

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, den Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen».

KIMMTRAK®

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Tebentafusp.

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

Hilfsstoffe

Citronensäure-Monohydrat (E 330), wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat (E 339), Mannitol (E 421), Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 20 (E 432), Wasser für Injektionszwecke q.s. ad solutionem pro 0,5 ml.

1 Durchstechflasche (0,5 ml) enthält 0,94 mg Natrium.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Konzentrat zur Herstellung einer intravenösen Infusionslösung (steriles Konzentrat).

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

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

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

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.

Dosierung/Anwendung

KIMMTRAK darf nur unter Anweisung und Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der über Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten und der Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) verfügt und nur in entsprechend ausgerüsteten, spezialisierten Zentren, die über multidisziplinäre Teams mit genügend Erfahrung verfügen, um mögliche schwere Komplikationen intensiv-medizinisch behandeln zu können. Patienten sind engmaschig zu überwachen, und zumindest die ersten drei KIMMTRAK-Infusionen sind in einem stationären Umfeld zu verabreichen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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

Um die Rückverfolgbarkeit von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln sicherzustellen, wird empfohlen Handelsname und Chargennummer bei jeder Behandlung zu dokumentieren.

Übliche 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 «Hinweise für die Handhabung»). Die Behandlung mit KIMMTRAK sollte fortgesetzt werden, solange dies für den Patienten einen klinischen Vorteil darstellt und keine unzumutbare Toxizität auftritt (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

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 diese 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.

Dosisanpassung

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 und unter Berücksichtigung aktueller konsensbasierter Leitlinien zu behandeln. Eine unterstützende Behandlung des CRS (zum Beispiel mit Sauerstoffzufuhr, fiebersenkenden Mitteln, intravenöser Flüssigkeitszufuhr, Kortikosteroiden, und Vasopressoren) und Laboruntersuchungen zur Überwachung der disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC), der hämatologischen Parameter sowie der Lungen-, Herz-, Nieren- und Leberfunktion sind in Erwägung zu ziehen. Die Mehrzahl (84 %) der CRS-Episoden begannen am Tag der Infusion (Bereich 1-3 Tage). Bei den Fällen, die abklingen, betrug die mediane Zeit bis zum Abklingen des CRS 2 Tage.

Die Behandlungsleitlinie bei akuten Hautreaktionen ist in Tabelle 2 beschrieben.

Tabelle 1: CRS-Einstufung und Behandlungsleitlinie

CRS-Grad*	Behandlung
<p>Grad 1 Temperatur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$</p> <p>Keine Hypotonie oder Hypoxie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung mit KIMMTRAK fortsetzen. Auf Anstieg des CRS-Schweregrads überwachen.
<p>Grad 2 Temperatur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$</p> <p>Hypotonie, die mit Flüssigkeitsgabe behandelbar ist und keine Vasopressoren erfordert</p> <p>Sauerstoffversorgung beinhaltet Nasenkanüle mit geringer Durchflussrate (Sauerstoffzufuhr $\leq 6\text{ l/min}$) oder Blow-by</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung mit KIMMTRAK fortsetzen. ▪ Bei einem CRS vom Grad 2, falls sich Hypotonie und Hypoxie nicht innerhalb von 3 Stunden verbessern oder sich das CRS verschlimmert, ist entsprechend einem CRS vom Grad 3 vorzugehen. Vor der nächsten Dosis ist eine Prämedikation mit systemischen Kortikosteroiden zu verabreichen mit anschliessender engmaschiger Überwachung in einem stationären Umfeld (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).
<p>Grad 3 Temperatur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$</p> <p>Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erforderlich</p> <p>Nasenkanüle mit hoher Durchflussrate (Sauerstoffzufuhr $> 6\text{ l/min}$), Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske erforderlich</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ KIMMTRAK absetzen, bis CRS und Folgeerscheinungen abgeklungen sind. ▪ 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 ist vor der nächsten Dosis eine Prämedikation mit systemischen Kortikosteroiden, falls nicht bereits verabreicht, zu verabreichen mit anschliessender engmaschiger Überwachung in einem stationären Umfeld (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

CRS-Grad*	Behandlung
<p>Grad 4 Temperatur ≥ 38 °C</p> <p>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.

* 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

Unerwünschte Wirkungen	Schweregrad ^a	Behandlung
<p>Akute Hautreaktionen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»)</p>	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 Steroidtherapie in Erwägung ziehen. ▪ 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 eine Hautreaktion von 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).

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung empfohlen. KIMMTRAK wurde bei Patienten mit mässig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion zu Beginn der Studie nicht untersucht (siehe «Pharmakokinetik»), so dass für diese Patienten keine Dosisempfehlungen gegeben werden können, und eine allfällige Dosierung nur nach sorgfältiger individueller Risiko-Nutzen-Abwägung und mit Vorsicht und unter sorgfältiger Überwachung erfolgen soll.

Patienten mit 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 nur nach sorgfältiger individueller Risiko-Nutzen-Abwägung und mit Vorsicht und sorgfältiger Überwachung vorzunehmen (siehe «Pharmakokinetik»).

Ältere Patienten

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

Pädiatrische Population

KIMMTRAK ist für die Anwendung in der pädiatrischen Population nicht zugelassen.

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 «Hinweise für die Handhabung».

Überwachung

Die ersten drei Behandlungsdosen (und alle nachfolgenden Behandlungsdosen mit vorausgegangenem CRS Grad ≥ 2)

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 nach einer Tebentafusp-Infusion ein CRS von Grad 2 mit Hypotonie oder Hypoxie, die sich nicht innerhalb von 3 Stunden verbessern, oder ein CRS von Grad 3 auftrat, soll die nächstfolgende Infusion ebenfalls im stationären Umfeld erfolgen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Anschliessende Behandlungsdosen (in Fällen ohne vorangegangenen CRS Grad ≥ 2)

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.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe (siehe « Zusammensetzung »).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

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. Das CRS wird mit Organfunktionsstörungen in Verbindung gebracht, darunter Leber-, Nieren-, Pankreas-, Herz- und Lungenfunktionsstörungen.

Die Mehrzahl (84 %) der CRS-Episoden begannen am Tag der Infusion (Bereich 1-3 Tage). Bei den Fällen, die abklangen, betrug die mediane Zeit bis zum Abklingen des CRS 2 Tage. 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 Patienten sollten über Nacht auf Anzeichen oder Symptome des CRS für mindestens 16 Stunden nach den ersten drei Tebentafusp-Infusionen überwacht werden. Darüber hinaus, falls ein CRS von Grad 2 mit Hypotonie oder Hypoxie, das sich nicht innerhalb von 3 Stunden verbessert, oder ein CRS von Grad 3 nach letzter Tebentafusp-Infusion auftrat, soll eine zusätzliche Überwachung über Nacht für mindestens 16 Stunden wiederholt werden. Die Überwachung muss im stationären Umfeld in einer Umgebung mit sofortigem Zugang zu Arzneimitteln und Ausrüstung zur Reanimation erfolgen, um das CRS behandeln zu können (siehe « Dosierung/Anwendung », « Überwachung »). Darüber hinaus sollen Patienten während der ersten 3 Tage nach der Verabreichung der ersten Tebentafusp-Infusion täglich in einem qualifizierten Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden, und die Patienten sind anzuweisen, sich in diesem Zeitraum in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums aufzuhalten. Eine allfällige weitergehende Überwachung erfolgt im Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes. Bei Feststellung eines CRS ist eine sofortige Behandlung einzuleiten, um

eine Steigerung bis hin zu schweren oder lebensbedrohlichen Ereignissen zu verhindern. Patienten sind bis zum Abklingen der Reaktionen zu überwachen.

Patienten sind anzuweisen, sich auch nach Entlassung aus dem Spital beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines CRS sofort in ärztliche Behandlung zu begeben. In diesen Fällen sollen Patienten umgehend Ihren Arzt bzw. Ihre Ärztin hinsichtlich der erforderlichen Therapiemassnahmen und der allfälligen Notwendigkeit einer Spitaleinweisung kontaktieren.

Bei Folgedosen sind Patienten nach der Behandlung engmaschig zu überwachen, um Anzeichen und Symptome des CRS zeitnah zu erkennen (siehe «Dosierung/Anwendung», «Art der Anwendung»).

Bei Patienten mit Komorbiditäten, einschliesslich kardiovaskulären Erkrankungen, kann ein erhöhtes Risiko für Folgeerscheinungen des CRS bestehen (siehe «Herzerkrankungen»).

Die Behandlung mit Tebentafusp wurde bei Patienten mit klinisch signifikanten Herzerkrankungen nicht untersucht (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Abhängig von der Länge und dem Schweregrad des CRS ist die Behandlung mit Tebentafusp zu unterbrechen oder zu beenden (siehe «Dosierung/Anwendung», 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 «Unerwünschte Wirkungen»).

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 «Dosierung/Anwendung», Tabelle 2).

Herzerkrankungen

Herzerkrankungen wie Sinustachykardie und Arrhythmien wurden bei Patienten beobachtet, die mit Tebentafusp behandelt wurden (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). 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 «Unerwünschte Wirkungen»). 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 Tebentafusp zu unterbrechen oder zu beenden (siehe «Dosierung/Anwendung», Tabelle 1).

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.

Neutralisierende Antikörper gegen Arzneimittel (ADA)

Bei bis zu 19 % (entspricht bis zu 65% aller ADA-positiven Patienten) der mit Tebentafusp behandelten Patienten waren neutralisierende ADA (NAbs) nachweisbar, die mit einer Reduktion der maximalen Tebentafusp-Konzentrationen (C_{max}) von bis zu 79 % einhergingen. In 12 % der behandelten Patienten waren hohe NAb-Titer vorhanden, die bei bis zu 56% dieser Patienten zu einer Tebentafusp-Exposition unterhalb der bioanalytischen Nachweisgrenze führte. Obwohl keine Hinweise zur Auswirkung von ADA auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Tebentafusp vorlagen, sind aufgrund der geringen Anzahl an Patienten keine belastbaren Schlussfolgerungen hinsichtlich der klinischen Bedeutung möglich. Insbesondere kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Vorhandensein von NAbs, vor allem bei Vorliegen hoher Titer, mit einer reduzierten Wirksamkeit einhergeht (siehe «Immunogenität»).

Sonstige Bestandteile

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

Interaktionen

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.

Schwangerschaft, 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 «Präklinische Daten»).

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

Die Wirkung von Tebentafusp auf die männliche und weibliche Fertilität ist nicht bekannt. Mit Tebentafusp wurden keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität durchgeführt (siehe «Präklinische Daten»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt.

Während der Anwendung von KIMMTRAK wurde über unerwünschte Wirkungen wie Ermüdung, Schwindel und Übelkeit berichtet, die einen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, haben können.

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen bei mit KIMMTRAK behandelten Patienten waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (88 %), Ausschlag (85 %), Fieber (52 %), Pruritus (72 %), Ermüdung (55 %), Übelkeit (66 %), Schüttelfrost (56 %), Abdominalschmerz (86 %), Ödem (56 %), Hypo-/Hyperpigmentierung (48 %), Hypotonie (43 %), trockene Haut (35 %), Kopfschmerzen (32 %) und Erbrechen (62 %).

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 32 % 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 5,3 % 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).

Liste der unerwünschten Wirkungen

Tabelle 3 fasst die unerwünschten Wirkungen zusammen, die in zwei klinischen Studien (IMCgp100-102 und IMCgp100-202) bei 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 (N=378).

Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen ist nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und bevorzugter Terminologie geordnet. Häufigkeiten aufgetretener unerwünschter Wirkungen 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 unerwünschten Wirkungen in absteigender Reihenfolge des Schweregrads angegeben.

Tabelle 3: Unerwünschte Wirkungen bei Patienten, die in Studien KIMMTRAK als Monotherapie erhielten

	Unerwünschte Wirkungen	Alle Grade (%) N=378	Grad ≥ 3 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Sehr häufig	Nasopharyngitis	11	0,3
Erkrankungen des Immunsystems			
Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom ¹	88	0,8
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Sehr häufig	Hypomagnesiämie	34	0
Sehr häufig	Hyponatriämie	36	4
Sehr häufig	Hypokalzämie	46	1,6
Sehr häufig	Appetit vermindert	23	0,5
Sehr häufig	Hypokaliämie	19	1,9
Gelegentlich	Tumorlysesyndrom	0,3	0,3
Psychiatrische Erkrankungen			
Sehr häufig	Schlaflosigkeit	13	0
Häufig	Angst	7	0,3
Erkrankungen des Nervensystems			
Sehr häufig	Kopfschmerzen ²	33	0,5
Sehr häufig	Schwindelgefühl	15	0
Sehr häufig	Parästhesie	11	0
Häufig	Geschmacksstörung	8	0
Herzerkrankungen			
Sehr häufig	Tachykardie ²	16	0,3
Häufig	Arrhythmie ²	2	0,5
Häufig	Angina pectoris ²	1,3	1,1
Häufig	Vorhofflimmern ²	1,1	0,5
Gelegentlich	Herzinsuffizienz ²	0,3	0,3
Gefässerkrankungen			
Sehr häufig	Hypotonie ²	43	7
Sehr häufig	Flush	11	0
Sehr häufig	Hypertonie	17	8

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Sehr häufig	Husten	22	0,3
Sehr häufig	Dyspnoe	16	1,3
Häufig	Schmerzen im Oropharynx	9	0
Häufig	Hypoxie ²	3	1,3
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Sehr häufig	Übelkeit ²	58	2,4
Sehr häufig	Abdominalschmerz	52	4
Sehr häufig	Erbrechen ²	35	1,6
Sehr häufig	Diarrhoe	28	1,6
Sehr häufig	Obstipation	22	0,2
Sehr häufig	Dyspepsie	18	0,2
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Sehr häufig	Ausschlag	85	18,3
Sehr häufig	Pruritus	73	4,8
Sehr häufig	Trockene Haut	35	0,3
Sehr häufig	Hypo-/Hyperpigmentierung ⁴	49	0,3
Sehr häufig	Erythem	28	0,5
Sehr häufig	Alopezie	10	0
Sehr häufig	Nachtschweiss	11	0,5
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Sehr häufig	Arthralgie	29	1,3
Sehr häufig	Rückenschmerzen	26	1,1
Sehr häufig	Myalgie	15	0,3
Sehr häufig	Schmerz in einer Extremität	12	0,8
Häufig	Muskelspasmen	7	0,5
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Sehr häufig	Fieber ²	80	4,5
Sehr häufig	Ermüdung ³	67	5,6
Sehr häufig	Schüttelfrost ²	57	0,8
Sehr häufig	Ödem ⁵	52	1,3
Sehr häufig	Grippeähnliche Erkrankung	11	0
Untersuchungen			

Sehr häufig	Lymphozytenzahl erniedrigt	89	57
Sehr häufig	Kreatinin im Blut erhöht	87	1,3
Sehr häufig	Anämie	59	2
Sehr häufig	Aspartataminotransferase erhöht	58	12
Sehr häufig	Phosphat im Blut erniedrigt	54	15
Sehr häufig	Alaninaminotransferase erhöht	51	8
Sehr häufig	Lipase erhöht	44	16
Sehr häufig	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	41	5
Sehr häufig	Bilirubin im Blut erhöht	29	5
Häufig	Amylase erhöht	7	1,6
Häufig	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	3,7	2,6
Häufig	Leukozytenzahl erhöht	1,1	0
Gelegentlich	Elektrokardiogramm QT verlängert	0,3	0
Gelegentlich	Glukose im Blut erhöht	0,8	0,8

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, lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, periphere Schwellung, Schwellung, geschwollenes Gesicht.

Beschreibung spezifischer unerwünschter Wirkungen und Zusatzinformationen

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

In der klinischen Studie IMCgp100-202 kam es bei 89 % der mit KIMMTRAK behandelten Patienten zu einem Zytokin-Freisetzungssyndrom (bestätigt 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.

Informationen zum klinischen Management des CRS sind in «Dosierung/Anwendung», 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 «Dosierung/Anwendung», 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.

Bei 15-19 % (entspricht 60-65% aller ADA-positiven Patienten) der in den Studien IMCgp100-102 und IMCgp100-202 mit Tebentafusp behandelten Patienten waren neutralisierende ADA (NABs) nachweisbar. Der mediane Zeitraum bis zur NABs-Bildung betrug 13 bis 16 Wochen nach Beginn der Behandlung, und in der Mehrheit dieser Patienten waren die NABs persistierend. Das Auftreten von NABs ging mit einer Reduktion der maximalen Tebentafusp-Konzentrationen (C_{max}) von 67 bis 79% einher. In ca. 12% (entspricht 40-52% aller ADA-positiven Patienten) waren hohe NAB-Titer (d.h. oberhalb es medianen ADA-Titers) nachweisbar. Fast alle Patienten mit hohen NAB-Titern hatten eine reduzierte Tebentafusp-Exposition, bei 41-56% dieser Patienten lag die Tebentafusp-Exposition unterhalb der bioanalytischen Nachweiskgrenze.

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. Insbesondere kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Vorhandensein von NABs, vor allem bei Vorliegen hoher NABs-Titer, welche bei 12% der Behandelten beobachtet wurden, mit einer reduzierten Wirksamkeit einhergeht.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

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.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

L01XX75

Wirkungsmechanismus

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.

Pharmakodynamik

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

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 oder instabile Angina pectoris vorlagen.

Die Patienten erhielten randomisiert (2:1) entweder Tebentafusp wöchentlich als intravenöse Infusion gemäss dem empfohlenen intraindividuellen Dosierungsschema («Dosierung/Anwendung») 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.

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 % \geq 65 Jahre, 87 % der Patienten 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.

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 zusammengefasst.

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

¹ Basierend auf einer vorher festgelegten Zwischenanalyse

² Zweiseitiger p-Wert bezogen auf Log-Rank-Test stratifiziert nach LDH.

³ Beurteilt durch Prüfarzt anhand RECIST-v1.1-Kriterien.

⁴ Hazard Ratio basiert auf proportionalem Hazard-Modell stratifiziert nach LDH-Status.

⁵ Bezogen auf ≥ 24 Wochen.

⁶ Aktualisiert anhand aller Patienten, die eine Gelegenheit für mindestens 3 radiografische Beurteilungen hatten

Studie IMCgp100-102: Zuvor behandeltes metastasiertes uveales Melanom

Bei der Studie IMCgp100-102 handelte es sich um eine supportive unverblindete, multizentrische Phase-II-Studie mit 127 Patienten, die entsprechend dem in «Dosierung/Anwendung» 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 vorhandenen symptomatischen oder unbehandelten Hirnmetastasen.

Die Messung eines bedeutenden Wirksamkeitsendpunkts 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 Wirksamkeitsendpunkte 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.

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.

Pharmakokinetik

Absorption

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 ($t = 0,5$ Stunden). Bei einem wöchentlichen Dosierungsschema zeigte sich unter den therapeutischen Zieldosen keine Akkumulation.

Distribution

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

Metabolismus

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.

Kinetik spezieller Patientengruppen

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

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.

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.

Präklinische Daten

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.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nur mit den unter «Hinweise für die Handhabung» aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Haltbarkeit nach Anbruch

Die Zubereitung enthält kein Konservierungsmittel. Aus mikrobiologischen Gründen sollte das Arzneimittel nach dem Öffnen sofort verdünnt und infundiert werden.

Haltbarkeit nach Zubereitung der Infusionslösung

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

Die verdünnte Infusionszubereitung ist nicht konserviert. Aus mikrobiologischen Gründen sollte die gebrauchsfertige Zubereitung unmittelbar nach Verdünnung verwendet werden. Falls dies nicht möglich ist, liegen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank (2-8° C) lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt «Haltbarkeit nach Zubereitung der Infusionslösung».

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

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

Hinweise für die Handhabung

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.

Tabelle 6: Beispiele einer Humanalbumin-Konzentration und zulässige aufgezozene 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)

- b. Die verdünnte Lösung durch folgende Schritte vorsichtig homogenisieren:
- i. Den Infusionsbeutel umdrehen, sodass sich der Anschluss auf der Beuteloberseite befindet. Den Anschluss seitlich antippen, damit jedwede Restlösung in die Gesamtlösung fliesst.
 - ii. 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.
 - iii. 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 % (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.

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

- 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- μ m-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.

Zulassungsnummer

68846 (Swissmedic)

Packungen

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

Packungsgrösse: 1 Durchstechflasche. (A)

ZulassungsinhaberIn

Immunocore GmbH, 6343 Risch

Stand der Information

Februar 2025