Pfizer

# Besponsa® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BESPONSA® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Inotuzumab ozogamicin.

Nach der Rekonstitution (siehe Abschnitt 6.6) enthält 1 ml Lösung 0,25 mg Inotuzumab ozogamicin.

Inotuzumab ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (*antibody-drug conjugate*, ADC) und besteht aus einem rekombinanten humanisierten, gegen CD22 gerichteten monoklonalen IgG4-kappa-Antikörper (mit rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt), der kovalent an N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid gebunden ist.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats)

Weißer bis cremefarbener lyophilisierter Kuchen oder Pulver

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

BESPONSA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver ($Ph^+$) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

BESPONSA soll unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arztes verabreicht werden. Eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung muss unmittelbar verfügbar sein. Wird eine Verwendung von BESPONSA für die Behandlung einer rezidivierten oder refraktären B-Vorläufer-ALL in Betracht gezogen, muss vor der Einleitung der Behandlung mithilfe einer validierten und sensitiven Untersuchung eine CD22-Positivität der ALL-Zellen > 0 % festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Für Patienten mit Lymphoblasten im peripheren Blut (> 10 000/mm$^3$) wird vor der ersten Dosis eine zytoreduktive Therapie mit einer Kombination aus Hydroxycarbamid, Kortikosteroiden und/ oder Vincristin bis zu einem peripheren Blastenanteil von ≤ 10 000/mm$^3$ empfohlen.

Vor der Verabreichung wird eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit hoher Tumorlast werden vor Therapiebeginn eine Prämedikation zur Verringerung des Harnsäurespiegels und eine adäquate Hydratation empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten während und für mindestens 1 Stunde nach Beendigung der Infusion auf Symptome infusionsbedingter Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4) überwacht werden.

Dosierung

BESPONSA sollte in 3- bis 4-Wochen-Zyklen verabreicht werden.

Für Patienten mit bevorstehender hämatopoetischer Stammzelltransplantation (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) wird eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen empfohlen. Ein dritter Zyklus kann für Patienten erwogen werden, die nach 2 Zyklen keine komplette Remission (*complete remission*, CR) oder komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (*complete remission with incomplete haematological recovery*, CRi) einschließlich negativer minimaler Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) erreicht haben (siehe Abschnitt 4.4). Für Patienten ohne bevorstehende HSCT können maximal 6 Zyklen verabreicht werden. Alle Patienten, die innerhalb von 3 Zyklen keine CR/ CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen.

Tabelle 1 zeigt die empfohlenen Dosierungsschemata.

Für den ersten Zyklus beträgt die empfohlene Gesamtdosis BESPONSA für alle Patienten 1,8 mg/m$^2$ pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m$^2$), 8 (0,5 mg/m$^2$) und 15 (0,5 mg/m$^2$). Der 1. Zyklus dauert 3 Wochen, kann aber auf 4 Wochen verlängert werden, falls der Patient eine CR oder CRi erreicht hat und/ oder um eine Erholung von etwaiger Toxizität zu ermöglichen.

Für die darauffolgenden Zyklen beträgt die empfohlene Gesamtdosis BESPONSA für Patienten, die eine CR/ CRi erreicht haben, 1,5 mg/m$^2$ pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,5 mg/m$^2$), 8 (0,5 mg/m$^2$) und 15 (0,5 mg/m$^2$) bzw. 1,8 mg/m$^2$ pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m$^2$), 8 (0,5 mg/m$^2$) und 15 (0,5 mg/m$^2$) für Patienten, die bisher keine CR/ CRi erreicht haben. Die Dauer nachfolgender Zyklen beträgt 4 Wochen.

*Dosisanpassungen*

Eine Dosisanpassung von BESPONSA kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4). Bestimmte Nebenwirkungen können Therapieunterbrechungen und/ oder Dosisreduzierungen oder auch die dauerhafte Beendigung der BESPONSA-Therapie erfordern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn eine Dosisreduzierung aufgrund einer Toxizität von BESPONSA erfolgt, sollte die Dosis anschließend nicht wieder gesteigert werden.

In den Tabellen 2 und 3 werden die Leitlinien zur Dosisanpassung für hämatologische bzw. nicht-hämatologische Toxizitäten aufgeführt. Innerhalb eines Behandlungszyklus (d.h. an Tag 8 und/ oder 15) sind BESPONSA-Therapieunterbrechungen aufgrund einer Neutropenie oder Thrombozytopenie nicht erforderlich, werden aber bei nicht-hämatologischen Toxizitäten empfohlen.

Tabelle 4 zeigt die Leitlinien zur Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund einer Toxizität.

**Tabelle 1. Dosierungsschema für den 1. Zyklus und für nachfolgende Zyklen in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung**

| | Tag 1 | Tag 8[a] | Tag 15[a] |
|---|---|---|---|
| **Dosierungsschema für den 1. Zyklus** | | | |
| **Alle Patienten:** | | | |
| Dosis (mg/m$^2$) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |
| Zyklusdauer | 21 Tage[b] | | |
| **Dosierungsschema für nachfolgende Zyklen in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung** | | | |
| **Patienten, die eine CR[c] oder CRi[d] erreicht haben:** | | | |
| Dosis (mg/m$^2$) | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Zyklusdauer | 28 Tage[e] | | |
| **Patienten, die keine CR[c] oder CRi[d] erreicht haben:** | | | |
| Dosis (mg/m$^2$) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |
| Zyklusdauer | 28 Tage[e] | | |

Abkürzungen: ANC = absolute Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count*); CR = komplette Remission; CRi = komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration.

[a] ± 2 Tage (jedoch mindestens 6 Tage Abstand zwischen den einzelnen Gaben)

[b] Für Patienten, die eine CR/ CRi erreichen und/ oder die sich von etwaiger Toxizität erholen, kann die Zyklusdauer auf bis zu 28 Tage verlängert werden (entsprechend eines 7-tägigen behandlungsfreien Intervalls ab Tag 21).

[c] CR wird definiert als < 5 % Blasten im Knochenmark und Abwesenheit leukämischer Blasten im peripheren Blut, vollständige Regeneration des peripheren Blutbilds (Thrombozyten ≥ 100 × 10$^9$/l und ANC ≥ 1 × 10$^9$/l) sowie vollständiger Rückgang extramedullärer Erkrankung.

[d] CRi wird definiert als < 5 % Blasten im Knochenmark und Abwesenheit leukämischer Blasten im peripheren Blut; unvollständige Regeneration des peripheren Blutbilds (Thrombozyten < 100 × 10$^9$/l und/ oder ANC < 1 × 10$^9$/l) sowie vollständiger Rückgang extramedullärer Erkrankung.

[e] 7-tägiges behandlungsfreies Intervall ab Tag 21

*Besondere Patientengruppen*

*Ältere Patienten*

Es ist keine altersabhängige Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung mit einem Gesamtbilirubinwert ≤ 1,5 × oberer Grenzwert (ULN) und einer Aspartat-Aminotransferase (AST)/ Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 2,5 × ULN, ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen nur wenige Sicherheitsinformationen über Patienten mit einem Gesamtbilirubinwert von > 1,5 × ULN und AST/ ALT > 2,5 × ULN vor Therapiebeginn vor. Im Therapieverlauf ist die Verabreichung der nachfolgenden Dosis bis zur Erholung des Gesamtbilirubinwerts auf ≤ 1,5 × ULN und AST/ ALT auf ≤ 2,5 × ULN zu unterbrechen, sofern diese Werte nicht auf Morbus Meulengracht oder Hämolyse zurückzuführen sind. Geht der Gesamtbilirubinwert nicht auf ≤ 1,5 × ULN oder AST/ ALT nicht auf ≤ 2,5 × ULN zurück, ist die Behandlung dauerhaft zu beenden (siehe Tabelle 3 und Abschnitt 4.4).

*Nierenfunktionsstörung*

Für Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [$CL_{cr}$] entsprechend 60 – 89 ml/min, 30 – 59 ml/min bzw. 15 – 29 ml/min) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BESPONSA wurde bei Patienten mit terminalem Nierenversagen nicht untersucht.

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BESPONSA bei Kindern im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die aktuell vorliegenden Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, jedoch kann eine Dosierungsempfehlung nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

BESPONSA ist für die intravenöse Anwendung vorgesehen. Die Infusion muss über einen Zeitraum von 1 Stunde verabreicht werden.

BESPONSA sollte nicht als intravenöse Bolus- oder Druck-Injektion verabreicht werden.

BESPONSA muss vor der Anwendung rekonstituiert und verdünnt werden. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung von BESPONSA vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit vorhergehender bestätigter schwerer oder bestehender venookklusiver Lebererkrankung/ sinusoidalem Obstruktionssyndrom (VOD/ SOS).
- Patienten mit schwerer bestehender Lebererkrankung (z. B. Leberzirrhose, nodulär regenerative Hyperplasie der Leber, aktive Hepatitis).

**Tabelle 2. Dosisanpassungen bei Hämatotoxizität zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus (Tag 1)**

| Hämatotoxizität | Toxizität und Dosisanpassung(en) |
|---|---|
| Werte vor der Behandlung mit BESPONSA: | |
| ANC ≥ 1 × $10^9$/l | Bei ANC-Verringerung den nächsten Behandlungszyklus unterbrechen, bis sich der ANC auf ≥ 1 × $10^9$/l erholt. |
| Thrombozytenzahl ≥ 50 × $10^9$/l[a] | Bei Verringerung der Thrombozytenzahl den nächsten Behandlungszyklus unterbrechen, bis sich die Thrombozytenzahl auf ≥ 50 × $10^9$/l erholt[a]. |
| ANC < 1 × $10^9$/l und/ oder Thrombozytenzahl < 50 × $10^9$/l[a] | Bei Abnahme des ANC und/ oder der Thrombozytenzahl den nächsten Behandlungszyklus unterbrechen, bis mindestens eine der folgenden Veränderungen eintritt:<br>– ANC und Thrombozytenzahl erholen sich mindestens bis zu den Ausgangswerten des vorausgehenden Zyklus oder<br>– ANC erholt sich auf ≥ 1 × $10^9$/l und Thrombozytenzahl auf ≥ 50 × $10^9$/l[a] oder<br>– stabile oder verbesserte Erkrankung (basierend auf der neuesten Knochenmarkdiagnostik) und ursächliche Zuordnung von ANC und Thrombozytenzahl zur zugrunde liegenden Erkrankung (also nicht als BESPONSA-bedingte Toxizitäten eingestuft). |

Abkürzungen: ANC = absolute Neutrophilenzahl

[a] Die für die Dosisberechnung verwendete Thrombozytenzahl muss unabhängig von Transfusionen sein.

**Tabelle 3. Dosisanpassungen bei nicht-hämatologischer Toxizität zu einem beliebigem Zeitpunkt während der Behandlung**

| Nicht-hämatologische Toxizität | Dosisanpassung(en) |
|---|---|
| VOD/ SOS oder andere schwere Lebertoxizität | Behandlung dauerhaft beenden (siehe Abschnitt 4.4). |
| Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN und AST/ALT > 2,5 × ULN | Therapieunterbrechung bis zur Erholung von Gesamtbilirubin auf ≤ 1,5 × ULN und AST/ALT auf ≤ 2,5 × ULN, sofern diese Werte nicht auf Morbus Meulengracht oder Hämolyse zurückzuführen sind. Geht der Gesamtbilirubin-Wert nicht auf ≤ 1,5 × ULN oder AST/ALT nicht auf ≤ 2,5 × ULN zurück, ist die Behandlung dauerhaft zu beenden (siehe Abschnitt 4.4). |
| Infusionsbedingte Reaktion | Infusion unterbrechen und geeignete medizinische Behandlung einleiten. Je nach Schweregrad der infusionsbedingten Reaktion ist eine Beendigung der Infusion oder eine Anwendung von Kortikosteroiden und Antihistaminika zu erwägen. Bei schweren oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen ist die Behandlung dauerhaft zu beenden (siehe Abschnitt 4.4). |
| Nicht-hämatologische Toxizität des Grades ≥ 2[a] (BESPONSA-bedingt) | Behandlung unterbrechen bis zur Erholung auf Grad 1 oder dem vor der Behandlung bestehenden Grad. |

Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; ULN = oberer Grenzwert (*upper limit of normal*); VOD/ SOS = venookklusive Erkrankung/ sinusoidales Obstruktionssyndrom.

[a] Schweregrad entspricht den CTCAE-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) des National Cancer Institute (NCI CTCAE) Version 3.0.

**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.

Lebertoxizität, einschließlich VOD/SOS

Lebertoxizität, einschließlich schwere, lebensbedrohende und in manchen Fällen tödliche hepatische VOD/ SOS wurde bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL, die BESPONSA erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). BESPONSA erhöhte das Risiko für VOD/ SOS bei dieser Patientenpopulation im Vergleich zu Standard-Chemotherapeutika signifikant. Das höchste Risiko bestand bei Patienten mit anschließender HSCT.

In den folgenden Untergruppen lag die berichtete Häufigkeit von VOD/ SOS nach einer HSCT bei ≥ 50 %:

- Patienten mit Konditionierungstherapie vor einer HSCT, die 2 Alkylanzien enthielt;
- Patienten ab 65 Jahren; und
- Patienten mit Bilirubinwerten im Serum ≥ ULN vor der HSCT.

**Tabelle 4. Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität**

| Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität | Dosisanpassung(en) |
|---|---|
| < 7 Tage (innerhalb eines Zyklus) | Nächste Dosis erst nach erreichter, suffizienter Verbesserung applizieren (jedoch mindestens 6 Tage Abstand zwischen den einzelnen Gaben einhalten). |
| ≥ 7 Tage | Nächste Dosis innerhalb des Zyklus auslassen. |
| ≥ 14 Tage | Die Gesamtdosis für den nachfolgenden Zyklus um 25 % verringern, sobald eine ausreichende Erholung erreicht ist. Sollte weitere Dosisanpassung erforderlich sein, die Dosisanzahl für die nachfolgenden Zyklen auf 2 Dosen pro Zyklus verringern. Wird eine Verringerung der Gesamtdosis um 25 %, gefolgt von einer Verringerung auf 2 Dosen pro Zyklus nicht vertragen, ist die Behandlung endgültig zu beenden. |
| > 28 Tage | Endgültige Beendigung der BESPONSA-Therapie erwägen. |

Die Konditionierungstherapie vor einer HSCT mit 2 Alkylanzien sollte vermieden werden. Bei Patienten, bei denen eine Konditionierungstherapie vor einer HSCT mit 2 Alkylanzien in der Zukunft wahrscheinlich nicht vermeidbar sein wird, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor der Verabreichung von BESPONSA sorgfältig abgewogen werden.

Bei Patienten mit Bilirubinwerten im Serum ≥ ULN vor einer geplanten HSCT sollte eine HSCT nach BESPONSA-Behandlung nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durchgeführt werden. Falls bei solchen Patienten eine HSCT durchgeführt wird, sollten die Patienten engmaschig auf Zeichen und Symptome einer VOD/ SOS überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Andere patientenbezogene Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für VOD/ SOS nach einer HSCT in Verbindung zu stehen scheinen, sind eine vorhergehende HSCT, ein Alter ≥ 55 Jahre, eine Vorerkrankung der Leber und/ oder Hepatitis vor der Behandlung, spätere Salvage-Therapiephasen und eine höhere Zahl von Behandlungszyklen.

Bei Patienten mit vorhergehender HSCT ist eine sorgfältige Abwägung vor der Behandlung mit BESPONSA erforderlich. Keine Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL, die in klinischen Studien mit BESPONSA behandelt wurden, hatten in den vorhergehenden 4 Monaten eine HSCT.

Patienten mit Vorerkrankungen der Leber sollten vor der Behandlung mit BESPONSA sorgfältig untersucht werden (z. B. durch Ultraschalluntersuchung, Untersuchung auf Hepatitisviren im Blut), um eine schwerwiegende bestehende bzw. aktive Lebererkrankung auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund des Risikos für eine VOD/ SOS werden bei Patienten mit geplanter HSCT 2 Behandlungszyklen mit Inotuzumab ozogamicin empfohlen. Ein dritter Zyklus kann für Patienten erwogen werden, die nach 2 Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben (siehe Abschnitt 4.2).

Alle Patienten, insbesondere Patienten nach HSCT, sollten engmaschig auf die Entwicklung von Zeichen und Symptomen einer VOD/ SOS überwacht werden. Dazu zählen erhöhte Gesamtbilirubinwerte, Hepatomegalie (evtl. schmerzhaft), rasche Gewichtszunahme und Aszites. Durch die Kontrolle des Gesamtbilirubinwerts alleine werden möglicherweise nicht alle Patienten mit einem erhöhten Risiko von VOD/ SOS erkannt. Bei allen Patienten sollten die Leberwerte einschließlich ALT, AST, Gesamtbilirubin und alkalischer Phosphatase vor und nach jeder BESPONSA-Dosis überwacht werden. Bei Patienten, die abnormale Leberwerte entwickeln, sollten die Leberwerte sowie klinische Zeichen und Symptome von Lebertoxizität häufiger überwacht werden. Bei Patienten, die in der Folge eine HSCT erhalten, sollten die Leberwerte im ersten Monat nach der HSCT engmaschig und anschließend (gemäß medizinischem Standard) weniger häufig überwacht werden. Erhöhte Leberwerte können eine Therapieunterbrechung, eine Dosisreduzierung oder die endgültige Beendigung der BESPONSA-Therapie erfordern (siehe Abschnitt 4.2).

Bei einem Auftreten von VOD/ SOS sollte die Behandlung endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Auftreten einer schweren VOD/ SOS sollte eine entsprechende Behandlung gemäß medizinischem Standard eingeleitet werden.

Myelosuppression/ Zytopenien

Bei Patienten, die Inotuzumab ozogamicin erhielten, wurden Fälle von Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, febriler Neutropenie, Lymphopenie und Panzytopenie berichtet, von denen einige lebensbedrohlich waren (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die Inotuzumab ozogamicin erhielten, wurden Komplikationen im Zusammenhang mit Neutropenie und Thrombozytopenie (einschließlich Infektionen bzw. Blutungen/hämorrhagischen Ereignissen) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Vor jeder BESPONSA-Dosis sollte ein Blutbild gemacht werden und die Patienten während der Behandlung und nach der HSCT auf Zeichen und Symptome einer Infektion beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.1). Blutung/ Hämorrhagie und andere Auswirkungen einer Myelosuppression sollten während der Behandlung kontrolliert werden. Gegebenenfalls sollten prophylaktische Antiinfektiva-Gaben und eine entsprechende klinische Überwachung mit entsprechenden Untersuchungen vor und während der Behandlung eingeleitet werden.

Die Behandlung einer schweren Infektion, Blutung/ Hämorrhagie und anderer Auswirkungen einer Myelosuppression einschließlich schwerer Neutropenie oder Thrombozytopenie erfordert möglicherweise eine Therapieunterbrechung, Dosisreduzierung oder die endgültige Beendigung der Therapie (siehe Abschnitt 4.2).

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten, die Inotuzumab ozogamicin erhielten, wurden infusionsbedingte Reaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Vor der Gabe wird eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Während der Infusion und mindestens 1 Stunde nach Beendigung der Infusion sollten die Patienten engmaschig auf das mögliche Einsetzen infusionsbedingter Reaktionen überwacht werden. Dazu zählen Symptome wie Hypotonie, Hitzewallung oder Atmungsschwierigkeiten. Bei Einsetzen infusionsbedingter Reaktionen sollte die Infusion unterbrochen werden und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Je nach Schweregrad der infusionsbedingten Reaktion sollte eine Beendigung der Infusion oder eine Anwendung von Kortikosteroiden und Antihistaminika erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei schweren oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen sollte die Behandlung dauerhaft beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Bei Patienten, die Inotuzumab ozogamicin erhielten, wurden Fälle von TLS berichtet, die lebensbedrohend oder tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit hoher Tumorlast werden vor Therapiebeginn eine Prämedikation zur Verringerung des Harnsäurespiegels und eine adäquate Hydratation empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten auf Zeichen und Symptome von TLS kontrolliert werden und nach entsprechendem medizinischen Standard behandelt werden.

QT-Intervall-Verlängerung

Bei Patienten, die Inotuzumab ozogamicin erhalten, wurden QT-Intervall-Verlängerungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 und 5.2).

BESPONSA sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder Prädisposition für QT-Intervall-Verlängerungen oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (siehe Abschnitt 4.5), sowie bei Patienten mit Störungen des Elektrolythaushalts mit Vorsicht verabreicht werden. EKG und Elektrolytspiegel sollten vor Behandlungsbeginn durchgeführt bzw. gemessen und während der Behandlung regelmäßig

kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Erhöhte Amylase- und Lipase-Werte

Bei Patienten, die Inotuzumab ozogamicin erhalten, wurden erhöhte Amylase- und Lipase-Werte berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten auf erhöhte Amylase- und Lipase-Werte überwacht werden. Mögliche Leber- und Gallenerkrankungen sollten untersucht werden und nach entsprechendem medizinischen Standard behandelt werden.

Immunisierungen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während oder vor einer BESPONSA-Behandlung wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen wird für mindestens 2 Wochen vor dem Beginn einer BESPONSA-Behandlung, während der Behandlung sowie bis zur Normalisierung der B-Lymphozytenzahl nach dem letzten Behandlungszyklus nicht empfohlen.

Sonstige Bestandteile

*Natriumgehalt*

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

Dieses Arzneimittel kann mit natriumhaltigen Lösungen für die Anwendung weiter zubereitet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6). Dies sollte in Bezug auf die Gesamtmenge Natrium aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Inotuzumab ozogamicin mit P450(CYP)-Inhibitoren oder Induktoren oder Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen wie Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) die Exposition von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid verändert. Darüber hinaus ist es unwahrscheinlich, dass Inotuzumab ozogamicin und N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid die Exposition gegenüber den Substraten von CYP-Enzymen beeinflussen, und dass N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid die Exposition gegenüber den Substraten von UGT-Enzymen oder größerer Wirkstofftransporter verändert.

Bei Patienten, die Inotuzumab ozogamicin erhielten, wurden verlängerte QT-Intervalle beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Inotuzumab ozogamicin mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen zu verlängerten QT-Intervallen führen oder eine *Torsade-de-Pointes*-Tachykardie induzieren können, sorgfältig abgewogen werden. Bei kombinierter Gabe dieser Arzneimittel sollte das QT-Intervall überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit BESPONSA eine Schwangerschaft vermeiden.

Frauen sollten während der Behandlung mit BESPONSA und für mindestens 8 Monate nach der abschließenden Dosis ein wirksames Verhütungsmittel benutzen. Männer mit Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit BESPONSA und für mindestens 5 Monate nach Verabreichung der abschließenden Dosis ein wirksames Verhütungsmittel benutzen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Inotuzumab ozogamicin bei Schwangeren vor. Auf der Grundlage präklinischer sicherheitsrelevanter Erkenntnisse kann Inotuzumab ozogamicin bei Anwendung an Schwangeren zu embryonalen oder fetalen Schädigungen führen. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

BESPONSA darf während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter die potenziellen Risiken für den Fetus überwiegt. Schwangere Frauen oder Patientinnen, die während der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin schwanger werden, bzw. männliche Partner von schwangeren Frauen, müssen über die möglichen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über das Vorhandensein von Inotuzumab ozogamicin oder dessen Metabolite in der Muttermilch, die Auswirkungen auf das gestillte Kind oder die Muttermilchproduktion vor. Wegen der möglichen Nebenwirkungen beim gestillten Kind dürfen Frauen während der Behandlung mit BESPONSA und für mindestens 2 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis nicht stillen (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Auf der Grundlage präklinischer Erkenntnisse kann die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Informationen zur Fertilität bei Patienten vor. Vor der Behandlung sollten sich Männer und Frauen über bestehende Möglichkeiten zur Bewahrung der Fortpflanzungsfähigkeit beraten lassen.

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

BESPONSA hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten können während der Behandlung mit BESPONSA unter Müdigkeit leiden (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten (≥ 20 %) Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (51 %), Neutropenie (49 %), Infektion (48 %), Anämie (36 %), Leukopenie (35 %), Müdigkeit/ Fatigue (35 %), Blutung (33 %), Pyrexie (32 %), Übelkeit (31 %), Kopfschmerzen (28 %), febrile Neutropenie (26 %), erhöhte Transaminasen (26 %), Bauchschmerzen (23 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (21 %) und Hyperbilirubinämie (21 %).

Die häufigsten (≥ 2 %) schwerwiegenden Nebenwirkungen bei mit BESPONSA behandelten Patienten waren Infektion (23 %), febrile Neutropenie (11 %), Blutung (5 %), Bauchschmerzen (3 %), Pyrexie (3 %), VOD/ SOS (2 %) und Müdigkeit/ Fatigue (2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 5 zeigt die Nebenwirkungen von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL, die BESPONSA erhielten.

Die aufgelisteten Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen sowie Häufigkeitskategorien dargestellt, die wie folgt definiert sind: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1 000, <1/100), selten (≥1/10 000, <1/1 000), sehr selten (<1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Lebertoxizität, einschließlich VOD/ SOS*

In der pivotalen klinischen Studie (n = 164) wurde VOD/ SOS bei 23 (14 %) Patienten berichtet, hiervon bei 5 (3 %) Patienten während der Studienbehandlung oder während der Nachbeobachtung ohne dazwischenliegende HSCT. Unter den 79 Patienten mit anschließender HSCT (von denen 8 nach der Behandlung mit BESPONSA und vor der HSCT eine zusätzliche Salvage-Therapie erhielten) wurde VOD/ SOS bei 18 (23 %) Patienten gemeldet. Fünf von 18 VOD/ SOS-Ereignissen, die nach einer HSCT auftraten, waren tödlich (siehe Abschnitt 5.1).

Die VOD/ SOS-Fälle wurden bis zu 56 Tage nach der abschließenden Dosis Inotuzumab ozogamicin ohne dazwischenliegende HSCT berichtet. Die mittlere Dauer von einer HSCT bis zum Einsetzen einer VOD/ SOS betrug 15 Tage (Spannweite: 3 – 57 Tage). Von den 5 Patienten, die während der Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin, aber ohne dazwischenliegende HSCT an einer VOD/ SOS erkrankten, hatten 2 Patienten vor Beginn der BESPONSA-Behandlung eine HSCT erhalten.

Unter den Patienten mit HSCT nach der BESPONSA-Behandlung wurde VOD/ SOS bei 5/11 Patienten (46 %) berichtet, die eine HSCT vor und nach der BESPONSA-Behandlung erhielten, und bei 13/68 Patienten (19 %), die erst nach der BESPONSA-Behandlung eine HSCT erhielten.

**Tabelle 5. Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL, die BESPONSA erhielten**

| Systemorganklassen gemäß MedDRA | Sehr häufig | Häufig |
|---|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Infektion (48 %)[a] (einschließlich Sepsis und Bakteriämie [17 %], Pilzinfektion [9 %], Infektion der unteren Atemwege [12 %]), Infektion der oberen Atemwege [12 %], bakterielle Infektion [1 %], Virusinfektion [7 %], gastrointestinale Infektion [4 %], kutane Infektion [4 %]) | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Febrile Neutropenie (26 %)<br>Neutropenie (49 %)<br>Thrombozytopenie (51 %)<br>Leukopenie (35 %)<br>Lymphopenie (18 %)<br>Anämie (36 %) | Panzytopenie[b] (2 %) |
| Erkrankungen des Immunsystems | | Überempfindlichkeit (1 %) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Appetitverlust (12 %) | Tumorlyse-Syndrom (2 %)<br>Hyperurikämie (4 %) |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen (28 %) | |
| Gefäßerkrankungen | Blutung[c] (33 %) (einschließlich Blutung im Zentralnervensystem [1 %], obere gastrointestinale Blutung [6 %], untere gastrointestinale Blutung [4 %], Epistaxis [15 %]) | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Bauchschmerzen (23 %)<br>Erbrechen (15 %)<br>Diarrhö (17 %)<br>Übelkeit (31 %)<br>Stomatitis (13 %)<br>Obstipation (17 %) | Aszites (4 %)<br>Bauchdeckenspannung (6 %) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Hyperbilirubinämie (21 %)<br>Erhöhte Transaminasen (26 %)<br>Erhöhte GGT (21 %) | VOD/ SOS (3 % [vor HSCT][d]) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Pyrexie (32 %)<br>Müdigkeit/ Fatigue (35 %)<br>Schüttelfrost (11 %) | |
| Untersuchungen | Erhöhte alkalische Phosphatase (13 %) | EKG-QT-Intervall verlängert (1 %)<br>Erhöhte Amylase (5 %)<br>Erhöhte Lipase (9 %) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | Infusionsbedingte Reaktion (10 %) | |

Zu den Nebenwirkungen zählten therapiebedingte Ereignisse beliebiger Kausalität, die am oder nach dem ersten Tag des 1. Behandlungszyklus bis 42 Tage nach der abschließenden Dosis BESPONSA, jedoch vor Beginn einer neuen Krebsbehandlung (einschließlich HSCT) auftraten. Bevorzugte Bezeichnungen wurden dem MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), Version 19.1 entnommen.
Abkürzungen: ALL = akute lymphatische Leukämie; VOD/ SOS = venookklusive Lebererkrankung/ sinusoidales Obstruktionssyndrom; EKG = Elektrokardiogramm; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; HSCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation.

[a] Infektion beinhaltet auch weitere Arten von Infektionen (11 %). Hinweis: Ein Patient konnte mehr als eine Art von Infektion haben.

[b] Panzytopenie beinhaltet die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Knochenmarksversagen, febrile Knochenmarksaplasie und Panzytopenie.

[c] Blutung umfasst auch andere Arten von Blutungen (17 %). Hinweis: Ein Patient konnte mehr als eine Art von Blutung haben.

[d] VOD/ SOS umfasst 1 zusätzlichen Patienten mit VOD, der an Tag 56 ohne dazwischenliegende HSCT auftrat. VOD/ SOS wurde darüber hinaus bei 18 Patienten nach einer anschließenden HSCT berichtet.

In Bezug auf andere Risikofaktoren wurde VOD/ SOS bei 6/11 (55 %) Patienten, die eine Konditionierungstherapie vor einer HSCT mit 2 Alkylanzien und 9/53 (17 %) Patienten, die eine Konditionierungstherapie vor einer HSCT mit 1 Alkylanz erhielten, bei 7/17 (41 %) Patienten ≥ 55 Jahre und 11/62 (18 %) Patienten < 55 Jahre sowie 7/12 (58 %) Patienten mit Bilirubinwerten im Serum ≥ ULN vor der HSCT und 11/67 (16 %) Patienten mit Bilirubinwerten im Serum < ULN vor der HSCT berichtet.

In der pivotalen Studie (n = 164) wurden Hyperbilirubinämie und erhöhte Transaminase-Werte bei 35 (21 %) bzw. 43 (26 %) der Patienten berichtet. Hyperbilirubinämie des Grades ≥ 3 und erhöhte Transaminase-Werte wurden bei jeweils 9 (6 %) und 11 (7 %) der Patienten berichtet. Die mittlere Dauer bis zum Eintreten der Hyperbilirubinämie und erhöhten Transaminase-Werte lag bei jeweils 73 und 29 Tagen.

Zum klinischen Management einer Lebertoxizität einschließlich VOD/ SOS siehe Abschnitt 4.4.

*Myelosuppression/ Zytopenien*

In der pivotalen Studie (n = 164) wurden Thrombozytopenie und Neutropenie bei 83 (51 %) bzw. 81 (49 %) der Patienten berichtet. Thrombozytopenie und Neutropenie des Grades 3 wurden bei 23 (14 %) bzw. 33 (20 %) der Patienten berichtet. Thrombozytopenie und Neutropenie des Grades 4 wurden bei 46 (28 %) bzw. 45 (27 %) der Patienten berichtet. Febrile Neutropenie, die lebensbedrohend sein kann, wurde bei 43 (26 %) Patienten berichtet.

Zum klinischen Management von Myelosuppression/ Zytopenien siehe Abschnitt 4.4.

*Infektionen*

In der pivotalen Studie (n = 164) wurden Infektionen, darunter schwere Infektionen, von denen einige lebensbedrohend oder tödlich verliefen, bei 79 (48 %) der Patienten gemeldet. Diese spezifischen Infektionen traten mit folgender Häufigkeit auf: Sepsis und Bakteriämie (17 %), Infektion der unteren Atemwege (12 %), Infektion der oberen Atemwege (12 %), Pilzinfektion (9 %), Virusinfektion (7 %), gastrointestinale Infektion (4 %), kutane Infektion (4 %) und bakterielle Infektion (1 %). Tödliche Infektionen, einschließlich Pneumonie, Sepsis in der Neutropenie, Sepsis, septischer Schock und Sepsis durch Pseudomonaden wurden bei 8 (5 %) der Patienten berichtet.

Zum klinischen Management von Infektionen siehe Abschnitt 4.4.

*Blutung/ Hämorrhagie*

In der pivotalen klinischen Studie (n = 164) wurden Fälle von Blutung/ Hämorrhagie mit vorwiegend geringem Schweregrad bei 54 (33 %) der Patienten berichtet. Diese spezifischen Blutungen/ Hämorrhagien traten mit folgender Häufigkeit auf: Epistaxis (15 %), obere gastrointestinale Blutung (6 %), untere gastrointestinale Blutung (4 %) und Blutung im Zentralnervensystem (ZNS) (1 %). Fälle von Blutung/ Hämorrhagie des Grades 3 bis 4 wurden bei 8/164 (5 %) der Patienten berichtet. Ein Blutungsereignis des Grades 5 (intraabdominale Blutung) wurde berichtet.

Zum klinischen Management von Blutungen/ Hämorrhagien siehe Abschnitt 4.4.

*Infusionsbedingte Reaktionen*

In der pivotalen Studie (n = 164) wurden infusionsbedingte Reaktionen bei 17 (10 %) der Patienten berichtet. Alle Ereignisse hatten einen maximalen Schweregrad von 2. Infusionsbedingte Reaktionen traten meist im ersten Therapiezyklus und kurz nach Ende der Infusion von Inotuzumab ozogamicin auf und bildeten sich spontan oder nach entsprechender medizinischer Behandlung zurück.

Zum klinischen Management von infusionsbedingten Reaktionen siehe Abschnitt 4.4.

*Tumorlyse-Syndrom (TLS)*

In der pivotalen Studie (n = 164) wurde bei 4/164 (2 %) der Patienten ein TLS berichtet, das lebensbedrohend oder tödlich sein kann. Bei 3 (2 %) der Patienten wurde ein TLS des Grades 3 bis 4 berichtet. Das TLS trat meist kurz nach der Infusion von Inotuzumab ozogamicin auf und bildete sich nach entsprechender medizinischer Behandlung zurück.

Zum klinischen Management des TLS siehe Abschnitt 4.4.

*QT-Intervall-Verlängerung*

In der pivotalen Studie (n = 164) wurden bei 30/162 (19 %) und 4/162 (3 %) der Patienten maximale QT-Intervall-Verlängerungen (nach Korrektur für die Herzfrequenz gemäß Fridericia-Formel, QTcF) jeweils um ≥ 30 ms und ≥ 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert berichtet. QTcF-Intervall-Verlängerung um > 450 ms wurde bei 26/162 (16 %) der Patienten beobachtet. Kein Patient hatte eine QTcF-Intervall-Verlängerung > 500 ms. QT-Intervall-Verlängerungen des Grades 2 wurden bei 2/164 (1 %) der Patienten berichtet. QT-Intervall-Verlängerungen des Grades ≥ 3 oder Fälle von *Torsade-de-Pointes*-Tachykardie wurden nicht berichtet.

Zur regelmäßigen Kontrolle der EKG- und Elektrolytwerte siehe Abschnitt 4.4.

*Erhöhte Amylase- und Lipase-Werte*

In der pivotalen Studie (n = 164) wurden bei jeweils 8 (5 %) bzw. 15 (9 %) der Patienten erhöhte Amylase- und Lipase-Werte berichtet. Erhöhte Amylase- und Lipase-Werte des Grades ≥ 3 wurden bei jeweils 3 (2 %) und 7 (4 %) der Patienten berichtet.

Zur regelmäßigen Kontrolle erhöhter Amylase- und Lipase-Werte siehe Abschnitt 4.4.

Immunogenität

In klinischen Studien zu Inotuzumab ozogamicin bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL wurden 7/236 (3 %) Patienten positiv auf Antikörper gegen Inotuzumab ozogamicin (an*ti drug antibody*, ADA) getestet. Kein Patient wurde positiv auf neutralisierende ADA getestet. Für positiv auf ADA getestete Patienten wurde basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse keine Auswirkung auf die Clearance von BESPONSA postuliert. Die Patientenanzahl mit ADA-Nachweis war zu klein, um die Auswirkungen von ADA auf die Wirksamkeit und Sicherheit zu beurteilen.

In der klinischen Studie ITCC-059 zu Inotuzumab ozogamicin bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter oder refraktärer ALL (n = 51) betrug die Inzidenz von ADA gegen Inotuzumab ozogamicin 0 %.

Kinder und Jugendliche

BESPONSA wurde in der Studie ITCC-059 bei 53 Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 1 und < 18 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Die häufigsten Nebenwirkungen (> 30 %) in der Studie ITCC-059 bei Kindern und Jugendlichen waren Thrombozytopenie (60 %), Pyrexie (52 %), Anämie (48 %), Erbrechen (48 %), Neutropenie (44 %), Infektion (44 %), Blutung (40 %), febrile Neutropenie (32 %), Übelkeit (32 %), Abdominalschmerz (32 %) in der Phase-1-Kohorte sowie Pyrexie (46 %), Thrombozytopenie (43 %), Anämie (43 %), Erbrechen (43 %), Neutropenie (36 %), Leukopenie (36 %), Übelkeit (32 %), Infektion (32 %), Transaminasen erhöht (32 %) und Blutung (32 %) in der Phase-2-Kohorte.

In der Phase-1-Kohorte hatten 2/25 (8,0 %) Patienten eine VOD (keiner erhielt eine Transplantation), und in der Phase-2-Kohorte hatten 6/28 (21,4 %) Patienten eine VOD. Die Rate von VOD nach HSCT betrug 5/18 (27,8 % [95 % KI: 9,69 bis 53,48]). In der Phase-1-Kohorte hatten 8/25 (32 %) Patienten und in der Phase-2-Kohorte 18/28 (64 %) Patienten eine HSCT im weiteren Therapieverlauf. Die Sterblichkeitsrate nach HSCT und ohne Rezidiv betrug 2/8 (25 %) bzw. 5/18 (28 %) in der Phase-1- bzw. Phase-2-Kohorte.

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 über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

**Deutschland**
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Telefon: +49 6103 77 0
Telefax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

**Österreich**
Bundesamt für Sicherheit im
Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

### 4.9 Überdosierung

In klinischen Studien bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL betrugen die maximalen Einzel- und Mehrfachdosierungen von Inotuzumab ozogamicin 0,8 mg/m$^2$ pro Gabe bzw. 1,8 mg/m$^2$ pro Zyklus [verabreicht in 3 aufgeteilten Gaben an Tag 1 (0,8 mg/m$^2$), 8 (0,5 mg/m$^2$) und 15 (0,5 mg/m$^2$)] (siehe Abschnitt 4.2). Überdosierungen können zu Nebenwirkungen führen, die den Reaktionen entsprechen, die bei der empfohlenen therapeutischen Dosierung beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Im Fall einer Überdosierung sollte die Infusion vorübergehend unterbrochen und die Patienten auf hepatische und hämatologische Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Nach Abklingen aller Toxizitäten kann die Wiederaufnahme der BESPONSA-Behandlung in korrekter therapeutischer Dosierung erwogen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulatorische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, CD22 (Clusters of Differentiation 22)-Inhibitoren, ATC-Code: L01FB01

Wirkmechanismus

Inotuzumab ozogamicin ist ein ADC und besteht aus einem gegen CD22 gerichteten monoklonalen Antikörper, der kovalent an N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid gebunden ist. Inotuzumab ist ein humanisierter Immunoglobulin-Antikörper der Klasse G, Subtyp 4 (IgG4), der spezifisch humanes CD22 erkennt. Das niedermolekulare, N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin ist zytotoxisch.

N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin ist kovalent über einen durch Säure abspaltbaren Linker an den Antikörper gebunden. Aus präklinischen Daten geht hervor, dass die zytotoxische Aktivität von BESPONSA auf die Bindung des ADC an CD22-exprimierende Tumorzellen, gefolgt von einer Internalisation des ADC-CD22-Komplexes und einer intrazellulären Freisetzung von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid über die hydrolytische Spaltung des Linkers zurückzuführen ist. Die Aktivierung von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid induziert DNA-Doppelstrangbrüche, gefolgt von Zellzyklus-Arrest und Apoptose-Induktion.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL, die zuvor 1 oder 2 ALL-Behandlungen erhielten – Studie 1*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von BESPONSA wurde bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver ALL in einer offenen, internationalen, multizentrischen Phase-3-Studie (Studie 1) untersucht, in der die Patienten auf BESPONSA (n = 164 [164 behandelte Patienten]) oder eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (n = 162 [143 behandelte Patienten]) randomisiert wurden; diese Chemotherapie-Schemata waren Fludarabin plus Cytarabin plus Granulozyten-koloniestimulierender Faktor (FLAG, n = 102 [93 behandelte Patienten]), Mitoxantron/ Cytarabin (MXN/ Ara-C, n = 38 [33 behandelte Patienten]) oder hochdosiertes Cytarabin (HIDAC, n = 22 [17 behandelte Patienten]).

Geeignet waren Patienten ab einem Alter von 18 Jahren mit Philadelphia-Chromosom-negativer ($Ph^-$) oder $Ph^+$ rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL.

Die CD22-Expression wurde mittels Durchflusszytometrie basierend auf einem Knochenmarkaspirat untersucht. Bei Patienten mit unzureichendem Knochenmarkaspirat wurde peripheres Blut untersucht. Alternativ wurde die CD22-Expression bei Patienten mit unzureichendem Knochenmarkaspirat und nicht ausreichenden zirkulierenden Blasten mittels Immunhistochemie untersucht.

In der klinischen Studie war die Empfindlichkeit einiger vor Ort verwendeter Untersuchungen niedriger als die der zentralen Laboruntersuchung. Aus diesem Grund sollten nur validierte Testverfahren mit nachgewiesener hoher Empfindlichkeit verwendet werden.

Voraussetzung für alle Patienten war ein Blasten-Anteil von ≥ 5 % im Knochenmark und 1 oder 2 vorausgehende Induktionschemotherapien der ALL. Voraussetzung für Patienten mit $Ph^+$ B-Vorläufer-ALL war eine erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Zweit- oder Drittgenerations-TKI und einer Standardchemotherapie. Tabelle 1 (siehe Abschnitt 4.2) zeigt das Dosierungsschema für die behandelten Patienten.

Kombinierter Endpunkt war CR/ CRi, beurteilt von einem verblindeten, unabhängigen Gremium zur Bewertung des Endpunkts (*endpoint adjudication committee*, EAC), sowie das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Sekundäre Endpunkte waren MRD-Negativität, Dauer der Remission (*duration of remission*, DoR), HSCT-Rate und progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS). Die Primäranalyse von CR/ CRi und MRD-Negativität wurde bei den 218 ursprünglich randomisierten Patienten und die Analyse von OS, PFS, DoR und HSCT-Rate bei allen 326 randomisierten Patienten durchgeführt.

Von allen 326 randomisierten Patienten (ITT-Population), hatten 215 (66 %) Patienten 1 und 108 (33 %) Patienten 2 Vorbehandlungen der ALL erhalten. Das mittlere Alter war 47 Jahre (Spannweite: 18 – 79 Jahre). Bei 206 (63 %) Patienten betrug die Dauer der ersten Remission < 12 Monate und 55 (17 %) der Patienten hatten vor Erhalt von BESPONSA oder einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes eine HSCT. Die beiden Behandlungsgruppen waren allgemein ausgewogen in Bezug auf die demografischen Ausgangswerte und Krankheitseigenschaften. Insgesamt 276 (85 %) Patienten hatten eine $Ph^-$ALL. Von den 49 (15 %) Patienten mit $Ph^+$ ALL, hatten 4 Patienten keinen vorhergehenden TKI, 28 Patienten 1 vorhergehenden TKI und 17 Patienten 2 vorhergehende TKI erhalten. Dasatinib war der am häufigsten verabreichte TKI (42 Patienten), gefolgt von Imatinib (24 Patienten).

Die ersten 218 randomisierten Patienten wiesen ähnliche Baseline-Eigenschaften auf.

Von den 326 Patienten (ITT-Population) lagen von 253 Patienten Proben vor, die sowohl in Laboratorien vor Ort als auch im Zentrallabor auf CD22 untersucht werden konnten. Gemäß der Untersuchungen im Zentrallabor wiesen 231/253 (91,3 %) und gemäß der Untersuchungen vor Ort 130/253 (51,4 %) Patienten vor Therapiebeginn ≥ 70 % CD22-positive leukämische Blasten auf.

In Tabelle 6 werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie dargestellt.

Unter den anfänglich 218 randomisierten Patienten erreichten im BESPONSA-Behandlungsarm 64/88 (73 %) bzw. 21/88 (24 %) der gemäß EAC ansprechenden

**Tabelle 6. Studie 1: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten ab 18 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL, die zuvor 1 oder 2 ALL-Behandlungen erhielten**

| | **BESPONSA (n = 109)** | **HIDAC, FLAG oder MXN/ Ara-C (n = 109)** |
|---|---|---|
| CR[a]/ CRi[b]; n (%) [95 % KI] | 88 (80,7 %) [72,1 % – 87,7 %] | 32 (29,4 %) [21,0 % – 38,8 %] |
| | Zweiseitiger p-Wert < 0,0001 | |
| CR[a]; n (%) [95 % KI] | 39 (35,8 %) [26,8 % – 45,5 %] | 19 (17,4 %) [10,8 % – 25,9 %] |
| | Zweiseitiger p-Wert = 0,0022 | |
| CRi[b]; n (%) [95 % KI] | 49 (45,0 %) [35,4 % – 54,8 %] | 13 (11,9 %) [6,5 % – 19,5 %] |
| | Zweiseitiger p-Wert < 0,0001 | |
| MRD-Negativität[c] für Patienten, die eine CR/ CRi erreicht haben; Häufigkeit[d] (%) [95 % KI] | 69/88 (78,4 %) [68,4 % – 86,5 %] | 9/32 (28,1 %) [13,7 % – 46,7 %] |
| | Zweiseitiger p-Wert < 0,0001 | |
| | **BESPONSA (n = 164)** | **HIDAC, FLAG oder MXN/ Ara-C (n = 162)** |
| Mittleres OS; Monate [95 % KI] | 7,7 [6,0 bis 9,2] | 6,2 [4,7 bis 8,3] |
| | Risikoquotient [95 % KI] = 0,751 [0,588 – 0,959] Zweiseitiger p-Wert = 0,0210 | |
| Mittleres PFS[e,f]; Monate [95 % KI] | 5,0 [3,9 – 5,8] | 1,7 [1,4 – 2,1] |
| | Risikoquotient [95 % KI] = 0,450 [0,348 – 0,581] Zweiseitiger p-Wert < 0,0001 | |
| Mittlere DoR[g]; Monate [95 % KI] | 3,7 [2,8 bis 4,6] | 0,0 [–,–] |
| | Risikoquotient [95 % KI] = 0,471 [0,366 – 0,606] Zweiseitiger p-Wert < 0,0001 | |

Abkürzungen: ALL = akute lymphatische Leukämie; ANC = absolute Neutrophilenzahl; Ara-C = Cytarabin; KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission; CRi = komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; DoR = Dauer der Remission; EAC = *Endpoint Adjudication Committee*; FLAG = Fludarabin plus Cytarabin plus Granulozyten-koloniestimulierender Faktor; HIDAC = hochdosiertes Cytarabin; HSCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT = Intent-to-Treat; MRD = minimale Resterkrankung; MXN = Mitoxantron; n = Anzahl der Patienten; OS = Gesamtüberleben; PFS = progressionsfreies Überleben.

[a] CR wurde gemäß EAC definiert als < 5 % Blasten im Knochenmark und Abwesenheit leukämischer Blasten im peripheren Blut; vollständige Regeneration des peripheren Blutbilds (Thrombozyten ≥ $100 \times 10^9$/l und ANC ≥ $1 \times 10^9$/l) sowie vollständiger Rückgang extramedullärer Erkrankung.

[b] CRi wurde gemäß EAC definiert als < 5 % Blasten im Knochenmark und Abwesenheit leukämischer Blasten im peripheren Blut; unvollständige Regeneration des peripheren Blutbilds (Thrombozyten < $100 \times 10^9$/l und/ oder ANC < $1 \times 10^9$/l) sowie vollständiger Rückgang extramedullärer Erkrankung.

[c] Negative MRD wurde in der Durchflusszytometrie definiert als Anteil leukämischer Zellen von < $1 \times 10^{-4}$ (< 0,01 %) der kernhaltigen Zellen im Knochenmark.

[d] Die Häufigkeit wurde definiert als die Anzahl der Patienten, die eine negative MRD erreichten, dividiert durch die Gesamtzahl der Patienten, die eine CR/ CRi gemäß EAC erreichten.

[e] PFS wurde definiert als die Dauer ab dem Datum der Randomisierung bis zum frühesten Datum eines der folgenden Ereignisse: Tod, Krankheitsprogress (einschließlich objektiver Progression, Rezidiv von der CR/ CRi, Behandlungsabbruch wegen allgemeiner Verschlechterung des Gesundheitszustands) und Beginn einer neuen Induktionstherapie oder HSCT im Anschluss an die Behandlung ohne vorheriges Erreichen einer CR/ CRi.

[f] Gemäß der Standarddefinition von PFS, d. h. der Dauer ab dem Datum der Randomisierung bis zum frühesten Datum eines der folgenden Ereignisse: Tod, Krankheitsprogress (einschließlich objektiver Progression, Rezidiv von der CR/ CRi) betrug die HR 0,568 (2-seitiger p-Wert = 0,0002) und das mittlere PFS jeweils 5,6 und 3,7 Monate im BESPONSA-Arm und im Vergleichsarm.

*Fortsetzung auf Seite 8*

*Fortsetzung Tabelle*

[g] Die Dauer der Remission wurde definiert als Zeitraum vom ersten Erreichen einer CR[a] oder CRi[b] (gemäß Beurteilung des Prüfarztes) bis zum Datum eines PFS-definierenden Ereignisses oder bis zum Zensurdatum, sofern zuvor kein PFS-Ereignis dokumentiert wurde. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, wobei Patienten ohne Remission eine Dauer von Null zugewiesen und dies als PFS-Ereignis definiert wurde.

Patienten eine CR/ CRi in den Zyklen 1 und 2. Nach Zyklus 3 erreichten keine weiteren Patienten im BESPONSA-Arm eine CR/ CRi.

Die CR/ CRi- und MRD-Negativitäts-Befunde für die anfänglichen 218 randomisierten Patienten stimmten mit den Ergebnissen aller 326 randomisierten Patienten überein.

Unter allen 326 randomisierten Patienten betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten 22,8 % im BESPONSA-Arm und 10 % im Vergleichsarm

Insgesamt 79/164 (48,2 %) Patienten im BESPONSA-Arm und 36/162 (22,2 %) Patienten im Vergleichsarm erhielten eine HSCT im weiteren Therapieverlauf. Hierzu gehörten jeweils 70 und 18 Patienten im BESPONSA-Arm und Vergleichsarm, die sofort eine HSCT erhielten. Von den Patienten, die sofort eine HSCT erhielten, lagen zwischen der abschließenden Dosis Inotuzumab ozogamicin und der HSCT durchschnittlich 4,8 Wochen (Spannweite: 1 – 19 Wochen). Die Verbesserung des OS unter BESPONSA im Vergleich zum Arm mit Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes wurde in den Patienten erzielt, bei denen eine HSCT durchgeführt wurde. Zwar gab es im BESPONSA-Arm mehr frühe Todesfälle nach HSCT (an Tag 100), aber ein späterer Nutzen in Bezug auf das Überleben wurde unter BESPONSA nachgewiesen. Bei Patienten mit anschließender HSCT betrug das mittlere OS 11,9 Monate (95 % KI: 9,2 bis 20,6) unter BESPONSA im Vergleich zu 19,8 Monaten (95 % KI: 14,6 bis 26,7) im Arm mit Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. In Monat 24 lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 38,0 % (95 % KI: 27,4 bis 48,5) im Vergleich zu 35,5 % (95 % KI: 20,1 bis 51,3) unter BESPONSA bzw. Vergleichsarm. Des Weiteren betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit in Monat 24 38,0 % (95 % KI: 27,4 bis 48,5) bei Patienten mit anschließender HSCT, im Vergleich zu 8,0 % (95 % KI: 3,3 bis 15,3) bei Patienten ohne anschließende HSCT im BESPONSA-Arm.

BESPONSA verbesserte das OS im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes für alle Stratifizierungsfaktoren, einschließlich Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate, erste Salvagetherapie und Alter bei der Randomisierung < 55 Jahre. Zudem gab es eine Tendenz für ein besseres OS unter BESPONSA für Patienten mit anderen Prognosefaktoren (Ph-Negativität, keine vorausgehende HSCT, ≥ 90 % der leukämischen Blasten CD22-positiv vor Therapiebeginn, keine peripheren Blasten vor Therapiebeginn und Hämoglobinwert vor Therapiebeginn ≥ 10 g/dl, basierend auf explorativen Analysen). Bei Patienten mit MLL (*Mixed Lineage Leukaemia*)-Gen-Rearrangement [einschließlich t(4;11)], die vor der Behandlung meist eine geringere CD22-Expression aufweisen, war das OS-Ergebnis nach der Behandlung mit BESPONSA oder Chemotherapie im Vergleichsarm jeweils schlechter.

In der Beurteilung der Lebensqualität fielen die meisten Bewertungen von Funktionsfähigkeit und Symptomen relativ zum Vergleichsarm zugunsten von BESPONSA aus. Die Beurteilung aus Patientensicht mithilfe des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30) fiel unter BESPONSA signifikant besser aus in Bezug auf die mittleren *postbaseline*-Scores (BESPONSA versus Vergleichsarm) sowie die Funktionsskalen Rollenfunktion (64,7 versus 53,4; niedriger Grad der Verbesserung), körperlicher Funktionszustand (75,0 versus 68,1; niedriger Grad der Verbesserung), sozialer Funktionszustand (68,1 versus 59,8; mäßig hoher Grad der Verbesserung) und Appetitlosigkeit (17,6 versus 26,3; niedriger Grad der Verbesserung) relativ zum Vergleichsarm. Es gab eine Tendenz zugunsten von BESPONSA, mit niedrigerem Grad der Verbesserung, für die geschätzten mittleren *postbaseline*-Scores (BESPONSA versus Vergleichsarm) für: allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität (QoL) (62,1 versus 57,8), kognitiver Funktionszustand (85,3 versus 82,5), Dyspnoe (14,7 versus 19,4), Diarrhö (5,9 versus 8,9), Müdigkeit/ Fatigue (35,0 versus 39,4). Es gab eine Tendenz zugunsten von BESPONSA für die geschätzten mittleren *postbaseline*-Scores des EuroQoL-Fragebogens mit 5 Dimensionen (EQ-5D, BESPONSA bzw. Vergleichsarm) für den EQ-5D-Index (0,80 versus 0,76; minimal bedeutsame Differenz für Krebs = 0,06).

*Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL, die zuvor 2 oder mehr ALL-Behandlungen erhielten – Studie 2*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von BESPONSA wurde bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-1/2-Studie (Studie 2) untersucht. Zugelassen wurden Patienten ab 18 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL.

Von 93 voruntersuchten Patienten wurden 72 Patienten dem Prüfpräparat zugeordnet und mit BESPONSA behandelt. Das mittlere Alter betrug 45 Jahre (Spannweite: 20 – 79 Jahre), 76,4 % hatten einen Salvage-Status ≥ 2, 31,9 % hatten bereits eine HSCT erhalten und 22,2 % waren Ph+. Die häufigsten Gründe für eine Beendigung der Therapie waren: Krankheitsprogression/-rezidiv (30 [41,7 %)], Resistenz der Erkrankung (4 [5,6 %]), HSCT (18 [25,0 %]) und unerwünschte Ereignisse (13 [18,1 %]).

Im Phase-1-Abschnitt der Studie erhielten 37 Patienten BESPONSA in einer Gesamtdosis von 1,2 mg/m$^2$ (n = 3), 1,6 mg/m$^2$ (n = 12) oder 1,8 mg/m$^2$ (n = 22). Als empfohlene BESPONSA-Dosierung wurden 1,8 mg/m$^2$/Zyklus ermittelt, die mit Dosierungen von 0,8 mg/m$^2$ an Tag 1 und 0,5 mg/m$^2$ an den Tagen 8 und 15 des 28-tägigen Zyklus verabreicht wurden. Nach Erreichen der CR/ CRi wurde die Dosis verringert.

Im Phase-2-Abschnitt der Studie mussten die Patienten mindestens 2 vorhergehende ALL-Behandlungen erhalten haben und bei Patienten mit Ph+ B-Vorläufer-ALL musste ein Versagen von mindestens 1 TKI vorliegen. Von den 9 Patienten mit Ph+ B-Vorläufer-ALL hatte 1 Patient 1 vorhergehenden TKI und 1 Patient keinen vorhergehenden TKI erhalten.

In Tabelle 7 werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie dargestellt.

**Tabelle 7. Studie 2: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten ab 18 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL, die zuvor 2 oder mehr ALL-Behandlungen erhielten**

| | **BESPONSA (n = 35)** |
|---|---|
| CR[a]/ CRi[b]; n (%) [95 % KI] | 24 (68,6 %) [50,7 % – 83,2 %] |
| CR[a]; n (%) [95 % KI] | 10 (28,6 %) [14,6 % – 46,3 %] |
| CRi[b]; n (%) [95 % KI] | 14 (40,0 %) [23,9 % – 57,9 %] |
| Mittlere DoR[f]; Monate [95 % KI] | 2,2 [1,0 – 3,8] |
| MRD-Negativität[c] für Patienten, die eine CR/ CRi erreicht haben; Häufigkeit[d] (%) [95 % KI] | 18/24 (75 %) [53,3 % – 90,2 %] |
| Mittleres PFS[e]; Monate [95 % KI] | 3,7 [2,6 – 4,7] |
| Mittleres OS; Monate [95 % KI] | 6,4 [4,5 – 7,9] |

Abkürzungen: ALL = akute lymphatische Leukämie; ANC = absolute Neutrophilenzahl; Ara-C = Cytarabin; KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission; CRi = komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; DoR = Dauer der Remission; HSCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation; MRD = minimale Resterkrankung; n = Anzahl der Patienten; OS = Gesamtüberleben; PFS = progressionsfreies Überleben.

[a, b, c, d, e, f] Definitionen siehe Tabelle 6 (mit der Ausnahme, dass CR/ CRi für Studie 2 nicht gemäß EAC war).

Im Phase-2-Abschnitt der Studie erhielten 8/35 (22,9 %) eine HSCT im weiteren Therapieverlauf.

Kinder und Jugendliche

Die Studie ITCC-059 wurde entsprechend dem abgestimmten pädiatrischen Prüfkonzept (*paediatric investigation plan*, PIP) durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Bei der Studie ITCC-059 handelte es sich um eine multizentrische, einarmige, offene Phase-1/2-Studie mit 53 Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 1 und < 18 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL zur Bestimmung einer Dosisempfehlung für die Phase 2 (in Phase 1) und weiteren Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der ausgewählten BESPONSA-Dosis als Monotherapie (in Phase 2). In der Studie wurden auch die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von BESPONSA als Monotherapie untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

In der Phase-1-Kohorte (n = 25) wurden zwei Dosisstufen untersucht (Anfangsdosis von 1,4 mg/m$^2$ pro Zyklus und eine Anfangsdosis von 1,8 mg/m$^2$ pro Zyklus). In der Phase-2-Kohorte (n = 28) wurden die Patienten mit einer Anfangsdosis von 1,8 mg/m$^2$ pro Zyklus behandelt (0,8 mg/m$^2$ an Tag 1, 0,5 mg/m$^2$ an den Tagen 8 und 15), gefolgt von einer Dosisreduzierung auf 1,5 mg/m$^2$ pro Zyklus für Patienten in Remission. In beiden Kohorten erhielten die Patienten im Median 2 Zyklen der Therapie (Spannweite: 1 bis 4 Zyklen). In der Phase-1-Kohorte lag das mediane Alter bei 11 Jahren (Spannweite: 1 bis 16 Jahre), und 52 % der Patienten hatten mindestens ein zweites Rezidiv der B-Zell-Vorläufer-ALL. In der Phase-2-Kohorte lag das mediane Alter bei 7,5 Jahren (Spannweite: 1 bis 17 Jahre), und 57 % der Patienten hatten mindestens ein zweites Rezidiv der B-Vorläufer-ALL.

Die Wirksamkeit wurde anhand der objektiven Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) beurteilt, definiert als der Anteil der Patienten mit CR+CRp+CRi. In der Phase-1-Kohorte hatten 20/25 (80 %) Patienten eine CR, die ORR betrug 80 % (95 % KI: 59,3 bis 93,2) und die mediane Dauer des Ansprechens (DoR) 8,0 Monate (95 % KI: 3,9 bis 13,9). In der Phase-2-Kohorte hatten 18/28 (64 %) Patienten eine CR, die ORR lag bei 79 % (95 % KI: 59,0 bis 91,7) und die DoR bei 7,6 Monaten (95 % KI: 3,3 bis NE). In der Phase-1-Kohorte erhielten 8/25 (32 %) Patienten und in der Phase-2-Kohorte 18/28 (64 %) Patienten im weiteren Therapieverlauf eine HSCT.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL, die mit Inotuzumab ozogamicin in der empfohlenen Initialdosis von 1,8 mg/m$^2$/Zyklus (siehe Abschnitt 4.2) behandelt wurden, wurde nach 4 Zyklen eine *Steady-State*-Exposition erreicht. Die mittlere (*standard deviation*, SD) maximale Serumkonzentrationen ($C_{max}$) von Inotuzumab ozogamicin betrug 308 ng/ml (362). Die mittlere (SD) simulierte Gesamtfläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (*area under the curve*, AUC) pro Zyklus betrug im *Steady-State* 100 µg · h/ml (32,9).

Verteilung

*In vitro* beträgt die Bindung von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid an humane Plasmaproteine ca. 97 %. *In vitro* ist N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp). Bei Menschen betrug das Gesamtverteilungsvolumen von Inotuzumab ozogamicin ungefähr 12 Liter.

Biotransformation

*In vitro* wurde N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid vorwiegend über nichtenzymatische Reduktion metabolisiert. Bei Menschen lagen die Serumspiegel von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid typischerweise unterhalb der Quantifizierungsgrenze (50 pg/ml), aber bei einigen Patienten traten sporadisch messbare Werte für unkonjugiertes Calicheamicin bis zu 276 pg/ml auf.

Elimination

Die Pharmakokinetik von Inotuzumab ozogamicin wurde durch ein 2-Kompartimentmodell mit linearen und zeitabhängigen Clearance-Komponenten gut beschrieben. Bei 234 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL betrug die Clearance von Inotuzumab ozogamicin im *Steady-State* 0,0333 l/h und die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{½}$) am Ende des 4. Zyklus etwa 12,3 Tage. Nach der Verabreichung mehrerer Dosen wurde zwischen dem 1. und 4. Zyklus eine 5,3-fache Akkumulation von Inotuzumab ozogamicin beobachtet.

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 765 Patienten wurde die Körperoberfläche als wesentlicher Dispositionsfaktor von Inotuzumab ozogamicin bestimmt. Daher wird die Dosierung von Inotuzumab ozogamicin anhand der Körperoberfläche bemessen (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetik bei besonderen Teilnehmer- oder Patientengruppen

Alter, ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde kein Einfluss auf die Pharmakokinetik von Inotuzumab ozogamicin durch Alter, ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht beobachtet.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Pharmakokinetik-Studien mit Inotuzumab ozogamicin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 765 Patienten war die Clearance von Inotuzumab ozogamicin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (gemäß der Definition der *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI ODWG) Kategorie B1 (Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN; n = 133) oder B2 (Gesamtbilirubin > 1,0 – 1,5 × ULN und beliebiger AST-Wert; n = 17) ähnlich wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin/ AST ≤ ULN; n = 611) (siehe Abschnitt 4.2). Bei 3 Patienten mit Leberfunktionsstörung der Kategorie C (Gesamtbilirubin > 1,5 – 3 × ULN und beliebiger AST-Wert) und 1 Patienten mit Leberfunktionsstörung der Kategorie D (Gesamtbilirubin > 3 × ULN und beliebiger AST-Wert) verringerte sich die Clearence von Inotuzumab ozogamicin nicht.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Pharmakokinetik-Studien mit Inotuzumab ozogamicin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 765 Patienten war die Clearance von Inotuzumab ozogamicin bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($CL_{cr}$ 60 – 89 ml/min; n = 237), mäßiger Nierenfunktionsstörung ($CL_{cr}$ 30 – 59 ml/min; n = 122) oder schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{cr}$ 15 – 29 ml/min; n = 4) ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ($CL_{cr}$ ≥ 90 ml/min; n = 402), (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit terminalem Nierenversagen wurde Inotuzumab ozogamicin nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Bei der für Erwachsene empfohlenen Dosis war die mediane Exposition bei pädiatrischen Patienten mit ALL (im Alter von ≥ 1 und < 18 Jahren) 25 % höher als bei Erwachsenen. Die klinische Relevanz der erhöhten Exposition ist nicht bekannt.

Kardiale Elektrophysiologie

Eine Beurteilung der Populations-Pharmakokinetik/Pharmakodynamik wies auf einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Serum-Konzentrationen von Inotuzumab ozogamicin und einer Verlängerung des QTc-Intervalls bei ALL- und Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)-Patienten hin. Der Medianwert (Obergrenze des 95 % KI) für die Veränderung des QTcF bei einer supratherapeutischen $C_{max}$-Konzentration betrug 3,87 ms (7,54 ms).

In einer randomisierten klinischen Studie zu Inotuzumab ozogamicin bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL (Studie 1) wurden maximale QTcF-Intervall-Verlängerungen um ≥ 30 ms bzw. ≥ 60 ms gegenüber dem Ausgangswert bei jeweils 30/162 (19 %) bzw. 4/162 (3 %) der Patienten im Inotuzumab-ozogamicin-Arm und bei jeweils 18/124 (15 %) bzw. 3/124 (2 %) der Patienten im Vergleichsarm gemessen. QTcF-Intervall-Verlängerungen auf > 450 ms bzw. > 500 ms wurden bei jeweils 26/162 (16 %) der Patienten bzw. keinem Patienten im Inotuzumab-ozogamicin-Arm beobachtet sowie bei jeweils 12/124 (10 %) bzw. 1/124 (1 %) Patienten im Vergleichsarm (siehe Abschnitt 4.8).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei Tieren waren die primären Zielorgane Leber, Knochenmark und lymphatische Organe (mit den zugehörigen hämatologischen Veränderungen), Nieren und Nervensystem. Andere Änderungen betrafen männliche und weibliche Reproduktionsorgane (siehe unten) und präneoplastische

und neoplastische Leberläsionen (siehe unten). Die meisten Effekte waren reversibel oder teilweise reversibel mit Ausnahme der Effekte auf die Leber und das Nervensystem. Die Relevanz der irreversiblen Effekte aus tierexperimentellen Studien für den Menschen ist nicht bekannt.

Genotoxizität

Inotuzumab ozogamicin wirkte bei männlichen Mäusen *in vivo* klastogen auf das Knochenmark. Dies war konsistent mit der bekannten Induktion von DNA-Brüchen durch Calicheamicin und andere Endiin-Antitumor-Antibiotika. N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid (der aus Inotuzumab ozogamicin freigesetzte zytotoxische Wirkstoff) wirkte in einem *In-vitro*-Rückmutationstest (Ames-Assay) an Bakterien mutagen.

Karzinogenes Potential

Es wurden keine formalen Karzinogenitätsstudien zu Inotuzumab ozogamicin durchgeführt. In Toxizitätsstudien entwickelten Ratten Ovalzellen-Hyperplasie, fokale hepatozelluläre Strukturveränderungen und hepatozelluläre Adenome in der Leber bei einer Dosis, die etwa dem 0,3-fachen der humantherapeutischen AUC-basierten Exposition entsprach. Bei einem Affen wurde am Ende der 26-wöchigen Dosierungsperiode eine fokale hepatozelluläre Strukturveränderung bei der etwa 3,1-fachen humantherapeutischen AUC-basierten Exposition beobachtet. Die Relevanz dieser tierexperimentellen Ergebnisse ist nicht bekannt.

Reproduktionstoxizität

Die Anwendung von Inotuzumab ozogamicin bei weiblichen Ratten in einer maternal toxischen Dosis (etwa das 2,3-fache der humantherapeutischen AUC-basierten Exposition) vor der Paarung und während der ersten Woche der Tragzeit führte zu einer embryonalen und fetalen Toxizität einschließlich vermehrter fetaler Resorptionen und weniger lebensfähiger Embryonen. Die maternale toxische Dosis (etwa das 2,3-fache der humantherapeutischen AUC-basierten Exposition) führte auch zu fetaler Wachstumsretardierung einschließlich vermindertem fetalem Körpergewicht und verzögerter Skelettverknöcherung. Eine leichte fetale Wachstumsretardierung wurde bei Ratten auch bei dem 0,4-fachen der humantherapeutischen AUC-basierten Exposition beobachtet (siehe Abschnitt 4.6).

Inotuzumab ozogamicin hat aufgrund präklinischer Ergebnisse vermutlich das Potenzial zur Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Zeugungsfähigkeit und Fertilität (siehe Abschnitt 4.6). In Prüfungen zur Toxizität bei wiederholter Gabe in Ratten und Affen zeigten sich in Bezug auf die weibliche Reproduktivität eine Atrophie von Eierstöcken, Gebärmutter, Vagina und Brustdrüsen. Die Exposition ohne beobachtete schädigende Wirkung (*no observed adverse effect level*, NOAEL) lag in Bezug auf die weiblichen Reproduktionsorgane von Ratten und Affen bei etwa dem 2,2- bzw. 3,1-fachen der humantherapeutischen AUC-basierten Exposition. In Prüfungen zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Ratten zeigten sich in Bezug auf die männlichen Reproduktionsorgane Hodendegeneration verbunden mit Hypospermie sowie Atrophie von Prostata und Samenblase. Die NOAEL wurde für die Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane nicht ermittelt, welche jedoch bei etwa dem 0,3-fachen der humantherapeutischen AUC-basierten Exposition beobachtet wurden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Polysorbat 80
Natriumchlorid
Tromethamin

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen als den im Abschnitt 6.6 genannten Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

5 Jahre.

Rekonstituierte Lösung

BESPONSA enthält keine bakteriostatischen Konservierungsmittel. Die rekonstituierte Lösung muss sofort verwendet werden. Ist eine sofortige Verwendung der rekonstituierten Lösung nicht möglich, kann sie für bis zu 4 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert werden. Vor Licht schützen und nicht einfrieren.

Verdünnte Lösung

Die verdünnte Lösung muss sofort verwendet oder bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) oder im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert werden. Zwischen der Rekonstitution und dem Ende der Anwendung sollten höchstens 8 Stunden liegen und höchstens 4 Stunden zwischen Rekonstitution und Verdünnung. Vor Licht schützen und nicht einfrieren.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Typ-I-Braunglas-Durchstechflasche mit Kolbenstopfen aus Chlorbutylkautschuk und einem Crimpverschluss mit Klappmechanismus enthält 1 mg Pulver.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Rekonstitution, Verdünnung und Anwendung

Verwenden Sie für die Rekonstitution und Verdünnung ein geeignetes aseptisches Verfahren. Inotuzumab ozogamicin (mit einer Dichte von 1,02 g/ml bei 20 °C) ist lichtempfindlich und sollte während der Rekonstitution, Verdünnung und Anwendung vor ultraviolettem Licht geschützt werden.

Zwischen der Rekonstitution und dem Ende der Anwendung sollten höchstens 8 Stunden liegen und höchstens 4 Stunden zwischen Rekonstitution und Verdünnung.

*Rekonstitution*

- Berechnen Sie die erforderliche Dosis (mg) und Anzahl der BESPONSA-Durchstechflaschen.
- Rekonstituieren Sie jede 1-mg-Durchstechflasche mit 4 ml Wasser für die Injektion, um eine Einweg-Lösung mit 0,25 mg/ml BESPONSA zu erhalten.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um die Auflösung zu fördern. Nicht schütteln.
- Kontrollieren Sie die rekonstituierte Lösung auf Schwebstoffe und Verfärbungen. Die rekonstituierte Lösung muss klar bis leicht trübe, farblos und vor allem frei von sichtbaren Fremdkörpern sein. Falls Schwebstoffe oder Verfärbungen sichtbar sind, darf die Lösung nicht verwendet werden.
- BESPONSA enthält keine bakteriostatischen Konservierungsmittel. Die rekonstituierte Lösung muss sofort verwendet werden. Ist eine sofortige Verwendung der rekonstituierten Lösung nicht möglich, kann sie für bis zu 4 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert werden. Vor Licht schützen und nicht einfrieren.

*Verdünnung*

- Berechnen Sie das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung, um die geeignete Dosis entsprechend der Körperoberfläche des Patienten zu erhalten. Ziehen Sie diese Menge mit einer Spritze aus der (den) Durchstechflasche(n). Vor Licht schützen. Verwerfen Sie die ungebrauchte, in der Durchstechflasche verbleibende rekonstituierte Lösung.
- Geben Sie die rekonstituierte Lösung in einen Infusionsbehälter mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für die Injektion bis zu einem Gesamt-Nominalvolumen von 50 ml. Die endgültige Konzentration sollte zwischen 0,01 und 0,1 mg/ml liegen. Vor Licht schützen. Empfohlen wird ein Infusionsbehälter aus Polyvinylchlorid (PVC) (Di(2-ethylhexyl)phthalat [DEHP]- oder DEHP-frei), Polyolefin (Polypropylen und/ oder Polyethylen) oder Ethylen-Vinylacetat (EVA).
- Den Infusionsbehälter vorsichtig umdrehen, um die verdünnte Lösung zu vermischen. Nicht schütteln.
- Die verdünnte Lösung muss sofort verwendet oder bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) oder im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert werden. Zwischen der Rekonstitution und dem Ende der Anwendung sollten höchstens 8 Stunden liegen und höchstens 4 Stunden zwischen Rekonstitution und Verdünnung. Vor Licht schützen und nicht einfrieren.

*Anwendung*

- Wird die verdünnte Lösung im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert, vor der Anwendung etwa eine Stunde lang auf Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) bringen.

- Eine Filtrierung der verdünnten Lösung ist nicht notwendig. Falls die verdünnte Lösung dennoch gefiltert wird, sollten Filter aus Polyethersulfon (PES), Polyvinylidenfluorid (PVDF) oder hydrophiles Polysulfon (HPS) verwendet werden. Keine Filter aus Nylon oder Zellulosemischester (MCE) verwenden.
- Den Infusionsbeutel während der Infusion mit einem gelben, dunkelbraunen oder grünen Beutel oder Aluminiumfolie vor ultraviolettem Licht schützen. Ein Lichtschutz der Infusionsleitung ist nicht erforderlich.
- Die verdünnte Lösung für 1 Stunde bei einer Flussrate von 50 ml/h bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) als Infusion verabreichen. Vor Licht schützen. Empfohlen werden Infusionsleitungen aus PVC (DEHP oder DEHP-frei), Polyolefin (Polypropylen und/ oder Polyethylen) oder Polybutadien.

BESPONSA nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder als Infusion mit anderen Arzneimitteln anwenden.

Tabelle 8 zeigt die Lagerungszeiten und -bedingungen für die Rekonstitution, Verdünnung und Anwendung von BESPONSA.

Beseitigung

BESPONSA ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

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

**Tabelle 8. Lagerungszeiten und -bedingungen für die rekonstituierte und verdünnte BESPONSA-Lösung**

| ← Maximale Dauer von der Rekonstitution bis zum Ende der Anwendung: 8 Stunden[a] → | | |
|---|---|---|
| **Rekonstituierte Lösung** | **Verdünnte Lösung** | |
| | **Nach Beginn der Verdünnung** | **Anwendung** |
| Die rekonstituierte Lösung sofort oder nach der Lagerung im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) für bis zu 4 Stunden verwenden. Vor Licht schützen. Nicht einfrieren. | Die rekonstituierte Lösung sofort oder nach der Lagerung bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) oder im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) verwenden. Zwischen der Rekonstitution und dem Ende der Anwendung sollten höchstens 8 Stunden liegen und höchstens 4 Stunden zwischen Rekonstitution und Verdünnung. Vor Licht schützen. Nicht einfrieren. | Wird die verdünnte Lösung im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert, vor der Anwendung etwa eine Stunde auf Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) bringen. Die verdünnte Lösung für 1 Stunde bei einer Flussrate von 50 ml/h bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) als Infusion verabreichen. Vor Licht schützen. |

[a] Mit höchstens 4 Stunden zwischen Rekonstitution und Verdünnung

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/17/1200/001

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. Juni 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Februar 2022

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

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

## VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

## REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

## PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 1 mg Pulver N 1

## PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 1 mg Pulver

## REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

## REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt