Grad 4 Temperatur ≥ 38 °C Mehrere Vasopressoren erforderlich (ausgenommen Vasopressin) Überdruck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung) erforderlich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> KIMMTRAK permanent absetzen. Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös verabreichen.

* Basierend auf Konsensus-Richtlinien zur graduellen Einstufung des CRS durch die American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee et al. 2019).

Tabelle 2: Behandlungsempfehlungen und Dosisanpassungen bei akuten Hautreaktionen

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Behandlung
Akute Hautreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • KIMMTRAK absetzen bis Erreichen von Grad ≤ 1 oder Ausgangswert. • Anwendung einer Anti-Juckreiz-Behandlung (z. B. nicht sedierende, langwirksame Antihistaminika). • Topische Kortikosteroide anwenden zur symptomatischen Behandlung von Ausschlag, der nicht auf eine Anti-Juckreiz-Behandlung anspricht. • Bei anhaltenden Symptomen systemische Steroide anwenden. • Dosiserhöhung von KIMMTRAK fortsetzen, wenn derzeitige Dosis weniger als 68 μg beträgt, oder mit gleicher Dosishöhe fortsetzen, wenn Dosiserhöhung abgeschlossen wurde.
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • KIMMTRAK absetzen bis Erreichen von Grad ≤ 1 oder Ausgangswert. • Anwendung topischer und oraler Kortikosteroide. • Bei anhaltenden Reaktionen, die nicht auf orale Steroide ansprechen, intravenöse Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) in Erwägung ziehen. • KIMMTRAK mit der gleichen Dosis fortsetzen (d. h. nicht erhöhen, wenn während initialer Dosiserhöhung CRS vom Grad 3 auftrat; Erhöhung fortsetzen, sobald Dosis vertragen wird).
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • KIMMTRAK permanent absetzen. • Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös verabreichen.

^a Basierend auf National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 (NCI CTCAEv4.03).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KIMMTRAK bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörungen

Basierend auf Analysen zur Sicherheit und Wirksamkeit ist bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen können aufgrund ungenügender pharmakokinetischer Daten keine Dosisempfehlungen gemacht werden. Die Dosierung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist daher mit Vorsicht und sorgfältiger Überwachung vorzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Herzerkrankungen in der Anamnese

KIMMTRAK wurde nicht bei Patienten mit signifikanten Herzerkrankungen in der Anamnese untersucht. Patienten mit Herzerkrankungen, QT-Verlängerung und Risikofaktoren für Herzinsuffizienz sind sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

KIMMTRAK ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt 15 bis 20 Minuten.

KIMMTRAK muss für intravenöse Infusionen mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung, die Humanalbumin enthält, verdünnt werden. Jede Durchstechflasche KIMMTRAK ist nur als Einzeldosis vorgesehen. Die Durchstechflasche mit KIMMTRAK darf nicht geschüttelt werden.

Hinweise zur Verdünnung und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

Die ersten drei Behandlungsdosen

Die ersten drei Dosen KIMMTRAK sind in einem stationären Umfeld zu verabreichen,

mit Überwachung auf Anzeichen und Symptome des CRS über Nacht für mindestens 16 Stunden. Vitalzeichen sind vor Dosisgabe und danach mindestens alle 4 Stunden bis zum Abklingen der Symptome zu überwachen. Sofern klinisch angezeigt, ist eine häufigere Überwachung oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts vorzunehmen.

Wenn während einer der ersten drei KIMMTRAK-Infusionen bei Patienten eine Hypotonie vom Grad 3 oder 4 auftritt, sind die Patienten bei den darauffolgenden drei Infusionen mindestens 4 Stunden lang jeweils stündlich in einem ambulanten Umfeld zu kontrollieren.

Anschließende Behandlungsdosen

Sobald eine Dosis von 68 μg vertragen wird, (d. h. keine Hypotonie vom Grad ≥ 2 , die eine medizinische Intervention erfordert), können Folgedosen in geeigneten ambulanten Versorgungseinrichtungen verabreicht werden. Patienten sind nach jeder Infusion mindestens 60 Minuten zu beobachten. Patienten, die mindestens 3 Monate lang ambulant mit KIMMTRAK behandelt wurden, ohne dass es zu Unterbrechungen kam, die länger als 2 Wochen dauerten, kann die ambulante Kontrolle anschließender Dosisgaben nach jeder Infusion auf ein Minimum von 30 Minuten verringert werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Bei den meisten Patienten trat nach Tebentafusp-Infusionen das CRS auf. Die Diagnose des CRS wurde meistens aufgrund von Fieber gestellt, gefolgt von Hypotonie und selten Hypoxie. Andere häufig beobachtete Symptome des CRS waren Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung und Kopfschmerzen.

In den meisten Fällen setzte das CRS am Tag der Infusionsgabe ein und klang innerhalb eines medianen Zeitraums von 2 Tagen wieder ab. In nahezu allen CRS-Fällen trat Fieber auf, wobei die Körpertemperatur bei diesen Patienten üblicherweise innerhalb der ersten 8 Stunden nach der Tebentafusp-Infusion anstieg. CRS führte nur selten (1,2%) zum Absetzen der Behandlung.

Die Überwachung der Patienten auf Anzeichen oder Symptome des CRS für mindestens 16 Stunden nach den ersten drei Tebentafusp-Infusionen muss im stationären Umfeld mit sofortigem Zugang zu Arzneimitteln und Ausrüstung zur Reanimation erfolgen, um das CRS behandeln zu können. Bei Feststellung eines CRS ist eine sofortige Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen einzuleiten, darunter Antipyretika, intravenös verabreichte Flüssigkeiten, Tocilizumab oder Kortikosteroide, um eine Steigerung bis hin zu schweren oder lebensbedrohlichen Ereignissen zu verhindern. Patienten sind bis zum Abklingen der Reaktionen zu überwachen.

Bei Folgedosen sind Patienten nach der Behandlung engmaschig zu überwachen, um Anzeichen und Symptome des CRS zeitnah zu erkennen (siehe Abschnitt 4.2, Art der Anwendung). Bei Patienten mit Komorbiditäten, einschließlich kardiovaskulären Erkrankungen, kann ein erhöhtes Risiko für Folgeerscheinungen des CRS bestehen.

Die Behandlung mit Tebentafusp wurde bei Patienten mit klinisch signifikanten Herzerkrankungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Abhängig von der Länge und

dem Schweregrad des CRS ist die Behandlung mit Tebentafusp zu unterbrechen oder zu beenden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1).

Akute Hautreaktionen

Unter Tebentafusp-Infusionen wurden akute Hautreaktionen berichtet, die möglicherweise auf den Wirkmechanismus und die gp100-Expression in normalen Melanozyten der Haut zurückzuführen sind. Akute Hautreaktionen umfassten hauptsächlich Ausschlag, Pruritus, Erythem und Hautödem (siehe Abschnitt 4.8).

Üblicherweise traten akute Hautreaktionen nach jeder der ersten drei Tebentafusp-Infusionen auf und nahmen mit der Zeit an Schwere und Häufigkeit ab. Die meisten Symptome klangen ohne Gabe von systemischen Kortikosteroiden und ohne Langzeitfolgen ab.

Akute Hautreaktionen können mit Antihistaminika und topischen Kortikosteroiden behandelt werden. Bei anhaltenden oder schweren Symptomen ist die Anwendung systemischer Steroide zu erwägen. Die Behandlung von Anzeichen und Symptomen von Hautreaktionen kann zum vorübergehenden Aufschieben nachfolgender Tebentafusp-Behandlungen führen (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2).

Herzerkrankungen

Herzerkrankungen wie Sinustachykardie und Arrhythmien wurden bei Patienten beobachtet, die mit Tebentafusp behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen kann ein erhöhtes Risiko für Folgeerscheinungen des CRS bestehen, weshalb sie sorgfältig zu überwachen sind. Treten bei einem Patienten Anzeichen oder Symptome von kardialen Ereignissen auf, sind diese zu untersuchen und umgehend zu behandeln. Darüber hinaus ist bei zugrundeliegendem CRS als auslösender Faktor eine angemessene Behandlung einzuleiten.

Nach einer Behandlung mit Tebentafusp wurden Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Tebentafusp sollte bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in der Anamnese oder einer entsprechenden Veranlagung sowie bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, mit Vorsicht erfolgen.

Bei allen Patienten sollte vor der Behandlung mit Tebentafusp und nach Beginn der Behandlung innerhalb der ersten 3 Wochen und danach je nach klinischer Indikation ein Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet werden. Die Behandlung mit Tebentafusp ist auszusetzen, wenn QTcF 500 ms übersteigt oder um ≥ 60 ms gegenüber dem Ausgangswert ansteigt. Außerdem sind alle zugrundeliegenden auslösenden Faktoren, einschließlich Elektrolytstörungen, zu behandeln. Die Behandlung ist fortzusetzen, sobald sich das QTcF-Intervall auf < 500 ms verbessert oder die Abweichung gegenüber dem Ausgangswert < 60 ms beträgt. Abhängig von der Länge und dem Schweregrad des kardialen Ereignisses und damit einhergehendem CRS ist die Behandlung mit Te-

bentafusp zu unterbrechen oder zu beenden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1).

Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis Tebentafusp eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Tebentafusp wurden keine formellen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt.

Die Einleitung einer Behandlung mit Tebentafusp führt zur vorübergehenden Freigabe von Zytokinen, was CYP450-Enzyme unterdrücken kann. Das höchste Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen besteht jeweils während der ersten 24 Stunden nach den ersten drei Dosen Tebentafusp bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, und zwar insbesondere dann, wenn diese eine geringe therapeutische Breite aufweisen. Diese Patienten sind auf das Auftreten von Toxizität (z. B. Warfarin) bzw. die Arzneimittelkonzentrationen (z. B. Ciclosporin) zu überwachen. Bei Bedarf ist die Dosis gleichzeitig angewendeter Arzneimittel anzupassen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tebentafusp und mindestens 1 Woche nach der letzten Tebentafusp-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tebentafusp bei Schwangeren vor. Mit Tebentafusp wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktion durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Tebentafusp während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist vor Einleitung einer Behandlung mit Tebentafusp der Schwangerschaftsstatus zu bestimmen.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Tebentafusp/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Tebentafusp unterbrochen werden.

Fertilität

Mit Tebentafusp wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Die Wirkung von Tebentafusp auf die männliche und weibliche Fertilität ist nicht bekannt.

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

Tebentafusp hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei mit KIMMTRAK behandelten Patienten waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (88 %), Ausschlag (85 %), Fieber (79 %), Pruritus (72 %), Ermüdung (66 %), Übelkeit (56 %), Schüttelfrost (55 %), Abdominalschmerz (49 %), Ödem (49 %), Hypo-/Hyperpigmentierung (48 %), Hypotonie (43 %), trockene Haut (35 %), Kopfschmerzen (32 %) und Erbrechen (34 %).

Bei 4 % der behandelten Patienten führten Nebenwirkungen zum permanenten Absetzen von KIMMTRAK. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Absetzen von KIMMTRAK führte, war das Zytokin-Freisetzungssyndrom.

Nebenwirkungen, die zu mindestens einem Aussetzen der Dosis führten, traten bei 26 % der mit KIMMTRAK behandelten Patienten auf (wöchentliche Dosisgabe), mit einem Median von einer ausgesetzten Dosis. Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 % der Patienten ein Aussetzen der Dosis erforderten, waren Ermüdung (3 %; Grad 1–3), Fieber (2,7 %; Grad 1–3), Alaninaminotransferase erhöht (2,4 %; Grad 1–4), Aspartataminotransferase erhöht (2,4 %; Grad 1–3), Abdominalschmerz (2,1 %; Grad 1–3) und Lipase erhöht (2,1 %; Grad 1–3).

Bei 4,2 % in der mit KIMMTRAK behandelten Patientengruppe führten Nebenwirkungen zu mindestens einer Dosisänderung. Nebenwirkungen, die bei ≥ 1 % der Patienten eine Dosisänderung erforderten, waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (1,9 %; Grad 1–3) und Hypotonie (1,1 %; Grad 2–4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 3 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die in zwei klinischen Studien (IMCgp100-102 und IMCgp100-202) bei 378 Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom auftraten, die das empfohlene Dosierungsschema von KIMMTRAK in Form von 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm wöchentlich erhielten.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und bevorzugter Terminologie geordnet. Häufigkeiten aufgetretener Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge des Schweregrads angegeben.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten, die KIMMTRAK als Monotherapie erhielten

Nebenwirkungen	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Nasopharyngitis
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetit vermindert, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie
Gelegentlich	Tumorlysesyndrom
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit
Häufig	Angst
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen ² , Schwindelgefühl, Parästhesie
Häufig	Geschmacksstörung
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Tachykardie ²
Häufig	Arrhythmie ² , Vorhofflimmern ²
Gelegentlich	Angina pectoris ² , Herzinsuffizienz ²
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypotonie ² , Flush, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe
Häufig	Schmerzen im Oropharynx, Hypoxie ²
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit ² , Erbrechen ² , Diarrhoe, Abdominalschmerz, Obstipation, Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag, Pruritus, trockene Haut, Hypo-/Hyperpigmentierung ⁴ , Erythem
Häufig	Alopezie, nächtliche Schweißausbrüche
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Schmerz in einer Extremität
Häufig	Muskelspasmen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber ² , Ermüdung ³ , Schüttelfrost ² , Ödem ⁵ , grippeähnliche Erkrankung
Untersuchungen	
Sehr häufig	Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Lipase erhöht, Anämie, Lymphozytenzahl erniedrigt, Phosphat im Blut erniedrigt, Kreatinin im Blut erhöht
Häufig	Amylase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leukozytenzahl erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Glukose im Blut erhöht
Gelegentlich	Elektrokardiogramm QT verlängert

¹ CRS wurde entsprechend den Konsensus-Richtlinien zur graduellen Einstufung des CRS durch die ASTCT adjudiziert (Lee et al. 2019). Es wird ein adjudiziertes CRS verwendet anstelle eines durch Prüfärzte berichteten CRS.

² Einige Ereignisse können mit CRS assoziiert sein oder davon unabhängig berichtete Ereignisse.

³ Einschließlich Ermüdung und Asthenie.

⁴ Einschließlich erworbene Pigmentlosigkeit der Haare, Ephelides, Verfärbung von Wimpern, Hypopigmentierung der Wimpern, Änderungen der Haarfarbe, Lentigo, Pigmentierungsstörung, Netzhautdepigmentierung, Hautdepigmentierung, Hautverfärbung, Hauthyperpigmentierung, Hauthypopigmentierung, Lentigo solaris, Vitiligo.

⁵ Einschließlich Augenödem, Schwellung des Auges, Augenlidödem, Schwellung um die Augenhöhle, Periorbitalödem, Schwellung des Augenlids, Pharynxödem, Lippenödem, geschwollene Lippe, Gesichtsoedem, generalisiertes Ödem, lokalisierendes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, periphere Schwellung, Schwellung, geschwollenes Gesicht.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

In der klinischen Studie IMCgp100-202 kam es bei 89 % der mit KIMMTRAK behandelten Patienten zu einem Zytokin-Freisetzungssyndrom (adjudiziert entsprechend den Konsensus-Richtlinien zur graduellen Einstufung durch ASTCT 2019). Unter der CRS-Gesamtinzidenz waren 12 % der Ereignisse vom Grad 1, 76 % vom Grad 2 und 0,8 % vom Grad 3. Die am häufigsten beobachteten

symptome des CRS waren Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung, Hypotonie und Kopfschmerzen. Ereignisse vom Grad 3, die im Zusammenhang mit dem CRS beobachtet werden können, sind Tachykardie, Hypoxie, Angina pectoris, Vorhofflattern und Funktionsstörung des linken Ventrikels.

Die Mehrheit (84 %) der CRS-Episoden begann am Tag der Infusionsgabe. Die mediane Zeit bis zum Abklingen des CRS lag bei 2 Tagen. CRS führte nur selten (1,2 %) zum Absetzen der Behandlung. Alle CRS-Symptome bildeten sich zurück und waren meistens behandelbar mit intravenöser Flüssigkeitsgabe, Antipyretika oder einer Einzeldosis Kortikosteroide. Zwei Patienten (0,8 %) erhielten Tocilizumab.

Informationen zum klinischen Management des CRS sind in Abschnitt 4.2, Tabelle 1, zu finden.

Akute Hautreaktionen

In der Studie IMCgp100-202 traten bei 91 % der mit KIMMTRAK behandelten Patienten akute Hautreaktionen auf, darunter Ausschlag aller Grade (83 %), Pruritus (69 %), Erythem (25 %) und Hautödem (27 %). Die meisten Hautreaktionen waren vom Grad 1 (28 %) oder 2 (44 %), und bei einigen mit KIMMTRAK behandelten Patienten kam es zu Ereignissen vom Grad 3 (21 %). Bei den Patienten, bei denen Ausschlag beobachtet wurde, handelte es sich häufig um Ausschlag (55 %), makulopapulösen Ausschlag (31 %) und Exfoliation der Haut (21 %). Nebenwirkungen vom Grad 3 in Form von Ausschlag wurden bei 5 % der Patienten berichtet und umfassten Ausschlag (2,4 %) und makulopapulösen Ausschlag (1,6 %).

Üblicherweise traten akute Hautreaktionen nach jeder der ersten drei KIMMTRAK-Infusionen auf, wobei die Häufigkeit der Reaktionen vom Grad ≥ 3 abnahm (Dosis 1: 17 %, Dosis 2: 10 %, Dosis 3: 8 %, Dosis 4: 3 %). Die mediane Zeit bis zum Einsetzen akuter Hautreaktionen betrug 1 Tag bei mit KIMMTRAK behandelten Patienten, die mediane Zeit bis zur Verbesserung auf Grad ≤ 1 betrug 6 Tage.

Informationen zum klinischen Management akuter Hautreaktionen sind in Abschnitt 4.2, Tabelle 2, zu finden.

Erhöhte Leberenzymwerte

In der Studie IMCgp100-202, in der 95 % der Patienten bereits Lebermetastasen aufwiesen, war bei 65 % der mit KIMMTRAK behandelten Patienten eine Erhöhung von ALT/AST auf Grad ≥ 1 zu beobachten. Erhöhungen des Bilirubins wurden bei 27 % der Patienten berichtet, wobei diese hauptsächlich mit einer Größenzunahme der Lebermetastasen assoziiert waren. Die Mehrheit der ALT/AST-Erhöhungen auf Grad 3 oder 4 trat im Allgemeinen während der ersten 3 KIMMTRAK-Infusionen auf. Bei den meisten Patienten mit ALT/AST-Erhöhungen auf Grad 3 oder 4 verbesserten sich diese innerhalb von 7 Tagen auf Grad ≤ 1 .

Immunogenität

Behandlungsbedingte ADA (Antikörper gegen Arzneimittel) gegen Tebentafusp wurden bei 33 % bzw. 29 % der Patienten, die Tebentafusp erhielten, in Studie IMCgp100-102 bzw. Studie IMCgp100-202 im gesamten

Dosisbereich nachgewiesen. Der mediane Zeitraum bis zur ADA-Bildung betrug 6 bis 9 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Tebentafusp.

Es lagen keine Hinweise zur Auswirkung von ADA auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Tebentafusp vor, auch wenn die geringe Anzahl an Patienten, die einen hohen ADA-Titer aufwiesen, keine belastbaren Schlussfolgerungen hinsichtlich der klinischen Bedeutung zulässt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen zu Überdosierungen von Tebentafusp vor. Im Fall einer Überdosierung müssen Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung umgehend eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Tebentafusp ist ein bispezifisches Fusionsprotein, das aus einem T-Zell-Rezeptor (TCR; Steuerdomäne) besteht, der mit einem Antikörperfragment fusioniert ist, das an CD3 (Differenzierungsgruppe 3; Effektor-domäne) bindet. Das TCR-Ende bindet mit hoher Affinität an ein gp100-Peptid, das auf der Zelloberfläche von Tumorzellen des uvealen Melanoms vom humanen Leukozyten-Antigen-A*02:01 (HLA-A*02:01) präsentiert wird. Die Effektor-domäne bindet an den CD3-Rezeptor der polyklonalen T-Zellen.

Bei Bindung der TCR-Steuerdomäne von Tebentafusp an Uveamelanomzellen und der CD3-Effektor-domäne an polyklonale T-Zellen wird eine immunologische Synapse gebildet. Diese immunologische Synapse führt zur Umleitung und Aktivierung polyklonaler T-Zellen, und zwar unabhängig von deren ursprünglichen TCR-Spezifität. Tebentafusp-aktivierte polyklonale T-Zellen setzen inflammatorische Zytokine und zytolytische Proteine frei, was zur direkten Lyse von Tumorzellen des Uveamelanoms führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach der Behandlung mit Tebentafusp wurde eine vorübergehende und klinisch nicht signifikante Verringerung der Lymphozytenzahl im Blut beobachtet. Die Verringerung der Lymphozyten erfolgte nach Gabe der ersten 3 Dosen am jeweiligen Folgetag und

kehrte vor Gabe der Folgedosen auf den Ausgangswert zurück.

Nach der Behandlung mit Tebentafusp wurden in Proben, die nach Gabe der ersten drei Dosen genommen wurden, vorübergehende Anstiege der Serumspiegel von entzündungsfördernden Zytokinen und Chemokinen beobachtet. Maximalspiegel wurden 8 bis 24 Stunden nach der Behandlung mit Tebentafusp beobachtet, und die Spiegel kehrten vor Gabe der Folgedosen auf den Ausgangswert zurück.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studie IMCgp100-202: Zuvor unbehandeltes metastasiertes uveales Melanom

Bei der Studie IMCgp100-202 handelte es sich um eine randomisierte, unverblindete, multizentrische Studie, in die Patienten mit HLA-A*02:01-positivem metastasiertem Uveamelanom aufgenommen wurden, die zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Patienten durften zuvor keine systemische Behandlung oder lokale (die Leber betreffende) Therapie des metastasierten Uveamelanoms erhalten haben, mit Ausnahme einer vorherigen chirurgischen Resektion der oligometastasierten Erkrankung. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn innerhalb von 6 Monaten vor Behandlungsbeginn symptomatische oder unbehandelte Hirnmetastasen, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, nach der Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall (QTcF) > 470 ms oder kongenitales Long-QT-Syndrom, akuter Myokardinfarkt und instabile Angina pectoris vorlagen.

Die Patienten erhielten randomisiert (2:1) entweder Tebentafusp wöchentlich als intravenöse Infusion gemäß dem empfohlenen intraindividuellen Dosierungsschema (Abschnitt 4.2) oder eine durch den Prüfarzt ausgewählte Behandlung (Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin) in den zugelassenen Dosen des jeweiligen Arzneimittels bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Die Patienten konnten mit Tebentafusp, Pembrolizumab oder Ipilimumab über die Krankheitsprogression hinaus behandelt werden, wenn sie nach Ansicht des Prüfarztes klinisch stabil waren, einen klinischen Nutzen daraus zogen und keine Anzeichen unzumutbarer Toxizität zeigten. Behandlungsunterbrechungen von bis zu 2 aufeinanderfolgenden Wochen waren erlaubt. Die Randomisierung war stratifiziert nach Lactatdehydrogenase (LDH)-Status, einem bekannten prognostischen Faktor für nicht resektierbare oder metastasierte Uveamelanome.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (OS) bei allen in der Studie randomisierten Patienten. Eine Beurteilung des Tumors wurde alle 12 Wochen durchgeführt. Ein weiterer Wirksamkeitsendpunkt war das durch den Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS). Insgesamt wurden 378 Patienten randomisiert. 252 wurden der Tebentafusp-Gruppe zugeteilt und 126 der Gruppe, die eine durch den Prüfarzt ausgewählte Behandlung (Pembrolizumab: 82 %; Ipilimumab: 12 %; oder Dacarbazin: 6 %) erhielt. Das mediane Alter betrug 64 Jahre (Bereich: 23–92 Jahre), darunter 49,5 % ≥ 65 Jahre, 87 % der Pa-

tienten waren weiß, 50 % waren weiblich. Der Ausgangswert des ECOG-Performance-Status betrug 0 (72 %), 1 (20,4 %) oder 2 (0,3 %); 36 % wiesen erhöhte LDH-Spiegel auf und 95 % hatten Lebermetastasen.

In dieser Studie, IMCgp100-202, erhielten 43 % der Patienten eine Behandlung mit Tebentafusp über die Progression hinaus, ohne dass neue Sicherheitssignale identifiziert wurden. Die mediane Behandlungsdauer mit Tebentafusp über die Progression hinaus betrug 8 Wochen. 21,5 % aller während der Studie verabreichten Tebentafusp-Infusionen wurden nach der Progression verabreicht.

Nach Vollendung der primären Wirksamkeitsanalyse durften Patienten aus der Gruppe, die eine durch den Prüfarzt ausgewählte Behandlung erhielt, in die mit Tebentafusp behandelte Gruppe wechseln. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,4 Monaten favorisierte das aktualisierte Gesamtüberleben weiterhin die mit Tebentafusp behandelte Gruppe (HR = 0,58; 95 %-KI 0,44; 0,77). Zum Zeitpunkt der Analyse waren 16 Patienten in die mit Tebentafusp behandelte Gruppe gewechselt.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4 und Abbildung 1 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 1 auf Seite 6

Studie IMCgp100-102: Zuvor behandeltes metastasiertes uveales Melanom

Bei der Studie IMCgp100-102 handelte es sich um eine unverblindete, multizentrische Phase-II-Studie mit 127 Patienten, die entsprechend dem in Abschnitt 4.2 empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden. Die Patienten mussten HLA-A*02:01-positiv sein. Patienten waren geeignet, wenn sie nach mindestens einer vorherigen die Leber betreffenden Therapie oder systemischen Therapie, einschließlich Immuncheckpoint-Inhibitoren, nach Metastasenbildung eine Krankheitsprogression erfahren hatten. Patienten wurden ausgeschlossen beim Vorliegen klinisch signifikanter Herzerkrankungen und bei vorhandenen symptomatischen oder unbehandelten Hirnmetastasen.

Die Messung eines bedeutenden Wirksamkeitseindpunkts beinhaltete die bestätigte ORR, bewertet durch eine unabhängige zentrale Beurteilung (ICR) anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST) v1.1. Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte umfassten PFS, DCR, DOR und OS.

Das mediane Alter betrug 61 Jahre, 50,0 % waren weiblich, 99 % waren weiß, der ECOG-Performance-Status betrug 0 (70 %) oder 1 (30 %) und 96 % der Patienten wiesen Lebermetastasen auf. Vorherige Behandlungen umfassten Immuntherapie (73 % der Patienten), einschließlich Immuncheckpoint-Inhibitoren (PD-1/PD-L1: 65 %; CTLA-4: 31 %), und die Leber betreffende Therapien (45 %). Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie IMCgp100-102 sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7

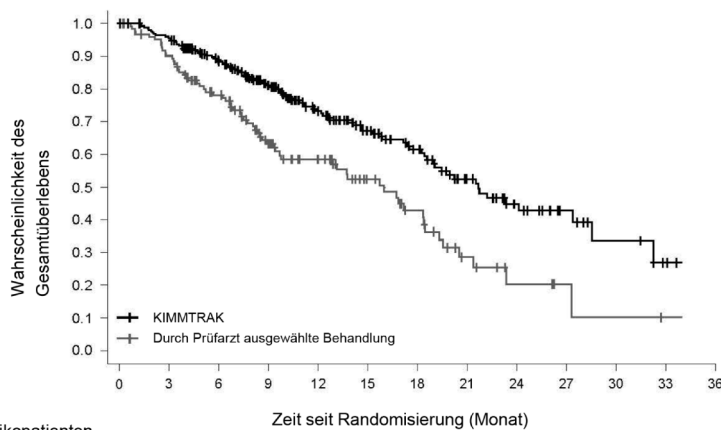
Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse der Studie IMCgp100-202

Primäre und sekundäre Endpunkte	KIMMTRAK (n = 252)	Durch Prüfarzt ausgewählte Behandlung (n = 126)
Gesamtüberleben (OS)¹		
Anzahl Todesfälle	87 (34,5 %)	63 (50 %)
Median Monate (95 %-KI)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
HR (95 %-KI) ^{2, 4}	0,51 (0,37; 0,71)	
Stratifizierter Log-Rank p-Wert ²	p = < 0,0001	
Progressionsfreies Überleben (PFS)^{3, 4}		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	198 (78,6 %)	97 (77 %)
Median in Monaten (95 %-KI)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (95 %-KI) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
Stratifizierter Log-Rank p-Wert ²	p = 0,0139	
Objektive Ansprechrate (ORR)⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
95 %-KI	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Komplette Remission (CR)	1 (0,4)	0
Partielle Remission (PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Stabile Erkrankung (SD) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Mediane Dauer des Ansprechens		
Monate (95 %-KI)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7; --)

KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio

- Bei einer vorher festgelegten Zwischenanalyse wurden 150 OS-Ereignisse beobachtet, und es wurde ein Grenzwert für *p* zur Bestimmung der einsetzenden Wirksamkeit (0,006) durch eine Alpha-Spending-Funktion nach Lan-DeMets mit einem Grenzwert vom O'Brien-Fleming-Typ festgelegt.
- Zweiseitiger *p*-Wert bezogen auf Log-Rank-Test stratifiziert nach LDH.
- Beurteilt durch Prüfarzt anhand RECIST-v1.1-Kriterien.
- Hazard Ratio basiert auf proportionalem Hazard-Modell stratifiziert nach LDH-Status.
- Bezogen auf ≥ 24 Wochen.
- Aktualisiert anhand aller Patienten, die eine Gelegenheit für mindestens 3 radiografische Beurteilungen hatten

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in der Studie IMCgp100-202



Anzahl der Risikopatienten

	252	242	221	197	167	132	109	90	71	59	44	33	22	17	9	6	5	0
KIMMTRAK	252	242	221	197	167	132	109	90	71	59	44	33	22	17	9	6	5	0
Durch Prüfarzt ausgewählte Behandlung	126	116	100	86	69	48	43	34	27	20	12	7	4	4	1	1	1	0

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für KIMMTRAK eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung okulärer Melanome gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik von Tebentafusp scheint innerhalb eines Dosisbereichs von 20 µg bis 68 µg linear und dosisproportional zu sein. Nach wöchentlicher intravenöser Infusion bei Patienten mit metastasiertem Uveamelanom erreichte die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) 4,2–13,7 ng/ml unmittelbar am Ende der Infusion (t = 0,5 Stun-

den). Bei einem wöchentlichen Dosierungsschema zeigte sich unter den therapeutischen Zieldosen keine Akkumulation.

Verteilung

Tebentafusp zeigte keine umfangreiche Verteilung, aber ein dem Blutvolumen vergleichbares Verteilungsvolumen (5,25 l).

Biotransformation

Der Stoffwechselweg von Tebentafusp wurde bislang nicht untersucht. Es ist davon auszugehen, dass Tebentafusp ähnlich wie andere therapeutische Proteine über katabolische Stoffwechselwege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Die Ausscheidung von Tebentafusp wurde bislang nicht vollständig untersucht. Aufgrund seiner Molekülgröße, die nahe der Größenausschlussgrenze der glomerulären Filtration liegt, können geringe Mengen Tebentafusp mit dem Urin ausgeschieden werden.

Nach der Anwendung von Tebentafusp bei Patienten mit metastasiertem Uveamelanom lag die geschätzte systemische Clearance bei 4,29 l/Tag, mit einer terminalen Halbwertszeit von 6 bis 8 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte keine signifikante Auswirkung von Gewicht (43 bis 163 kg), Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Alter (23 bis 91 Jahre) auf die Clearance von Tebentafusp.

Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien zu Tebentafusp bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

Bei Patienten mit leichten (Kreatinin-Clearance [CrCl] im Bereich von 60 bis 89 ml/min) bis mittelschweren (CrCl im Bereich von 30 bis 59 ml/min) Nierenfunktionsstörungen wurde keine Auswirkung auf die Sicherheits- oder Wirksamkeitsparameter festgestellt und Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. Zu Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung liegen nur begrenzt Daten vor (< 5 %) und zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) liegen keine Informationen vor.

Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien zu Tebentafusp bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Populationspharmakokinetische Analysen zeigten, dass ALT/AST-Ausgangswerte und -Erhöhungen während der Behandlung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tebentafusp hatten. Dosisanpassungen auf Grundlage der ALT/AST-Spiegel werden nicht empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tebentafusp ist ein humanspezifisches Protein, und es gibt keine relevanten Tierspezies, in denen die präklinische Toxikologie von Tebentafusp überprüft werden könnte.

Studien zur Karzinogenität und Genotoxizität oder Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität von Tebentafusp wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Dinatriumhydrogenphosphat (E 339)
Mannitol (E 421)
Trehalose
Polysorbat 20 (E 432)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre.

Nach dem Öffnen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach dem Öffnen sofort verdünnt und infundiert werden.

Nach Zubereitung der Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glas-Durchstechflasche, die 0,5 ml Konzentrat enthält, mit einem Brombutylstopfen und einem Flip-off-Verschluss aus Aluminium/Kunststoff.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Die Zubereitung der Infusionslösung hat durch eine medizinische Fachkraft unter angemessenen aseptischen Bedingungen während der gesamten Handhabung dieses Arzneimittels zu erfolgen.

Die Verdünnung und Zubereitung von Dosierungslösungen hat unter sterilen Bedingungen zu erfolgen.

Für die Dosiszubereitung der KIMMTRAK-Infusionslösung dürfen keine geschlossenen Transfersysteme (CSTD) verwendet werden.

Parenteralia und Infusionsbeutel sind vor der Anwendung visuell auf Feststoffteilchen und

Verfärbung zu kontrollieren, wann immer Lösung und Behältnis dies erlauben.

Zubereitung

Vor der intravenösen Anwendung muss KIMMTRAK verdünnt werden.

Bevor KIMMTRAK für die Verabreichung zubereitet wird, müssen die folgenden Verbrauchsmaterialien bereitgelegt werden:

- Sterile 1-ml-Spritzen mit Graduierung mit zwei Nachkommastellen.
- Sterile Nadeln.
- Humanalbumin; Konzentration je nach Verfügbarkeit. Verfügbare Konzentrationen sind etwa 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l), 25 % (250 g/l).
- Ein 100-ml-Infusionsbeutel mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung:
 - Der Infusionsbeutel muss aus Polyolefin (PO) (wie etwa Polyethylen [PE] und Polypropylen [PP]) oder Polyvinylchlorid (PVC) hergestellt sein.
- Ein steriles, pyrogenfreies 0,2-µm-Inlinefilter-Infusionsset mit geringer Proteinbindung zur Anwendung des finalen Infusionsbeutels.

Verdünnung und Verabreichung

Für die Zubereitung der finalen KIMMTRAK-Dosis sind 2 Schritte erforderlich:

Schritt 1: Vorbereitung des Infusionsbeutels

Den Infusionsbeutel unter sterilen Bedingungen folgendermaßen vorbereiten:

a. Mit einer 1-ml-Spritze und einer sterilen Nadel das berechnete Volumen an Humanalbumin in die Spritze aufziehen (siehe Tabelle 6 unten) und in den 100-ml-Infusionsbeutel mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung geben, um eine Endkonzentration von 225 µg/ml bis 275 µg/ml Humanalbumin zu erhalten.

Siehe Tabelle 6

- b. Die verdünnte Lösung durch folgende Schritte vorsichtig homogenisieren:
- Den Infusionsbeutel umdrehen, sodass sich der Anschluss auf der Beuteloberseite befindet. Den Anschluss seitlich antippen, damit jedwede Restlösung in die Gesamtlösung fließt.
 - Aus der umgedrehten Position heraus den Inhalt mischen durch vorsichtiges Drehen des Beutels der Länge nach um 360 Grad (mindestens 5-mal). Der Infusionsbeutel darf NICHT geschüttelt werden.
 - Schritte (i) und (ii) weitere dreimal wiederholen.

Schritt 2: Zubereitung der KIMMTRAK-Infusionslösung

c. Mit einer 1-ml-Spritze und einer sterilen Nadel die erforderliche Menge KIMMTRAK 100 Mikrogramm/0,5 ml entsprechend der gewünschten Dosis (siehe Tabelle 7 unten) aufziehen und in den vorbereiteten 100-ml-Infusionsbeutel mit 0,9 %

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse der Studie IMCgp100-102

Primäre und sekundäre Endpunkte	KIMMTRAK (n = 127)
Bestätigte objektive Ansprechrate¹	6 (4,7 %)
(95 %-KI)	(1,8 %; 10 %)
Komplette Remission (CR)	0
Partielle Remission (PR)	6 (4,7 %)
Stabile Erkrankung (SD) ²	23 (18,1 %)
Mediane Dauer des Ansprechens	
Monate (95 %-KI)	8,7 (5,6; 24,5)

¹ Bewertet durch unabhängige zentrale Beurteilung anhand RECIST-v1.1-Kriterien.

² Bezogen auf ≥ 24 Wochen.

Tabelle 6: Beispiele einer Humanalbumin-Konzentration und zulässige aufgezogene Volumina

Humanalbumin-Konzentration	Zulässiger Volumenbereich zur Hinzugabe in einen 100-ml-Infusionsbeutel, um eine Humanalbumin-Konzentration von 225 µg/ml bis 275 µg/ml zu erhalten
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml bis 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml bis 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml bis 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml bis 0,11 ml)

Tabelle 7: Für die Zugabe in den Infusionsbeutel benötigte KIMMTRAK-Volumina

Behandlungstag	Dosis (µg) KIMMTRAK	Volumen (ml) KIMMTRAK
Tag 1	20	0,10
Tag 8	30	0,15
Tag 15 und danach wöchentlich	68	0,34

(9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung plus Humanalbumin geben.

- d. Nadel und Spritze nach dem Transfer NICHT spülen. Die Durchstechflasche mit nicht verwendetem KIMMTRAK entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigen. Es darf nicht mehr als eine Dosis aus der Durchstechflasche zubereitet werden.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 7

- e. Den Infusionsbeutel gemäß der in Schritt 1b beschriebenen Vorgehensweise mischen.

Verabreichung

- KIMMTRAK darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden.
- Die Infusion muss sofort 15 bis 20 Minuten lang über einen entsprechend vorgesehenen Infusionsschlauch verabreicht werden. Es ist ein steriles, pyrogenfreies 0,2-µm-Inlinefilter-Infusionsset mit geringer Proteinbindung zu verwenden. Dem Patienten ist der gesamte Inhalt des KIMMTRAK-Infusionsbeutels zu verabreichen.
- Nach Abschluss der KIMMTRAK-Infusion ist der Infusionsschlauch mit einer adäquaten Menge an steriler 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung zu spülen, um sicherzustellen, dass der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels verabreicht wurde. KIMMTRAK darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden. KIMMTRAK darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig durch denselben Infusionsschlauch verabreicht werden.

Aufbewahrung des vorbereiteten Infusionsbeutels

- KIMMTRAK enthält kein Konservierungsmittel. Der vorbereitete Infusionsbeutel muss innerhalb von 4 Stunden (inklusive Infusionsdauer) nach der Zubereitung verwendet werden. Innerhalb des 4-Stunden-Fensters darf die Temperatur des KIMMTRAK-Infusionsbeutels 30 °C nicht überschreiten.
- Wird er nicht sofort verwendet, darf der KIMMTRAK-Infusionsbeutel bis zu 24 Stunden nach der Zubereitung in einem Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Dies schließt die Zeit mit ein, die der Infusionsbeutel zum Erreichen der Raumtemperatur benötigt, sowie die Dauer der Infusion.
- Nach Entnahme aus dem Kühlschrank darf der KIMMTRAK-Infusionsbeutel nicht erneut gekühlt werden. Nicht verwendete KIMMTRAK-Lösung ist nach Ablauf der empfohlenen Aufbewahrungszeit zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Immunocore Ireland Limited
Unit 1, Sky Business Centre
Dublin 17, D17 FY82
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1630/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
01. April 2022

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt