

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BESPONSA 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 1 mg inotutsumabi-otsogamisiinia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.6) 1 millilitra liuosta sisältää 0,25 mg inotutsumabi-otsogamisiinia.

Inotutsumabi-otsogamisiini on vasta-ainekonjugoitu solunsalpaaja (antibody-drug conjugate, ADC). Se koostuu yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetusta CD22-antigeeniin kohdentuvasta IgG4:n kappa-isotyypin humanisoidusta monoklonaalisesta vasta-aineesta (valmistettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla), joka on yhdistetty kovalenttisesti N-asetyyli-gammakalikeamisiini-dimetyylihydratsidiin.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kylmäkuivattu kakku tai jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

BESPONSA on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon vastaamattoman CD22-positiivisen B-solulinjan akuutin lymfaattisen leukemian (ALL) hoitoon aikuisille. Philadelphia-kromosomipositivista (Ph⁺) uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta B-solulinjan ALL:aa sairastavien potilaiden hoito ainakin yhdellä tyrosiinkinasiin estäjällä (TKI) tulisi olla epäonnistunut.

BESPONSA on tarkoitettu monoterapiana CD22-positiivisen B-solulinjan ALL:n hoitoon vähintään 1 vuoden ikäisille pediatriisille potilaille: allogeenisen kantasolusiirron (HSCT) jälkeisen ensimmäisen uusiutumisen yhteydessä; minkä tahansa ensimmäisen uusiutumisen jälkeen potilaille, joilla on erittäin suuren riskin tauti (ks. kohta 5.1); toisen tai sitä seuraavien uusiutumisten jälkeen; ja potilaille, joilla on hoitoon vastaamaton sairaus. Philadelphia-kromosomipositivista (Ph⁺) tautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava käytetty kaikki asianmukaiset BCR-ABL-kohdennetut hoitovaihtoehdot.

4.2 Annostus ja antotapa

BESPONSA tulee antaa syöpähoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa hoitopaikassa, jossa täydellinen elvytysvälineistö on heti saatavilla.

Arvioitaessa BESPONSA-valmisteen sopivuutta uusiutuneen tai hoitoon vastaamattoman B-solulinjan ALL:n hoitoon on varmistettava lähtötilanteen CD22-positiivisuus > 0 % validoidulla ja herkällä menetelmällä (ks. kohta 5.1).

Jos potilaan verenkierrossa on lymfoblasteja, ennen ensimmäisen annoksen antoa suositellaan sytoreduktiota hydroksiurean, steroidien ja/tai vinkristiinin yhdistelmällä, jotta perifeerisen veren blastimääräksi saadaan $\leq 10 \times 10^9/l$.

Esilääkitystä kortikosteroidilla, kuumelääkkeellä ja antihistamiinilla suositellaan ennen valmisteen antoa (ks. kohta 4.4).

Potilaille, joiden tuumorisolujen kokonaismäärä elimistössä on suuri, suositellaan virtsahappopitoisuutta alentavaa esilääkitystä sekä nesteytystä ennen valmisteen antoa (ks. kohta 4.4).

Potilasta on tarkkailtava infuusion aikana ja vähintään 1 tunnin ajan sen päättymisestä infuusioon liittyvien reaktioiden varalta (ks. kohta 4.4).

Annostus

BESPONSA tulee antaa 3–4 viikon sykleissä.

Jos potilas siirtyy kantasolusiirtoon (HSCT), hoidon suositeltu kesto on 2 sykliä. Kolmatta sykliä voidaan harkita, jos potilas ei saavuta täydellistä remissiota (CR) tai täydellistä remissiota ja osittaista hematologista toipumista (CRi), ja negatiivisuutta minimaalisen jäännöstaudin (MRD) suhteen 2 syklin jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos potilas ei siirry kantasolusiirtoon, hoitoa voidaan antaa enintään 6 sykliä. Jos potilas ei saavuta CR:ää/CRi:tä 3 syklin aikana, hoito tulisi lopettaa.

Taulukossa 1 on esitetty suositellut annostusohjelmat.

Ensimmäisessä syklissä kaikille potilaille suositeltu BESPONSA-kokonaisannos on 1,8 mg/m²/sykli jaettuna 3 annokseen päivinä 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) ja 15 (0,5 mg/m²). Syklin 1 kesto on 3 viikkoa, mutta se voidaan pidentää 4 viikkoon, jos potilas saavuttaa CR:n tai CRi:n, ja/tai jos tarpeen toksisuudesta toipumiseen.

Seuraavissa sykleissä suositeltu BESPONSA-kokonaisannos on 1,5 mg/m²/sykli jaettuna 3 annokseen päivinä 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) ja 15 (0,5 mg/m²), jos potilas saavuttaa CR:n/CRi:n, tai 1,8 mg/m²/sykli jaettuna 3 annokseen päivinä 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) ja 15 (0,5 mg/m²), jos potilas ei saavuta CR:ää/CRi:tä. Toisesta syklistä alkaen syklin kesto on 4 viikkoa.

Taulukko 1. Syklin 1 ja sitä seuraavien syklien annostusohjelma aikuisille ja pediatriisille potilaille hoitovasteen mukaisesti

	Päivä 1	Päivä 8 ^a	Päivä 15 ^a
Annostusohjelma syklissä 1			
Kaikki potilaat:			
Annos (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Syklin kesto	21 päivää ^b		
Annostusohjelma seuraavissa sykleissä hoitovasteen mukaisesti			
Jos potilas on saavuttanut CR:n^c tai CRi:n^d:			
Annos (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Syklin kesto	28 päivää ^e		
Jos potilas ei ole saavuttanut CR:ää^c tai CRi:tä^d:			
Annos (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Syklin kesto	28 päivää ^e		

Lyhenteet: B-Neut = absoluuttinen neutrofilimäärä, CR = täydellinen remissio, CRi = täydellinen remissio, osittainen hematologinen toipuminen.

^a +/- 2 päivää (antoväli vähintään 6 päivää).

^b Sykli voidaan pidentää enintään 28 päivään (eli 7 päivän hoitotauko alkaen päivästä 21), jos potilas saavuttaa CR:n/CRi:n, ja/tai jos tarpeen toksisuudesta toipumiseen.

^c CR = blastisolujen osuus luuytimen soluista < 5 %, perifeerisessä veressä ei leukeemisia blasteja, perifeerisen veren verisolumäärien täydellinen palautuminen (verihiutaleet $\geq 100 \times 10^9/l$ ja B-Neut $\geq 1 \times 10^9/l$) ja mahdollinen ekstramedullaarinen tauti hävinnyt.

^d CRi = blastisolujen osuus luuytimen soluista < 5 %, perifeerisessä veressä ei leukeemisia blasteja, perifeerisen veren verisolumäärien osittainen palautuminen (verihiutaleet $< 100 \times 10^9/l$ ja/tai B-Neut $< 1 \times 10^9/l$) ja mahdollinen ekstramedullaarinen tauti hävinnyt.

^e 7 päivän hoitotauko alkaen päivästä 21.

Annosmuutokset

Yksittäisen potilaan BESPONSA-annosta voidaan joutua muuttamaan turvallisuus- ja siedettävyyssyistä (kohta 4.4). Joidenkin haittavaikutusten hoito voi vaatia annostelun tilapäistä keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä tai BESPONSA-hoidon pysyvää lopettamista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos annosta pienennetään BESPONSA-valmisteeseen liittyvän toksisuuden vuoksi, annosta ei tulisi enää uudestaan suurentaa.

Taulukossa 2 on esitetty ohjeet annosmuutoksiin hematologisen toksisuuden vuoksi ja taulukossa 3 ei-hematologisen toksisuuden vuoksi. BESPONSA-valmisteen annostelua ei tarvitse keskeyttää hoitosyklin aikana (eli päivinä 8 ja/tai 15) neutropenian tai trombosytopenian vuoksi, mutta ei-hematologisen toksisuuden ilmetessä suositellaan annostelun keskeyttämistä syklin aikana.

Taulukko 2. Annosmuutokset hematologisen toksisuuden vuoksi hoitosyklin alussa (päivänä 1)

Hematologinen toksisuus	Toksisuus ja annosmuutos
Jos arvo ennen BESPONSA-hoitoa:	
B-Neut $\geq 1 \times 10^9/l$	Jos B-Neut laskee, siirrä seuraavaa hoitosykliä, kunnes B-Neut korjaantuu arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$.
Verihiutalemäärä $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Jos verihiutalemäärä laskee, siirrä seuraavaa hoitosykliä, kunnes verihiutalemäärä korjaantuu arvoon $\geq 50 \times 10^9/l^a$.
B-Neut $< 1 \times 10^9/l$ ja/tai verihiutalemäärä $< 50 \times 10^9/l^a$	Jos B-Neut ja/tai verihiutalemäärä laskee, siirrä seuraavaa hoitosykliä, kunnes ainakin yksi seuraavista toteutuu: - B-Neut ja verihiutalemäärä korjaantuvat vähintään edeltävän syklin lähtötasolle tai - B-Neut korjaantuu arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$ ja verihiutalemäärä arvoon $\geq 50 \times 10^9/l^a$ tai - Tauti stabiili tai paranemista tapahtunut (tuoreimman luuydintutkimuksen perusteella) ja B-Neut-arvon ja verihiutalemäärän laskua pidetään perussairaudesta johtuvana eikä BESPONSA-hoitoon liittyvänä toksisuutena.

Lyhenne: B-Neut = absoluuttinen neutrofiilimäärä

^a Annoksen arvioinnissa käytettävän verihiutalemäärän on oltava verensiirrosta riippumaton.

Taulukko 3. Annosmuutokset ei-hematologisen toksisuuden vuoksi missä tahansa vaiheessa hoitoa

Ei-hematologinen toksisuus	Annosmuutos
VOD tai muu vaikea maksatoksisuus	Lopeta hoito pysyvästi (ks. kohta 4.4).
Bilirubiini $> 1,5 \times ULN$ ja ASAT/ALAT $> 2,5 \times ULN$	Keskeytä annostelu, kunnes bilirubiini korjaantuu arvoon $\leq 1,5 \times ULN$ ja ASAT/ALAT $\leq 2,5 \times ULN$ ennen jokaista annosta, paitsi jos syynä Gilbertin oireyhtymä tai hemolyysi. Lopeta hoito pysyvästi, jos bilirubiini ei korjaannu arvoon $\leq 1,5 \times ULN$ tai ASAT/ALAT arvoon $\leq 2,5 \times ULN$ (ks. kohta 4.4).
Infuusioon liittyvä reaktio	Keskeytä infuusio ja aloita asianmukainen lääketieteellinen hoito. Infuusioon liittyvän reaktion vaikeusasteen mukaan harkitse joko infuusion lopettamista tai steroidien ja antihistamiinien antoa. Jos infuusioreaktiot ovat vaikeita tai henkeä uhkaavia, lopeta hoito pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Taulukko 3. Annosmuutokset ei-hematologisen toksisuuden vuoksi missä tahansa vaiheessa hoitoa

Ei-hematologinen toksisuus	Annosmuutos
Asteen $\geq 2^a$ ei-hematologinen toksisuus (BESPONSA-hoitoon liittyvä)	Keskeytä hoito, kunnes hättäväikutus lievittyy vaikeusasteelle 1 tai hoitoa edeltävälle tasolle ennen jokaista annosta.

Lyhenteet: ALAT = alaniiniaminotransferaasi, ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, ULN (upper limit of normal) = normaalin vaihteluvälin yläraja, VOD = maksan veno-okklusiivinen tauti.

^a Toksisuuden vaikeusasteluokitus: NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), versio 3.0.

Taulukossa 4 on esitetty ohjeet annosmuutoksiin annon keskeytyksen keston mukaisesti, kun annon keskeytys on seurausta toksisuudesta.

Taulukko 4. Annosmuutokset annostelun keskeytyksen keston mukaisesti, kun annostelun keskeytys on seurausta toksisuudesta

Toksisuudesta johtuvan annon keskeytyksen kesto	Annosmuutos
< 7 päivää (syklin aikana)	Siirrä seuraavaa annosta myöhemmäksi (säilytä vähintään 6 päivän antoväli)
≥ 7 päivää	Jätä syklin seuraava annos väliin.
≥ 14 päivää	Kun potilas on toipunut riittävästi, pienennä kokonaisannosta 25 % seuraavassa syklistä. Jos annosta on tarpeen muuttaa edelleen, vähennä annosten määrä 2:een/sykli seuraavissa sykleissä. Jos potilas ei siedä hoitoa, vaikka kokonaisannosta on pienennetty 25 % ja annosten määrä on vähennetty 2:een/sykli, lopeta hoito pysyvästi.
> 28 päivää	Harkitse BESPONSA-hoidon pysyvää lopettamista.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa ikään perustuen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle, jos bilirubiini on $\leq 1,5 \times$ normaalin vaihteluvälin yläraja (ULN) ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)/alaniiniaminotransferaasi (ALAT) $\leq 2,5 \times$ ULN (ks. kohta 5.2). Saatavilla on vain vähän turvallisuustietoja potilaista, joilla bilirubiini on $> 1,5 \times$ ULN ja ASAT/ALAT $> 2,5 \times$ ULN ennen lääkkeen antoa. Keskeytä anto, kunnes bilirubiini korjaantuu arvoon $\leq 1,5 \times$ ULN ja ASAT/ALAT arvoon $\leq 2,5 \times$ ULN ennen jokaista annosta, paitsi jos syynä on Gilbertin oireyhtymä tai hemolyysi. Lopeta hoito pysyvästi, jos bilirubiini ei korjaannu arvoon $\leq 1,5 \times$ ULN tai ASAT/ALAT arvoon $\leq 2,5 \times$ ULN (ks. taulukko 3 ja kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa lievässä (laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus, eGFR 60–89 ml/min), keskivaikeassa (eGFR 30–59 ml/min) eikä vaikeassa (eGFR 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 5.2). BESPONSA-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

BESPONSA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

BESPONSA annetaan 1 tunnin kestäväenä infuusiona laskimoon. QT-ajan pidentymisriskin pienentämiseksi infuusion kestoa on pidennettävä 1,5 tuntiin pediatriisilla potilailla, joiden paino on < 35 kg.

BESPONSA-valmistetta ei tule antaa laskimoon nopeana tai hyvin nopeana boluksena.

BESPONSA on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen antoa. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet BESPONSA-valmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on aiemmin ollut tai on parhaillaan varmistettu vaikea maksan veno-okklusiivinen tauti (VOD).
- Potilaat, joilla on vakava maksasairaus (esim. kirroosi, nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia, aktiivinen hepatiitti).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Maksatoksisuus, mukaan lukien maksan veno-okklusiivinen tauti (VOD)

Maksatoksisuutta, mukaan lukien vaikeaa, henkeä uhkaavaa ja toisinaan kuolemaan johtanutta maksan veno-okklusiivista tautia (VOD), on raportoitu BESPONSA-valmisteella hoidetuilla uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8). BESPONSA lisäsi tällä potilasryhmällä merkittävästi VOD-riskiä tavanomaiseen solunsalpaajahoitoon verrattuna. Huomattavin riski oli potilailla, jotka siirtyivät seuraavaksi kantasolusiirtoon.

Kantasolusiirron jälkeen VOD:ia raportoitiin esiintymistiheydellä $\geq 50\%$ seuraavissa alaryhmissä:

- Potilaat, jotka saivat kahta alkyloivaa ainetta sisältävää kantasolusiirron esihoitoa.
- ≥ 65 -vuotiaat potilaat.
- Potilaat, joiden seerumin bilirubiini oli \geq ULN ennen kantasolusiirtoa.

Kantasolusiirron esihoidossa tulee välttää kahden alkyloivan aineen käyttöä. Hoidon hyötyjä ja riskejä tulee harkita tarkoin ennen kuin BESPONSA-valmistetta annetaan potilaille, joilla kahta alkyloivaa ainetta sisältävää kantasolusiirron esihoitoa ei todennäköisesti voida jatkossa välttää.

Jos seerumin bilirubiini on \geq ULN ennen kantasolusiirtoa, BESPONSA-hoitoa seuraava kantasolusiirto tulee tehdä vasta, kun hoidon hyödyt ja riskit on tarkoin harkittu. Jos nämä potilaat saavat kantasolusiirron, heitä tulee seurata tarkoin VOD:n merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.2).

Muita tekijöitä, jotka näyttävät liittyvän suurentuneeseen VOD-riskiin kantasolusiirron jälkeen, ovat aiempi kantasolusiirto, ikä ≥ 55 vuotta, aiempi maksasairaus ja/tai hepatiitti ennen hoitoa, myöhemmät salvage-hoidot ja suurempi hoitosyklien lukumäärä.

Huolellinen harkinta on tarpeen ennen kuin BESPONSA-valmistetta annetaan potilaalle, joka on aiemmin saanut kantasolusiirron. Yksikään uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa

sairastavista potilaista, jotka saivat BESPONSA-hoitoa kliinisisä tutkimuksissa, ei ollut saanut kantasolusiirtoa edeltävän 4 kuukauden aikana.

Potilaita, joilla on aiemmin ollut maksasairaus, tulisi arvioida huolellisesti (esim. ultraäänitutkimus, virushepatiitin testaus) ennen BESPONSA-hoitoa, jotta vakavan maksasairauden mahdollisuus voidaan sulkea pois (ks. kohta 4.3).

Kantasolusiirtoon siirtyvillä potilailla inotutsumabi-otsogamisiinihoidon suositeltu kesto on 2 sykliä VOD-riskin vuoksi. Kolmatta sykliä voidaan harkita potilaille, jotka eivät saavuta CR:ää/CRi:tä ja MRD-negatiivisuutta 2 syklin jälkeen (ks. kohta 4.2).

Kaikkia potilaita tulee seurata tarkoin VOD:n merkkien ja oireiden varalta, erityisesti kantasolusiirron jälkeen. Merkkejä voivat olla bilirubiiniarvon suureneminen, hepatomegalia (mahdollisesti kivulias), nopea painonnousu ja askites. Pelkkää bilirubiiniarvoa seuraamalla ei ehkä tunnisteta kaikkia potilaita, joilla on VOD-riski. Kaikilta potilailta tulisi määrittää maksa-arvot, mukaan lukien ALAT, ASAT, bilirubiini ja alkalinen fosfataasi, ennen jokaista BESPONSA-annosta ja annon jälkeen. Jos potilaan maksa-arvoissa ilmenee poikkeamia, maksa-arvoja ja maksatoksisuuden kliinisiä merkkejä ja oireita tulisi seurata tiheämmin. Jos potilas siirtyy kantasolusiirtoon, maksa-arvoja tulee seurata tarkoin kantasolusiirtoa seuraavan ensimmäisen kuukauden ajan ja sen jälkeen harvemmin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Maksa-arvojen suureneminen voi vaatia annostelun tilapäistä keskeyttämistä, annoksen pienentämistä tai BESPONSA-hoidon pysyvää lopettamista (ks. kohta 4.2).

Jos VOD ilmaantuu, hoito tulee lopettaa pysyvästi (ks. kohta 4.2). Jos vaikea VOD ilmaantuu, potilasta tulee hoitaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaan.

Myelosuppressio/sytopeniat

Inotutsumabi-otsogamisiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu neutropeniaa, trombositopeniaa, anemiaa, leukopeniaa, kuumeista neutropeniaa, lymfopeniaa ja pansytopeniaa. Osa tapauksista on ollut henkeä uhkaavia (ks. kohta 4.8).

Inotutsumabi-otsogamisiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu neutropeniaan ja trombositopeniaan liittyviä komplikaatioita, mukaan lukien infektioita neutropenian ja vuototapahtumia trombositopenian yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Täydellinen verenkuvaa tulisi määrittää ennen jokaista BESPONSA-annosta, ja potilasta tulee tarkkailla infektion merkkien ja oireiden varalta hoidon aikana ja kantasolusiirron jälkeen (ks. kohta 5.1). Potilasta tulee seurata verenvuodon ja myelosuppression muiden vaikutusten varalta hoidon aikana. Asianmukaista estohoitoa infektiolääkkeillä tulee antaa tarpeen mukaan. Potilaan tilaa tulee tarkkailla tutkimuksin sekä hoidon aikana että sen jälkeen.

Valmisteen anto voidaan joutua keskeyttämään tilapäisesti, annosta pienentämään tai hoito lopettamaan pysyvästi vaikean infektion, verenvuodon ja myelosuppression muiden vaikutusten, mukaan lukien vaikean neutropenian tai trombositopenian, hoitamiseksi (ks. kohta 4.2).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Inotutsumabi-otsogamisiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu infuusioon liittyviä reaktioita (ks. kohta 4.8).

Esilääkitystä kortikosteroidilla, kuumelääkkeellä ja antihistamiinilla suositellaan ennen valmisteen antoa (ks. kohta 4.2).

Potilasta tulee seurata tarkoin infuusion aikana ja vähintään 1 tunnin ajan sen päättymisestä infuusioon liittyvien reaktioiden (mm. hypotensio, kuumat aallot tai hengitysvaikeudet) mahdollisen ilmenemisen varalta. Jos potilaalle ilmaantuu infuusioon liittyvä reaktio, infuusio tulee keskeyttää ja asianmukainen lääketieteellinen hoito tulee aloittaa. Infuusioon liittyvän reaktion vaikeusasteen mukaan tulee harkita

infuusion lopettamista tai steroidien ja antihistamiinien antoa (ks. kohta 4.2). Jos infuusioreaktiot ovat vaikeita tai henkeä uhkaavia, hoito tulee lopettaa pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Tuumorilyysioireyhtymä

Inotutsumabi-otsogamisiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu tuumorilyysioireyhtymää, joka voi olla henkeä uhkaava tai kuolemaan johtava (ks. kohta 4.8).

Jos tuumorisolujen kokonaismäärä elimistössä on suuri, suositellaan virtsahappopitoisuutta alentavaa esilääkitystä sekä nesteytystä ennen valmisteen antoa (ks. kohta 4.2).

Potilasta tulee tarkkailla tuumorilyysioireyhtymän merkkien ja oireiden varalta ja hoitaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

QT-ajan piteneminen

Inotutsumabi-otsogamisiinilla hoidetuilla potilailla on havaittu QT-ajan pitenemistä (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Varovaisuutta on noudatettava BESPONSA-valmisteen annossa, jos potilaalla on aiemmin ollut QT-ajan pitenemistä tai hänellä on alttius siihen, jos potilas käyttää parhaillaan QT-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5) tai jos hänellä on elektrolyyttihäiriöitä. Ennen hoidon aloittamista potilaalta tulee ottaa EKG ja määrittää elektrolyyttiarvot, ja näitä tulee säännöllisesti seurata hoidon aikana (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Suurentunut amylaasi ja lipaasi

Inotutsumabi-otsogamisiinilla hoidetuilla aikuisilla ja pediatriisilla potilailla on raportoitu amylaasin ja lipaasin suurenemista (ks. kohta 4.8).

Potilasta tulee seurata amylaasin ja lipaasin suurenemisen varalta. Maksaan ja sappeen tai sappiteihin liittyvien sairauksien mahdollisuutta tulee arvioida ja hoitaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Rokotukset

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien virusrokotteiden käytön turvallisuutta BESPONSA-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Rokottamista eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä virusrokotteilla ei suositella vähintään 2 viikkoon ennen BESPONSA-hoidon aloittamista, hoidon aikana eikä ennen kuin B-lymfosyyttien määrä on palautunut normaaliksi viimeisen hoitosyklin jälkeen.

Apuaineet

Natriumin määrä

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 1 mg inotutsumabi-otsogamisiinia eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste voidaan valmistella edelleen antoa varten natriumia sisältäviin liuoksiin (ks. kohdat 4.2 ja 6.6), mikä pitää ottaa huomioon potilaan kaikista lähteistä saamassa natriumin kokonaismäärässä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.2).

In vitro -tietojen perusteella inotutsumabi-otsogamisiinin samanaikainen anto sytokromi P450:n (CYP) tai lääkeaineita metaboloivien uridiinidifosfaatti-glukuronosyylitransferaasientsyymien (UGT) estäjien tai induktoreiden kanssa ei todennäköisesti muuta altistusta N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidille. Inotutsumabi-otsogamisiinin ja N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi eivät myöskään todennäköisesti muuta CYP-entsyymien substraattien altistusta, eikä N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi todennäköisesti muuta UGT-entsyymien tai lääkeaineiden tärkeimpien kuljettajaproteiinien substraattien altistusta.

Inotutsumabi-otsogamisiinilla hoidetuilla potilailla on havaittu QT-ajan pitenemistä (ks. kohta 4.4). Inotutsumabi-otsogamisiinin käyttöä samanaikaisesti QT-aikaa tunnetusti pidentävien tai kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*) aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa tulee tarkoin harkita. QT-aikaa tulee seurata, mikäli potilas saa hoitoa yhdistettynä tällaisiin lääkevalmisteisiin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy naisilla ja miehillä

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee välttää raskaaksi tuloa BESPONSA-hoidon aikana.

Naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä BESPONSA-hoidon aikana ja vähintään 8 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Miehiä, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä BESPONSA-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja inotutsumabi-otsogamisiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Prekliinisten turvallisuustutkimusten löydösten perusteella inotutsumabi-otsogamisiinin käyttö raskauden aikana voi olla haitallista alkioille ja sikiölle. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

BESPONSA-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei äidin mahdollisesti saama hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski. Sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta vaarasta on kerrottava raskaana oleville naisille, inotutsumabi-otsogamisiinihoidon aikana raskaaksi tuleville potilaille ja hoitoa saaville miespotilaille, joiden kumppani tulee raskaaksi hoidon aikana.

Imetys

Ei ole olemassa tietoa inotutsumabi-otsogamisiinin tai sen metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon, vaikutuksista imeväiseen tai maidontuotantoon. Koska BESPONSA-hoito aiheuttaa imeväiselle haittavaikutusten riskin, hoidon aikana ja vähintään 2 kuukauteen viimeisen annoksen saamisesta ei saa imettää (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Prekliinisten löydösten perusteella inotutsumabi-otsogamisiinihoito saattaa vaarantaa miehen ja naisen hedelmällisyyden (ks. kohta 5.3). Tietoja potilaiden hedelmällisyydestä ei ole saatavilla. Sekä miesten että naisten tulisi saada ennen hoitoa tietoa toimenpiteistä hedelmällisyyden säilyttämiseksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

BESPONSA-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä suositellaan varovaisuutta, sillä potilailla voi ilmetä väsymystä BESPONSA-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Aikuisten potilaiden turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aikuisilla potilailla yleisimmät (≥ 20 %) haittavaikutukset olivat trombosytopenia (51 %), neutropenia (49 %), infektio (48 %), anemia (36 %), leukopenia (35 %), väsymys (35 %), verenvuoto (33 %), kuume (32 %), pahoinvointi (31 %), päänsärky (28 %), kuumeinen neutropenia (26 %), transaminaasien nousu (26 %), vatskipu (23 %), suurentunut gammaglutamyyli transferaasi (GGT) (21 %) ja hyperbilirubinemia (21 %).

BESPONSA-valmistetta saaneilla aikuisilla potilailla yleisimmät (≥ 2 %) vakavat haittavaikutukset olivat infektio (23 %), kuumeinen neutropenia (11 %), verenvuoto (5 %), vatskipu (3 %), kuume (3 %), VOD (2 %) ja väsymys (2 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 5 on esitetty haittavaikutukset, joita on raportoitu BESPONSA-hoitoa saaneilla uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavilla aikuisilla potilailla.

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan luokituksen mukaisesti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5. BESPONSA-hoitoa saaneilla uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta B-solulinjan ALL:aa sairastavilla aikuisilla potilailla raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleiset	Yleiset
Infektiot	Infektio (48 %) ^a (mukaan lukien sepsis ja bakteremia) (17 %), sieni-infektio (9 %), alahengitystieinfektio (12 %), ylähengitystieinfektio (12 %), bakteeri-infektio (1 %), virusinfektio (7 %), ruoansulatuskanavan infektio (4 %), ihoinfektio (4 %)	
Veri ja imukudos	Kuumeinen neutropenia (26 %) Neutropenia (49 %) Trombosytopenia (51 %) Leukopenia (35 %) Lymfopenia (18 %) Anemia (36 %)	Pansytopenia ^b (2 %)
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (1 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikkeneminen (12 %)	Tuumorilyysioireyhtymä (2 %) Hyperurikemia (4 %)
Hermosto	Päänsärky (28 %)	
Verisuonisto	Verenvuoto ^c (33 %) (mukaan lukien keskushermoston verenvuoto [1 %], verenvuoto ruoansulatuskanavan yläosassa [6 %], verenvuoto ruoansulatuskanavan alaosassa [4 %], nenäverenvuoto [15 %])	

Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu (23 %) Oksentelu (15 %) Ripuli (17 %) Pahoinvointi (31 %) Suutulehdus (13 %) Ummetus (17 %)	Askites (4 %) Vatsan turvotus (6 %)
Maksa ja sappi	Hyperbilirubinemia (21 %) Transaminaasien nousu (26 %) Suurentunut GGT (21 %)	VOD (3 % [ennen kantasolusiirtoa] ^d)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume (32 %) Väsymys (35 %) Vilunväristykset (11 %)	
Tutkimukset	Suurentunut alkalinen fosfataasi (13 %)	Pidentynyt QT-aika EKG:ssä (1 %) Suurentunut amylaasi (5 %) Suurentunut lipaasi (9 %)
Vammat ja myrkytykset	Infuusioon liittyvä reaktio (10 %)	

Haittavaikutuksiin sisältyivät hoidon aikana ilmenneet tapahtumat (syy-yhteydestä riippumatta), jotka alkoivat syklin 1 päivänä 1 tai tämän jälkeen 42 päivän kuluessa viimeisestä BESPONSА-annoksesta, mutta ennen uuden syöpähoidon (mukaan lukien kantasolusiirron) aloitusta.

Suosittelut termit perustuvat MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) -terminologian versioon 19.1.

Lyhenteet: ALL = akuutti lymfaattinen leukemia, VOD = maksan veno-okklusiivinen tauti, EKG = elektrokardiogrammi, GGT = gammaglutamyylitransferaasi

- ^a Infektio sisältää myös muut infektio tyypit (11 %). Huomaa: Samalla potilaalla on voinut olla useampi kuin yksi infektio typpi.
- ^b Pansytopenia kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: Luuytimen vajaatoiminta, kuumeinen luuytimen aplasia ja pansytopenia.
- ^c Verenvuoto sisältää myös muut verenvuoto tyypit (17 %). Huomaa: Samalla potilaalla on voinut olla useampi kuin yksi verenvuoto typpi.
- ^d VOD sisältää myös yhden potilaan, jolla VOD ilmeni päivänä 56 viimeisestä BESPONSА-annoksesta ilman kantasolusiirtoa. VOD raportoitiin myös 18 potilaalla kantasolusiirron jälkeen.

Pediatristen potilaiden turvallisuusprofiilin yhteenveto

BESPONSА-valmistetta on arvioitu ITCC-059-tutkimuksen vaiheen 1 ja vaiheen 2 kohorteissa 53:lla iältään $\geq 1 - < 18$ -vuotiaalla pediatrisella potilaalla, joilla on uusiutunut tai hoitoon vastaamaton CD22-positiivinen B-solulinjan ALL (ks. kohta 5.1).

Pediatrisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa (N = 53) yleisimmät (> 30 %) haittavaikutukset olivat trombosytopenia (51 %), kuume (49 %), anemia (45 %), oksentelu (45 %), neutropenia (40 %), infektio (38 %), verenvuoto (36 %), leukopenia (32 %) ja pahoinvointi (32 %).

Yleisimmät (≥ 2 %) vakavat haittavaikutukset pediatrisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa olivat kuumeinen neutropenia (15 %), VOD (15 %) ja infektio (13 %).

Vaiheen 2 ITCC-059-tutkimuksen kohortissa 3 kolmellakymmenelläviidellä erittäin suuren riskin potilaalla, jolla oli ensimmäinen uusiutunut BCP-ALL, oli vähintään yksi haittatapahtuma, jonka vaikeusaste ≥ 3 . Yleisin ei-hematologinen haittatapahtuma oli kuume (57 %). 23:lla kantasolusiirtopotilaalla raportoitiin 4 (17,4 %) VOD-tapausta (ks. kohta 5.1).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 6 on esitetty haittavaikutukset, joita on raportoitu BESPONSА-hoitoa saaneilla uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavilla pediatrisilla potilailla.

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan luokituksen mukaisesti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100, < 1/10$), melko

harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6. BESPONSA-hoitoa saaneilla uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta B-solulinjan ALL:aa sairastavilla pediatrisilla potilailla raportoidut haittavaikutukset*

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleiset	Yleiset
Infektiot	Infektio ^{a**} (38 %)	
Veri ja imukudos	Trombosytopenia (51 %) Anemia (45 %) Neutropenia ^b (40 %) Leukopenia ^c (32 %) Kuumeinen neutropenia (28 %) Lymfopenia ^d (13 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Ruokahalun heikkeneminen (11 %) Tuumorilyysioireyhtymä (11 %)	
Hermosto	Päänsärky ^e (21 %)	
Verisuonisto	Verenvuoto ^{f**} (36 %)	
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu (45 %) Pahoinvointi (32 %) Vatsakipu (25 %) Ummetus (19 %) Suutulehdus ^{**} (17 %) Ripuli (11 %)	
Maksa ja sappi	Veno-okklusiivinen sairaus ^g (15 %)	Hyperbilirubinemia ^h (9 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume (49 %) Väsytys ^{i**} (17 %)	Vilunväristykset (7,5 %)
Tutkimukset	Suurentuneet transaminaasit ^j (25 %) Suurentunut gamma-glutamyyli-transferaasi (17 %)	Pidentynyt QT-aika EKG:ssä ^k (1,9 %)
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Infuusioon liittyvä reaktio ^l (8 %)

Haittavaikutuksiin sisältyivät hoidon aikana ilmenneet tapahtumat (syy-yhteydestä riippumatta), jotka alkoivat syklin 1 päivänä 1 tai sen jälkeen, kuitenkin 10 viikon kuluessa viimeisestä BESPONSA-annoksesta tai uuden syöpähoidon aloittamista edeltävänä päivänä sen mukaan, mikä näistä toteutui 1 vuoden kuluessa ensimmäisestä annoksesta syy-yhteydestä riippumatta.

Suosittelut termit perustuvat MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) -terminologian versioon 25.1.

* Taulukossa lueteltu vaiheiden 1 ja 2 monoterapian haittavaikutukset

** Yksittäinen tapahtuma

^a Infektio sisältää kaikki raportoidut elinjärjestelmään *Infektiot* kuuluvat suositellut termit (preferred terms). Näihin sisältyi erilaisia bakteeri-, virus- ja sieni-infektioita, jotka vaikuttivat useisiin elimiin ja järjestelmiin, mukaan lukien vakavia tapauksia, jotka etenivät sepsikseen.

^b Neutropenia sisältää seuraavat suositellut termit: neutropenia ja pienentynyt neutrofiilimäärä.

^c Leukopenia sisältää seuraavat suositellut termit: leukopenia, monosytopenia ja pienentynyt valkosolunmäärä.

^d Lymfopenia sisältää seuraavat suositellut termit: lymfopenia ja pienentynyt lymfosyyttimäärä.

^e Päänsärky sisältää seuraavat suositellut termit: päänsärky, migreeni ja kasvojen onteloiden päänsärky.

^f Verenvuoto sisältää kaikki raportoidut suppeaan verenvuodon SMQ-luokitukseen kuuluvat suositellut termit (laboratoriotermejä lukuun ottamatta), jotka kattavat useita eri elimiin ja järjestelmiin vaikuttavia verenvuotoja.

^g Veno-okklusiivinen sairaus sisältää seuraavat suositellut termit: veno-okklusiivinen sairaus ja maksan veno-okklusiivinen tauti.

- ^h Hyperbilirubinemia sisältää seuraavat suositellut termit: suurentunut veren bilirubiinipitoisuus ja hyperbilirubinemia.
- ⁱ Väsymys sisältää seuraavat suositellut termit: heikkous ja väsymys.
- ^j Suurentuneet transaminaasit sisältää seuraavat suositellut termit: suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo ja suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo, hepatosellulaarinen vaurio ja hypertransaminasemia.
- ^k QTcF-ajan (Fridericia-menetelmällä korjattu QT-aika) pitenemiseen suurimmillaan ≥ 60 millisekuntia lähtöarvosta ja QTcF-ajan suurimpaan hoidonaikaiseen absoluuttiseen arvoon > 500 millisekuntia liittyvät oleelliset havainnot, joihin ei liittynyt oleellisia sydämen haittavaikutuksia, esitetään terminä *pidentynyt QT-aika*.
- ^l Infuusioon liittyvä reaktio sisältää seuraavat suositellut termit: infuusioon liittyvä reaktio ja yliherkkyys.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maksatoksisuus, mukaan lukien maksan veno-okklusiivinen tauti (VOD)

Aikuisilla tehdyssä kliinisessä avaintutkimuksessa (n = 164) maksan veno-okklusiivista tautia (VOD) raportoitiin 23 potilaalla (14 %), mukaan lukien 5 potilaalla (3 %) tutkimushoidon tai seurantajakson aikana ilman välissä ollutta kantasolusiirtoa. Niistä 79 potilaasta, jotka siirtyivät kantasolusiirtoon (ja joista 8 sai BESPONSA-hoidon jälkeen myös salvage-hoitoa ennen siirtymistä kantasolusiirtoon), VOD raportoitiin 18 potilaalla (23 %). Kantasolusiirron jälkeen ilmenneistä 18 VOD-tapauksesta 5 oli kuolemaan johtavia (ks. kohta 5.1).

VOD-tapauksia raportoitiin enintään 56 päivän kuluttua viimeisestä inotusumabi-otsogamisiinin annoksesta ilman saatua kantasolusiirtoa. Mediaaniaika VOD:n ilmenemiseen kantasolusiirron jälkeen oli 15 päivää (vaihteluväli 3–57 päivää). Niistä 5 potilaasta, joilla ilmeni VOD inotusumabi-otsogamisiinihoidon aikana ilman kantasolusiirron saamista, 2 potilasta oli saanut kantasolusiirron ennen BESPONSA-hoitoa.

VOD:ia raportoitiin seuraavasti potilailla, jotka siirtyivät BESPONSA-hoidon jälkeen kantasolusiirtoon: 5 potilaalla 11 potilaasta (46 %), jotka saivat kantasolusiirron sekä ennen BESPONSA-hoitoa että tämän jälkeen, ja 13 potilaalla 68 potilaasta (19 %), jotka saivat kantasolusiirron vain BESPONSA-hoidon jälkeen.

Muiden riskitekijöiden suhteen VOD:ia raportoitiin seuraavasti: 6 potilaalla 11 potilaasta (55 %), jotka saivat kahta alkyloivaa ainetta sisältävää kantasolusiirron esihoitoa, ja 9 potilaalla 53 potilaasta (17 %), jotka saivat yhtä alkyloivaa ainetta sisältävää kantasolusiirron esihoitoa; 7 potilaalla 17 potilaasta (41 %), jotka olivat ≥ 55 -vuotiaita, ja 11 potilaalla 62 potilaasta (18 %), jotka olivat < 55 -vuotiaita; 7 potilaalla 12 potilaasta (58 %), joilla seerumin bilirubiini oli \geq ULN ennen kantasolusiirtoa, ja 11 potilaalla 67 potilaasta (16 %), joilla seerumin bilirubiini oli $<$ ULN ennen kantasolusiirtoa.

Aikuisilla tehdyssä avaintutkimuksessa (n = 164) hyperbilirubinemiaa ilmoitettiin 35 potilaalla (21 %) ja transaminaasien nousua 43 potilaalla (26 %). Vaikeusasteen ≥ 3 hyperbilirubinemiaa raportoitiin 9 potilaalla (6 %) ja vaikeusasteen ≥ 3 transaminaasien nousua 11 potilaalla (7 %). Mediaaniaika hyperbilirubinemian ilmenemiseen oli 73 päivää ja transaminaasien nousuun 29 päivää.

Pediatriisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa (N = 53) VOD ilmeni 8 potilaalla (15 %), jotka saivat ainoastaan BESPONSA-hoitoa. Niistä 26 pediatriisesta potilaasta, joille tehtiin kantasolusiirto, VOD ilmeni 5 potilaalla (19 %).

Pediatriisilla potilailla ilmeni maksakokeissa vaikeusasteen 3 tai 4 poikkeavuuksia siten, että suurentuneita ASAT-arvoja todettiin 11 potilaalla 53 potilaasta (21 %), suurentuneita ALAT-arvoja todettiin 11 potilaalla 53 potilaasta (21 %) ja suurentunut veren bilirubiini todettiin 5 potilaalla 53 potilaasta (9 %).

Maksatoksisuuden, mukaan lukien VOD:n, kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

Myelosuppressio/sytopeniat

Aikuisilla tehdyssä avaintutkimuksessa (n = 164) trombositopeniaa raportoitiin 83 potilaalla (51 %) ja neutropeniaa 81 potilaalla (49 %). Vaikeusasteen 3 trombositopeniaa raportoitiin 23 potilaalla (14 %) ja vaikeusasteen 3 neutropeniaa 33 potilaalla (20 %). Vaikeusasteen 4 trombositopeniaa raportoitiin 46 potilaalla (28 %) ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa 45 potilaalla (27 %). Kuumeista neutropeniaa, joka voi olla henkeä uhkaavaa, raportoitiin 43 potilaalla (26 %).

Pediatriisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa (N = 53) vaikeusasteen 3 anemiaa raportoitiin 20 potilaalla (38 %) ja vaikeusasteen 3 kuumeista neutropeniaa raportoitiin 15 potilaalla (28 %). Vaikeusasteen 4 pienentynyt verihiutalemäärä (n = 27 [51 %]) todettiin 22 potilaalla (42 %). Vaikeusasteen 4 pienentynyt neutrofiilimäärä (n = 21 [40 %]) todettiin 17 potilaalla (32 %).

Myelosuppression/sytopenioiden kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

Infektiot

Aikuisilla tehdyssä avaintutkimuksessa (n = 164) infektiota, mukaan lukien vakavia infektiota, joista osa oli henkeä uhkaavia tai johti kuolemaan, raportoitiin 79 potilaalla (48 %). Eri infektioiden esiintymistiheydet olivat seuraavat: sepsis ja bakteremia (17 %), alahengitystieinfektio (12 %), ylähengitystieinfektio (12 %), sieni-infektio (9 %), virusinfektio (7 %), ruoansulatuskanavan infektio (4 %), ihoinfektio (4 %) ja bakteeri-infektio (1 %). Kuolemaan johtaneita infektiota, mukaan lukien keuhkokuumetta, neutropeenista sepsistä, sepsistä, septistä sokkia ja Pseudomonaksen aiheuttamaa sepsistä, raportoitiin 8 potilaalla (5 %).

Pediatriisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa (N = 53) 23 potilaalla (43 %) oli infektiota. Eri infektioiden esiintymistiheydet olivat seuraavat: vaikeusasteen 1/2 nuha, vaikeusasteen 3 ja vaikeampiasteinen sepsis (kummankin n = 4 [8 %]), vaikeusasteen 3/4 laitteeseen liittyvä infektio ja vaikeusasteen 1/3 ihoinfektio (kummankin n = 3 [6 %]).

Infektioiden kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

Verenvuoto

Aikuisilla tehdyssä avaintutkimuksessa (n = 164) verenvuototapahtumia, vaikeusasteeltaan enimmäkseen lieviä, raportoitiin 54 potilaalla (33 %). Eri verenvuototapahtumien esiintymistiheydet olivat seuraavat: nenäverenvuoto (15 %), verenvuoto ruoansulatuskanavan yläosassa (6 %), verenvuoto ruoansulatuskanavan alaosassa (4 %) ja keskushermoston verenvuoto (1 %). Vaikeusasteen 3/4 verenvuototapahtumia raportoitiin 8 potilaalla (5 %) 164 potilaasta. Vaikeusasteen 5 verenvuototapahtuma (vatsansisäinen verenvuoto) raportoitiin yhdellä potilaalla.

Pediatriisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa (N = 53) 22 potilaalla (42 %) oli verenvuotoa. Eri verenvuototapahtumien esiintymistiheydet olivat seuraavat: 8 potilaalla (15 %) hematooma, 6 potilaalla (11 %) suun verenvuoto, 6 potilaalla (11 %) nenäverenvuotoa.

Verenvuototapahtumien kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Aikuisilla tehdyssä kliinisessä avaintutkimuksessa (n = 164) raportoitiin infuusioon liittyviä reaktioita 17 potilaalla (10 %). Kaikki tapahtumat olivat vaikeusastetta ≤ 2 . Yleensä infuusioon liittyvät reaktiot ilmenivät syklin 1 aikana sekä pian inotutsumabi-otsogamisiini-infuusion päätyttyä, ja ne hävisivät joko itsestään tai lääketieteellisellä hoidolla.

Pediatriisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa (N = 53) raportoitiin infuusioon liittyviä reaktioita 23 potilaalla (43 %). Yleisimmin raportoitu reaktio oli kuume (n = 17 [32 %]), kaikissa tapauksissa vaikeusaste oli 1 tai 2.

Infuusioon liittyvien reaktioiden kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

Tuumorilyysioireyhtymä

Aikuisilla tehdyssä avaintutkimuksessa (n = 164) raportoitiin tuumorilyysioireyhtymä 4 potilaalla (2 %). Tuumorilyysioireyhtymä voi olla henkeä uhkaava tai kuolemaan johtava.

Vaikeusasteen 3/4 tuumorilyysioireyhtymä raportoitiin 3 potilaalla (2 %). Tuumorilyysioireyhtymä ilmeni pian inotutsumabi-otsogamisiini-infuusion päätyttyä ja korjaantui lääketieteellisellä hoidolla.

Pediatriisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa (N = 53) 6 potilaalla (11 %) oli vaikeusasteen 3 tuumorilyysioireyhtymä.

Tuumorilyysioireyhtymän kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

QT-ajan piteneminen

Aikuisilla tehdyssä avaintutkimuksessa (n = 164) QTcF-ajan pitenemistä suurimmillaan ≥ 30 millisekuntia lähtöarvosta todettiin 30 potilaalla (19 %) 162 potilaasta ja ≥ 60 millisekuntia lähtöarvosta 4 potilaalla (3 %) 162 potilaasta. QTcF-ajan pitenemistä > 450 millisekuntiin todettiin 26 potilaalla (16 %) 162 potilaasta. Yhdenkään potilaan QTcF-ajan piteneminen ei ollut > 500 millisekuntia. Vaikeusasteen 2 QT-ajan pitenemistä raportoitiin 2 potilaalla (1 %) 164 potilaasta. Vaikeusasteen ≥ 3 QT-ajan pitenemistä tai kääntyvien kärkien takykardia -tapauksia ei raportoitu.

Pediatriisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa (N = 53) QTcF-ajan pitenemistä > 60 millisekuntia lähtöarvosta todettiin 7 potilaalla (14 %) 49 potilaasta eikä oleellisia sydämen haittatapahtumia raportoitu. Kolmella potilaalla (6 %) 52 potilaasta QTcF-aika oli > 500 millisekuntia eikä siihen raportoitu liittyneen haittatapahtumia. Monoterapiakohorteissa yhdellä tutkittavalla (1,9 %) oli vaikeusasteen 1 pidentynyt QT-aika, ja potilas toipui samana päivänä.

EKG:n ja elektrolyyttiarvojen säännöllinen seuranta, ks. kohta 4.4.

Suurentunut amylaasi ja lipaasi

Aikuisilla tehdyssä avaintutkimuksessa (n = 164) suurentunutta amylaasia raportoitiin 8 potilaalla (5 %) ja suurentunutta lipaasia 15 potilaalla (9 %). Vaikeusasteen ≥ 3 suurentunutta amylaasia raportoitiin 3 potilaalla (2 %) ja vaikeusasteen ≥ 3 suurentunutta lipaasia 7 potilaalla (4 %).

Pediatriisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa (N = 53) vaikeusasteen 1 suurentunutta amylaasia raportoitiin yhdellä potilaalla (2 %).

Amylaasin ja lipaasin säännöllinen seuranta, ks. kohta 4.4.

Immunogeenisuus

Inotutsumabi-otsogamisiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavia aikuispotilaita, 7 potilasta 236:sta (3 %) todettiin positiiviseksi inotutsumabi-otsogamisiini-vasta-aineiden (lääkevasta-aineiden) suhteen. Yhtäkään potilasta ei todettu positiiviseksi neutraloivien lääkevasta-aineiden suhteen. Populaatio-farmakokineettisen analyysin perusteella positiivisuus lääkevasta-aineiden suhteen ei vaikuttanut BESPONSA-valmisteen puhdistumaan. Lääkevasta-aineiden suhteen positiivisten potilaiden määrä oli liian vähäinen, jotta lääkevasta-aineiden vaikutusta tehoon ja turvallisuuteen olisi voitu arvioida.

Inotutsumabi-otsogamisiinilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ITCC-059, johon osallistui uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavia pediatria potilaita (n = 51), inotutsumabi-otsogamisiini-vasta-aineiden ilmaantuvuus oli 0 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavia potilaita, inotutumabi-otsogamisiinia annettiin yhdellä antokerralla enintään 0,8 mg/m² ja yhden syklin aikana enintään 1,8 mg/m² jaettuna 3 annokseen päivinä 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) ja 15 (0,5 mg/m²) (ks. kohta 4.2).

Yliannostus voi aiheuttaa samankaltaisia haittavaikutusreaktioita, joita on todettu suositelluilla hoitoannoksilla (ks. kohta 4.8). Yliannostuksessa infuusio on keskeytettävä tilapäisesti ja potilasta on tarkkailtava maksatoksisuuden ja hematologisen toksisuuden varalta (ks. kohta 4.2). Kun potilas on toipunut kaikista toksisuuksista, tulee harkita BESPONSA-hoidon aloittamista uudelleen oikean suuruisella hoitoannoksella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, CD22 (Eri-laistumisklusterit 22) estäjät, ATC-koodi: L01FB01.

Vaikutusmekanismi

Inotutsumabi-otsogamisiini on vasta-ainekonjugoitu solunsalpaaja (ADC), jossa CD22-antigeeniin kohdentuva monoklonaalinen vasta-aine on yhdistetty kovalenttisesti N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidiin. Inotutsumabi on humanisoitu immunoglobuliiniluokan G alatyypin 4 (IgG4) vasta-aine, joka tunnistaa spesifisesti ihmisen CD22-antigeenin. Valmisteen sisältämä pieni molekyyli, N-asetyyli-gamma-kalikeamisiini, on sytotoksinen aine.

N-asetyyli-gamma-kalikeamisiini on yhdistetty kovalenttisesti vasta-aineeseen happamassa ympäristössä pilkkoutuvan linkkerin välityksellä. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että BESPONSA-valmisteen aktiivisuus syöpää vastaan perustuu vasta-ainekonjugoidun solunsalpaajan sitoutumiseen CD22-antigeeniä ilmentäviin kasvainsoluihin, sitä seuraavaan ADC/CD22-kompleksin siirtymiseen solun sisään (internalisaatio) ja N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidin vapautumiseen solun sisällä linkkerin hydrolyyttisen pilkkoutumisen myötä. N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidin aktivoituminen aiheuttaa DNA:n kaksoisjuosteiden katkoksia, mistä seuraa solusyklin pysähtyminen ja ohjelmoitu solukuolema.

Kliininen teho ja turvallisuus

Uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavat potilaat, jotka ovat saaneet aiemmin yhtä tai kahta hoitoa ALL:aan – tutkimus 1

BESPONSA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa uusiutuneen tai hoitoon vastaamattoman CD22-positiivisen ALL:n hoidossa arvioitiin kansainvälisessä, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (tutkimus 1). Potilaat satunnaistettiin samaan joko BESPONSA-valmistetta (n = 164 [164 sai hoitoa]) tai tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoidoa (n = 162 [143 sai hoitoa]), tarkemmin eriteltynä fludarabiinin, sytarabiinin ja granulosityttikasvutekijän yhdistelmää (FLAG) (n = 102 [93 sai hoitoa]), mitoksantronin ja sytarabiinin yhdistelmää (MXN/Ara-C) (n = 38 [33 sai hoitoa]) tai suuriannoksista sytarabiinia (HIDAC) (n = 22 [17 sai hoitoa]).

Tutkimukseen otettiin ≥ 18 -vuotiaita potilaita, joilla oli Philadelphia-kromosomi-negatiivinen (Ph⁻) tai Ph⁺ uusiutunut tai hoitoon vastaamaton B-solulinjan CD22-positiivinen ALL.

CD22-antigeenin ilmeneminen arvioitiin virtausytometrialla luuydinaspiraatista. Jos potilaan luuydinaspiraationäyte oli riittämätön, testaus tehtiin perifeerisestä verinäytteestä. Vaihtoehtoisesti CD22-antigeenin ilmentyminen arvioitiin immunohistokemiallisesti, jos potilaan luuydinaspiraationäyte oli riittämätön ja verenkierrossa ei ollut riittävää määrää blasteja.

Kliinisessä tutkimuksessa joidenkin paikallisesti käytettyjen testausmenetelmien herkkyys oli heikompi kuin keskuslaboratoriossa käytetyn menetelmän. Siksi vain validoituja menetelmiä, joiden herkkyyden on osoitettu olevan riittävä, tulisi käyttää.

Potilailla blastisolujen osuus luuytimen soluista tuli olla ≥ 5 %, ja heidän tuli olla saanut yhtä tai kahta aiempaa induktiohoitoa ALL:aan solunsalpaajilla. Potilaiden, joilla oli Ph⁺ B-solulinjan ALL, hoidon tuli olla epäonnistunut vähintään yhdellä toisen tai kolmannen sukupolven tyrosiinikinaasin estäjällä ja tavanomaisella solunsalpaajahoidolla. Potilaiden hoidossa käytetty annostusohjelma on esitetty taulukossa 1 (ks. kohta 4.2).

Ensisijaiset päätetapahtumat olivat CR/CRi ja kokonaiselinaika (overall survival, OS). CR:n/CRi:n arvioi sokkoutetusti riippumaton komitea, EAC (Endpoint Adjudication Committee). Toissijaiset päätetapahtumat olivat negatiivisuus minimaalisen jäännöstaudin (minimal residual disease, MRD) suhteen, remission kesto (duration of remission, DoR), kantasolusiirtoon siirtyneiden osuus ja taudin etenemisestä vapaa elinaika (progression-free survival, PFS). Primaarinen analyysi (CR/CRi ja MRD-negatiivisuus) tehtiin ensimmäisessä vaiheessa satunnaistetusta 218 potilaasta ja kaikki 326 satunnaistettua potilasta arvioitiin OS:n, PFS:n, DoR:n ja kantasolusiirtoon siirtyneiden osuuden suhteen.

Kaikista 326 satunnaistetusta potilaasta (ITT-populaatio) 215 potilasta (66 %) oli saanut yhtä aiempaa hoitoa ja 108 potilasta (33 %) oli saanut kahta aiempaa hoitoa ALL:aan. Mediaani-ikä oli 47 vuotta (vaihteluväli 18–79 vuotta), 206 potilaalla (63 %) ensimmäisen remission kesto oli < 12 kuukautta ja 55 potilasta (17 %) oli saanut kantasolusiirron ennen BESPONSA-hoitoa tai tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoittoa. Potilaiden lähtötilanteen demografiset ja sairautta koskevat tiedot olivat yleisesti tasapainossa kahden hoitoryhmän välillä. Yhteensä 276 potilaalla (85 %) oli Ph⁻ ALL. 49:stä Ph⁺ ALL -potilaasta (15 %) 4 potilasta ei ollut saanut aiempaa TKI:ta, 28 potilasta oli saanut yhtä aiempaa TKI:ta ja 17 potilasta kahta aiempaa TKI:ta. Potilaat olivat saaneet TKI-hoitona yleisimmin dasatinibia (42 potilasta) ja seuraavaksi yleisimmin imatinibia (24 potilasta).

Ensimmäisessä vaiheessa satunnaistettujen 218 potilaan lähtötilanteen tiedot olivat samankaltaiset.

326 potilaasta (ITT-populaatio) 253 potilaan näytteistä voitiin tehdä CD22-testaus sekä paikallisessa laboratoriossa että keskuslaboratoriossa. Keskuslaboratoriossa tehdyn testauksen mukaan 231 potilaalla 253:sta (91,3 %) ja paikallisessa laboratoriossa tehdyn testauksen mukaan 130 potilaalla 253:sta (51,4 %) oli lähtötilanteessa CD22-positiivisia leukemiablasteja ≥ 70 %.

Taulukossa 7 on esitetty tutkimuksen tehoa koskevat tulokset.

Taulukko 7. Tutkimus 1: Tehoa koskevat tulokset ≥ 18 -vuotiaista potilaista, joilla oli joko uusiutunut tai hoitoon vastaamaton B-solinjan ALL ja jotka olivat saaneet yhtä tai kahta aiempaa hoitoa ALL:aan

	BESPONSA (n = 109)	HIDAC, FLAG tai MXN/Ara-C (n = 109)
CR ^a /CRi ^b , n (%) [95 %:n luottamusväli]	88 (80,7 %) [72,1–87,7 %]	32 (29,4 %) [21,0–38,8 %]
2-suuntainen p-arvo < 0,0001		
CR ^a , n (%) [95 %:n luottamusväli]	39 (35,8 %) [26,8–45,5 %]	19 (17,4 %) [10,8–25,9 %]
2-suuntainen p-arvo = 0,0022		
CRi ^b , n (%) [95 %:n luottamusväli]	49 (45,0 %) [35,4–54,8 %]	13 (11,9 %) [6,5–19,5 %]
2-suuntainen p-arvo < 0,0001		
MRD-negatiivisten ^c potilaiden osuus ^d CR:n/CRi:n saavuttaneista (%) [95 %:n luottamusväli]	69/88 (78,4 %) [68,4–86,5 %]	9/32 (28,1 %) [13,7–46,7 %]
2-suuntainen p-arvo < 0,0001		
	BESPONSA (n = 164)	HIDAC, FLAG tai MXN/Ara-C (n = 162)
Mediaani OS, kk [95 %:n luottamusväli]	7,7 [6,0–9,2]	6,2 [4,7–8,3]
Riskitiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli] = 0,751 [0,588–0,959] 2-suuntainen p-arvo = 0,0210		
Mediaani PFS ^{e,f} , kk [95 %:n luottamusväli]	5,0 [3,9–5,8]	1,7 [1,4–2,1]
Riskitiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli] = 0,450 [0,348–0,581] 2-suuntainen p-arvo < 0,0001		
Mediaani DoR ^g , kk [95 %:n luottamusväli]	3,7 [2,8–4,6]	0,0 [-,-]
Riskitiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli] = 0,471 [0,366–0,606] 2-suuntainen p-arvo < 0,0001		

Lyhenteet: ALL = akuutti lymfaattinen leukemia, B-Neut = absoluuttinen neutrofiilimäärä, Ara-C = sytarabiini, CR = täydellinen remissio, CRi = täydellinen remissio, osittainen hematologinen toipuminen, DoR = remission

kesto, EAC (Endpoint Adjudication Committee) = päätetapahtumien arviointikomitea, FLAG = fludarabiini + sytarabiini + granulosityttikasvutekijä, HIDAC = suuriannoksinen sytarabiini, ITT (intent-to-treat) = kaikki tutkimukseen satunnaistetut potilaat, MRD = minimaalinen jäännöstauti, MXN = mitoksantroni, n = potilaiden lukumäärä, OS = kokonaiselinaika, PFS = taudin etenemisestä vapaa elinaika.

- ^a CR (EAC:n arvioimana) = blastisolujen osuus luuytimen soluista < 5 %, perifeerisessä veressä ei leukeemisia blasteja, perifeerisen veren verisolumäärien täydellinen palautuminen (verihitaleet $\geq 100 \times 10^9/l$ ja B-Neut $\geq 1 \times 10^9/l$) ja mahdollinen ekstramedullaarinen tauti hävinnyt.
- ^b CRi (EAC:n arvioimana) = blastisolujen osuus luuytimen soluista < 5 %, perifeerisessä veressä ei leukeemisia blasteja, perifeerisen veren verisolumäärien osittainen palautuminen (verihitaleet $< 100 \times 10^9/l$ ja/tai B-Neut $< 1 \times 10^9/l$) ja mahdollinen ekstramedullaarinen tauti hävinnyt.
- ^c MRD-negatiivisuus virtausytometrialla mitattuna = leukeemisten solujen osuus luuytimen tumallisista soluista $< 1 \times 10^{-4}$ (< 0,01 %).
- ^d Osuus (rate) = MRD-negatiivisuuden saavuttaneiden potilaiden lukumäärä jaettuna EAC:n arvion mukaan CR:n/CRi:n saavuttaneiden potilaiden kokonaismäärällä.
- ^e PFS = aika satunnaistamisesta ajankohtaan, jolloin jokin seuraavista ilmeni: kuolema, taudin eteneminen (mukaan lukien objektiivinen eteneminen, relapsi CR:stä/CRi:stä, hoidon lopetus terveydentilan yleisen huononemisen vuoksi) ja uuden induktiohoidon tai hoitoa seuraavan kantasolusiirron aloitus ilman, että potilas oli saavuttanut CR:n/CRi:n.
- ^f PFS:n tavanomaisella määritelmällä (aika satunnaistamisesta ajankohtaan, jolloin jokin seuraavista ilmeni: kuolema tai taudin eteneminen, mukaan lukien objektiivinen eteneminen ja relapsi CR:stä/CRi:stä) riskitilheuksien suhde oli 0,568 (2-suuntainen p-arvo = 0,0002) ja mediaani PFS 5,6 kuukautta BESPONSA-haarassa ja 3,7 kuukautta tutkijan valitsemaa solunsalpaajaa saaneessa haarassa.
- ^g Remission kesto = aika ensimmäisestä CR^a- tai CRi^b-vasteesta (tutkijan arvio) PFS-tapahtuman ilmaantumispäivään tai sensurointipäivään, jos PFS-tapahtuman päivää ei ole dokumentoitu. Analyysi perustui ITT-populaatioon. Jos potilas ei saavuttanut remissiota, remission kestoksi merkittiin ”nolla” ja tulkittiin tapahtumaksi.

Ensimmäisessä vaiheessa satunnaistetusta 218 potilaasta EAC:n arvion mukaan hoitoon vastanneita potilaita oli BESPONSA-tutkimushaarassa 88 ja näistä CR:n/CRi:n saavutti 64 potilasta (73 %) syklissä 1 ja 21 potilasta (24 %) syklissä 2. BESPONSA-hoitohaarassa ei ollut potilaita, jotka olisivat saavuttaneet CR:n/CRi:n vasta syklin 3 jälkeen.

Ensimmäisessä vaiheessa satunnaistettujen 218 potilaan löydökset CR:n/CRi:n ja MRD-negatiivisuuden suhteen olivat yhtenevät kaikkien 326 satunnaistetun potilaan löydösten kanssa.

Kaikilla 326 satunnaistetulla potilaalla eloonjäämisen todennäköisyys 24 kuukauden kohdalla oli 22,8 % BESPONSA-haarassa ja 10 % tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoitoa saaneessa haarassa.

Yhteensä 79 potilasta BESPONSA-haaran 164 potilaasta (48,2 %) ja 36 potilasta tutkijan valitsemaa solunsalpaajaa saaneen haaran 162 potilaasta (22,2 %) jatkoi kantasolusiirtoon. Näissä luvuissa on mukana BESPONSA-haaran 70 potilasta ja tutkijan valitsemaa solunsalpaajaa saaneen haaran 18 potilasta, jotka siirtyivät suoraan kantasolusiirtoon. Potilailla, jotka siirtyivät suoraan kantasolusiirtoon, mediaaniaika viimeisen inotutumabi-otsogamisiiniannoksen ja kantasolusiirron välillä oli 4,8 viikkoa (vaihteluväli 1–19 viikkoa). Kantasolusiirtoon siirtyneillä potilailla oli nähtävissä kokonaiselinaikahyöty BESPONSA-valmisteeseen verrattuna tutkijan valitsemaa solunsalpaajaa saaneeseen haaraan. Vaikka BESPONSA-haarassa ilmeni enemmän varhaisen vaiheen (päivä 100) kuolemantapauksia kantasolusiirron jälkeen, BESPONSA-valmisteella saatiin näyttöä myöhemmän vaiheen eloonjäämistä koskevasta hyödyistä. Kantasolusiirtoon jatkaneilla potilailla kokonaiselinajan mediaani (BESPONSA vs tutkijan valitsemaa solunsalpaajaa) oli 11,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli 9,2–20,6) vs 19,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli 14,6–26,7). Eloonjäämisen todennäköisyys 24 kuukauden kohdalla oli vastaavasti 38,0 % (95 %:n luottamusväli 27,4–48,5) vs 35,5 % (95 %:n luottamusväli 20,1–51,3). Lisäksi eloonjäämisen todennäköisyys 24 kuukauden kohdalla BESPONSA-haaran kantasolusiirtoon jatkaneilla potilailla oli 38,0 % (95 %:n luottamusväli 27,4–48,5) verrattuna 8,0 %:iin (95 %:n luottamusväli 3,3–15,3) potilailla, jotka eivät jatkaneet kantasolusiirtoon.

BESPONSA-valmisteella todettiin tutkijan valitsemaan solunsalpaajahoitoon verrattuna kokonaiselinaikahyöty kaikkien ositustekijöiden suhteen. Ositustekijöitä olivat mm. ensimmäisen remission kesto ≥ 12 kuukautta, yksi salvage-hoito ja ikä satunnaistamisajankohtana < 55 vuotta.

BESPONSA-valmisteesta todettiin kokonaiselinaikahyötyä yleensä myös potilailla, joilla oli muita ennustetekijöitä (tutkimusanalyysien perusteella Ph⁻, ei aiempaa kantasolusiirtoa, ≥ 90 % leukeemisista blasteista CD22-positiivisia lähtötilanteessa, ei blasteja perifeerisessä veressä lähtötilanteessa ja hemoglobiinin lähtöarvo ≥ 100 g/l). Potilailla, joilla oli *MLL* (mixed-lineage leukaemia) -geenin uudelleenjärjestymiä, mukaan lukien t(4;11), ja joilla CD22-antigeenin ilmentyminen oli yleisesti vähäisempää ennen hoitoa, kokonaiselinaikaa koskevat tulokset olivat huonompia sekä BESPONSA-hoidossa että tutkijan valitsemassa solunsalpaajahoidossa.

Potilaiden raportoimien oireiden ja yleistä elämänlaatua koskevien tulosten osalta useimmat toimintakykyä ja oireita kuvaavat pisteet olivat BESPONSA-hoidon eduksi verrattuna tutkijan valitsemaan solunsalpaajahoitoon. Potilaiden raportoimat oireet ja yleistä elämänlaatua koskevat tiedot kerättiin EORTC QLQ-C30 -kyselylomakkeella (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire). BESPONSA-hoito oli merkittävästi parempi kuin tutkijan valitsema solunsalpaajahoido seuraavilla osa-alueilla, kun mitattiin keskimääräisiä potilaiden arvioimia pisteitä lähtötilanteeseen verrattuna: rooleista suoriutuminen (64,7 vs 53,4, paranemisen aste vähäinen), fyysinen toimintakyky (75,0 vs 68,1, paranemisen aste vähäinen), sosiaalinen toimintakyky (68,1 vs 59,8, paranemisen aste kohtalainen) ja ruokahaluttomuus (17,6 vs 26,3, paranemisen aste vähäinen). BESPONSA-hoito paransi keskimääräisiä potilaiden arvioimia pisteitä lähtötilanteeseen verrattuna yleensä paremmin, paranemisen aste vähäinen, seuraavilla osa-alueilla (BESPONSA vs tutkijan valitsema solunsalpaajahoido): yleinen elämänlaatu (QoL) (62,1 vs 57,8), kognitiivinen toimintakyky (85,3 vs 82,5), dyspnea (14,7 vs 19,4), ripuli (5,9 vs 8,9), väsymys (35,0 vs 39,4). BESPONSA-hoito paransi EQ-5D (EuroQoL 5 Dimension) -kyselylomakkeella kerättyjä keskimääräisiä potilaiden arvioimia pisteitä lähtötilanteeseen verrattuna yleensä paremmin (BESPONSA vs tutkijan valitsema solunsalpaajahoido) EQ-5D-indeksin osalta (0,80 vs 0,76, syövän suhteen minimaalisesti merkittävä ero [minimally important difference, MID] = 0,06).

Uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavat potilaat, jotka ovat saaneet aiemmin kahta tai useampaa hoitoa ALL:aan – tutkimus 2

BESPONSA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin yksihaaraisessa, avoimessa vaiheen 1/2 monikeskustutkimuksessa (tutkimus 2). Tutkimukseen otettiin ≥ 18-vuotiaita potilaita, joilla oli uusiutunut tai hoitoon vastaamaton B-solulinjan ALL.

Tutkimukseen seuloituista 93 potilaasta 72 sijoitettiin tutkimuslääkeryhmään saamaan BESPONSA-hoitoa. Mediaani-ikä oli 45 vuotta (vaihteluväli: 20–79 vuotta), 76,4 %:lla potilaista salvage-status oli ≥ 2, 31,9 % oli saanut aiemmin kantasolusiirron ja 22,2 % oli Ph⁺. Yleisimmät syyt hoidon lopettamiseen olivat taudin eteneminen/relapsi (30 [41,7 %]), resistentti tauti (4 [5,6 %]), kantasolusiirto (18 [25,0 %]) ja haittatapahtumat (13 [18,1 %]).

Tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa 37 potilasta sai BESPONSA-valmistetta kokonaisannoksella 1,2 mg/m² (n = 3), 1,6 mg/m² (n = 12) tai 1,8 mg/m² (n = 22). Suositelluksi BESPONSA-annokseksi määritettiin 1,8 mg/m²/sykli siten, että 28-päiväisen syklin päivänä 1 annettiin 0,8 mg/m² ja päivinä 8 ja 15 annettiin 0,5 mg/m²; annosta pienennettiin, kun potilas saavutti CR:n/CRi:n.

Tutkimuksen toisessa vaiheessa potilaiden tuli olla saanut vähintään kahta aiempaa hoitoa ALL:aan, ja Ph⁺ B-solulinjan ALL -potilaiden hoito vähintään yhdellä TKI:lla tuli olla epäonnistunut. Ph⁺ B-solulinjan ALL -potilaista (n = 9) 1 potilas oli saanut yhtä aiempaa TKI:ta ja 1 potilas ei ollut saanut aiempaa TKI:ta.

Taulukossa 8 on esitetty tutkimuksen tehoa koskevat tulokset.

Taulukko 8. Tutkimus 2: Tehoa koskevat tulokset \geq 18-vuotiaista potilaista, joilla oli joko uusiutunut tai hoitoon vastaamaton B-solulinjan ALL, ja jotka olivat saaneet aiemmin kahta tai useampaa hoitoa ALL:aan

	BESPONSA (n = 35)
CR ^a /CRi ^b , n (%) [95 %:n luottamusväli]	24 (68,6 %) [50,7–83,2 %]
CR ^a , n (%) [95 %:n luottamusväli]	10 (28,6 %) [14,6–46,3 %]
CRi ^b , n (%) [95 %:n luottamusväli]	14 (40,0 %) [23,9–57,9 %]
Mediaani DoR ^f , kk [95 %:n luottamusväli]	2,2 [1,0–3,8]
MRD-negatiivisten ^c potilaiden osuus CR:n/CRi:n saavutettaneista (%) [95 %:n luottamusväli]	18/24 (75 %) [53,3–90,2 %]
Mediaani PFS ^e , kk [95 %:n luottamusväli]	3,7 [2,6–4,7]
Mediaani OS, kk [95 %:n luottamusväli]	6,4 [4,5–7,9]

Lyhenteet: ALL = akuutti lymfaattinen leukemia, B-Neut = absoluuttinen neutrofiilimäärä, CR = täydellinen remissio, CRi = täydellinen remissio, osittainen hematologinen toipuminen, DoR = remission kesto, MRD = minimaalinen jäännöstahti, n = potilaiden lukumäärä, OS = kokonaiselinaika, PFS = taudin etenemisestä vapaa elinaika.

^{a, b, c, d, e, f} Määritelmät, ks. taulukko 7 (paitsi tutkimuksessa 2 CR/CRi ei ollut EAC:n arvioima).

Tutkimuksen toisessa vaiheessa 8 potilasta 35:sta (22,9 %) jatkoi kantasolusiirtoon.

Pediatriiset potilaat

ITCC-059-tutkimus on toteutettu hyväksytyyn pediatriksen tutkimussuunnitelman mukaisesti (ks. kohdasta 4.2 tiedot käytöstä pediatriisilla potilailla).

Vaiheen 1/2 yksihaaraiseen, avoimeen monikeskustutkimukseen osallistui 53 iältään \geq 1 – < 18-vuotiaista, uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta CD22-positiivista B-solulinjan ALL:aa sairastavaa pediatriasta potilasta. Tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää suositeltava vaiheen 2 annos (vaiheessa 1) ja sen jälkeen arvioida valitun BESPONSA-annoksen tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä käytettäessä valmistetta monoterapiana (vaiheessa 2). Tutkimuksessa arvioitiin myös monoterapiana käytetyn BESPONSA-valmisteen farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa (ks. kohta 5.2). Tutkimukseen mukaan otetuista ja vaiheen 1 ja vaiheen 2 kohorteissa hoitoa saaneista 53 potilaasta 67,9 % oli poikia. Iän mediaani oli 9 vuotta (vaihteluväli: 1–17 vuotta), ja kehon pinta-alan mediaani oli 1,18 m² (vaihteluväli: 1–2 m²). Potilaita, joilla oli vähintään yksi aiempi kantasolusiirto, oli 12 (48 %) osaryhmässä 1A, 14 (50 %) vaiheessa 2 ja yhteensä 26 (49,1 %).

Vaiheen 1 kohortissa (n = 25) tutkittiin kahta annostasoa (aloitusannosta 1,4 mg/m²/sykli ja aloitusannosta 1,8 mg/m²/sykli). Vaiheen 2 kohortin (n = 28) potilaita hoidettiin aloitusannoksella 1,8 mg/m²/sykli (0,8 mg/m² päivänä 1 ja 0,5 mg/m² päivinä 8 ja 15), minkä jälkeen annosta pienennettiin 1,5 mg:aan/m²/sykli potilailla, joiden tauti oli remissiassa. Kummassakin kohortissa potilaiden saamien hoitosykliden mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–4 sykliä). Vaiheen 1 kohortissa mediaani-ikä oli 11 vuotta (vaihteluväli: 1–16 vuotta) ja 52 %:lla potilaista oli vähintään kaksi kertaa uusiutunut B-solulinjan ALL. Vaiheen 2 kohortissa mediaani-ikä oli 7,5 vuotta (vaihteluväli: 1–17 vuotta) ja 57 %:lla potilaista oli vähintään kaksi kertaa uusiutunut B-solulinjan ALL.

Tehoa arvioitiin perustuen objektiiviseen vasteosuuteen (Objective Response Rate, ORR), joka määriteltiin vaiheen 2 kohortissa CR:n (täydellinen remissio) + CRi:n (täydellinen remissio, osittainen

hematologinen toipuminen) + CRp:n (täydellinen remissio, osittainen verihytaleiden palautuminen) saavuttaneiden potilaiden osuutena. Ensisijainen tavoite saavutettiin, ja CR/CRi/CRp-vasteosuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin nollahypoteesissa oletettu 30 %:n vasteosuus (yksisuuntainen p-arvo < 0,0019). 28 potilaan vasteen suhteen arvioitavissa olleessa tietoaineistossa (Response Evaluable Analysis Set; CR: 18, CRp: 1, CRi: 3) 22 potilasta sai objektiivisen vasteen (CR/CRi/CRp), jolloin objektiivisen vasteosuuden estimaatti oli 78,6 % (95 %:n luottamusväli: 59,0–91,7). Kahdeksantoista potilasta (64,3 %) sai kantasolusiirron inotutsumabi-otsogamisiinihoidon jälkeen. Taulukossa 9 on esitetty 28:n BESPONSA-monoterapiaa saaneen potilaan muut tehoa koskevat tulokset.

Taulukko 9. Tehoa koskevat tulokset $\geq 1-$ – < 18-vuotiaista potilaista, joilla oli joko uusiutunut tai hoitoon vastaamaton B-solinjan ALL

	BESPONSA (N = 28)
ORR; n (%) [95 %:n luottamusväli]	22 (78,6) [59,0–91,7]
CR ^a ; n (%)	18 (64,3 %)
CRi ^b ; n (%)	3 (10,7 %)
CRp ^c ; n (%)	1 (3,6 %)
MRD-negatiivisten potilaiden osuus CR:n/CRi:n/CRp:n saavuttaneista; n (%) [95 %:n luottamusväli] perustuu virtaussytometriaan	22/22 (100 % [95 %:n luottamusväli: 84,6– 100,0])
MRD-negatiivisten potilaiden osuus CR:n/CRi:n/CRp:n saavuttaneista; n (%) [95 %:n luottamusväli] perustuu reaaliaikaiseen kvantitatiiviseen PCR-määrittelyyn (RQ-PCR)	19/22 (86,4 % [65,1–97,1])
Mediaani DoR ^d ; kk (95 %:n luottamusväli)	7,6 (3,3–NE)
Mediaani DoCR ^e ; kk (95 %:n luottamusväli)	10,7 (3,0–NE)

Lyhenteet: CR = täydellinen remissio, CRi = täydellinen remissio, osittainen hematologinen toipuminen, CRp = täydellinen remissio, osittainen verihytaleiden palautuminen, DoCR = täydellisen remission kesto, DoR = remission kesto, MRD = minimaalinen jäännöstauti, N/n = potilaiden lukumäärä.

^a CR = ei blasteja verenkierrossa eikä ekstramedullaarista tautia ja blastisolujen osuus luuytimen soluista < 5 % ja perifeerisen veren solumäärien palautuminen (verihytaleet > 50 000/mikrol ja B-Neut > 500/mikrol).

^b CRi = ei blasteja verenkierrossa eikä ekstramedullaarista tautia ja blastisolujen osuus luuytimen soluista < 5 % (M1-luuydin) ja B-Neut \leq 500/mikrol tai verihytaleet \leq 50 000/mikrol.

^c CRp = ei blasteja verenkierrossa eikä ekstramedullaarista tautia ja blastisolujen osuus luuytimen soluista < 5 % (M1-luuydin) ja B-Neut > 500/mikrol, mutta verihytaleet \leq 50 000/mikrol.

^d Vasteen kesto = tutkimushoidon aloittamisen jälkeen saadun vasteen (CR, CRi tai CRp) ja dokumentoidun sairauden uusiutumisen tai kuoleman välinen aika.

^e Täydellisen vasteen kesto = tutkimushoidon aloittamisen jälkeen saadun täydellisen vasteen ja dokumentoidun sairauden uusiutumisen tai kuoleman välinen aika.

ITCC-059-tutkimuksen kohorttiin 3 osallistui 37 erittäin suuren riskin potilasta, joilla oli ensimmäinen uusiutunut BCP-ALL. Erittäin suuren riskin potilaat määritellään potilaiksi, joilla on suuren riskin geneettiset ominaisuudet (KTM2A::AFF1, TCF3::PBX1, TCF3::HLF, alhainen hypodiploidia, TP53) ja/tai joiden sairaus uusiutuu hyvin varhain (18 kuukauden kuluessa alkuperäisestä diagnoosista). Potilaita hoidettiin syklin 1 aikana inotutsumabi-otsogamisiinillä aloitusannoksella 1,8 mg/m². Annosten mediaani potilasta kohden oli 3 (vaihteluväli 2–9). Kohortista 3 suljettiin pois potilaat, jotka saivat elinsiirron. Mukaan otetuista ja hoidetuista 37 potilaasta 59,5 % oli miehiä. Mediaani-ikä oli 11 vuotta (vaihteluväli: 1–17 vuotta).

Erittäin suuren riskin potilaiden, joiden ALL uusiutui ensimmäisen kerran, remissioaste hoitajakson 1 jälkeen oli 68 % (ORR; 25 potilasta 37:stä, 95 %:n luottamusväli 50,2–82,0). Parhaana hoitovasteena saavutettu MRD-negatiivisuus (määriteltä joko MRD-tasona < 1 x 10⁻⁴ reaaliaikaisella kvantitatiivisella polymeerasiketjureaktiolla (PCR-MRD) tai virtaussytometrialla mitattuna tuloksena

< 0,01 %, kun PCR-MRD oli negatiivinen, mutta kvantitatiivinen alue (QR) oli > 10⁻⁴) saavutettiin 49 %:lla potilaista (18/37, 95 %:n luottamusväli 31,9–65,6) ja 72 %:lla hoitoon vastanneista potilaista (18/25, 95 %:n luottamusväli 50,6– 87,9). Seitsemäntoista potilasta saavutti täydellisen remission, 7 potilasta CRi:n ja 1 potilas CRp:n.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Besponsa-valmisteen käytöstä monoterapiana yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä vähintään 1 vuoden ikäisille pediatriisille potilaille, joilla on CD22-positiivinen B-solulinjan ALL (ks. kohdasta 4.2 pediatristen potilaiden hoitoa koskevat tiedot).

5.2 Farmakokinetiikka

Uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavilla potilailla, jotka saivat inotutsumabi-otsogamisiinia suositellulla aloitusannoksella 1,8 mg/m²/sykli (ks. kohta 4.2), vakaan tilan altistus saavutettiin sykliin 4 mennessä. Inotutsumabi-otsogamisiinin keskimääräinen enimmäispitoisuus (C_{max}) seerumissa oli 308 ng/ml (keskihajonta 362). Keskimääräinen simuloitu pitoisuus-aikakuvaajan alla oleva kokonaispinta-ala (AUC) oli vakaassa tilassa sykliä kohti 100 mikrog•h/ml (keskihajonta 32,9).

Jakautuminen

N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* noin 97 %. N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi on *in vitro* P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Inotutsumabi-otsogamisiinin kokonaisjakautumistilavuus ihmisellä oli noin 12 litraa.

Biotransformaatio

N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi metaboloitui *in vitro* ensisijaisesti ei-entsyymaattisen pelkistymisen kautta. N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidin pitoisuus ihmisen seerumissa jäi tyypillisesti alle määritysrajan (50 pg/ml), mutta joillakin potilailla on esiintynyt satunnaisesti konjugoitumatonta kalikeamisiinia mitattavissa olevina pitoisuuksina pitoisuuteen 276 pg/ml saakka.

Eliminaatio

Inotutsumabi-otsogamisiinin farmakokinetiikkaa havainnollistaa hyvin kaksitilamalli, jossa puhdistumassa on sekä lineaarinen että ajasta riippuva komponentti. Uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavilla 234 potilaalla inotutsumabi-otsogamisiinin puhdistuma oli vakaassa tilassa 0,0333 l/h, ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika (t_{1/2}) oli syklin 4 lopussa noin 12,3 päivää. Toistuvassa annostelussa inotutsumabi-otsogamisiinin havaittiin kumuloituvan 5,3-kertaisesti syklien 1 ja 4 välillä.

765 potilaan tiedoista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella todettiin, että kehon pinta-ala vaikutti merkittävästi inotutsumabi-otsogamisiinin jakautumiseen elimistössä. Inotutsumabi-otsogamisiiniannos määritetään kehon pinta-alan perusteella (ks. kohta 4.2).

Farmakokinetiikka erityisissä tutkittavien tai potilaiden ryhmissä

Ikä, etninen tausta ja sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä, etninen tausta ja sukupuoli eivät vaikuttaneet merkittävästi inotutsumabi-otsogamisiinin jakautumiseen elimistössä.

Maksan vajaatoiminta

Inotutsumabi-otsogamisiin käyttöä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole selvitetty varsinaisissa farmakokineettisissä tutkimuksissa.

765 potilaan tiedoista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella inotutsumabi-otsogamisiin puhdistuma oli samaa luokkaa potilailla, joilla maksa toimi normaalisti (bilirubiini/ASAT \leq ULN, n = 611), ja potilailla, joilla maksan vajaatoiminta oli National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG) -työryhmän määritelmän mukaan joko luokkaa B1 (bilirubiini \leq ULN ja ASAT $>$ ULN, n = 133) tai B2 (bilirubiini $>$ 1,0–1,5 \times ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo, n = 17) (ks. kohta 4.2). Inotutsumabi-otsogamisiin puhdistuma ei näyttänyt pienentyneen 3 potilaalla, joilla maksan vajaatoiminnan NCI ODWG -luokaksi arvioitiin C (bilirubiini $>$ 1,5–3 \times ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo), eikä yhdellä potilaalla, jolla maksan vajaatoiminnan NCI ODWG -luokaksi arvioitiin D (bilirubiini $>$ 3 \times ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo).

Munuaisten vajaatoiminta

Inotutsumabi-otsogamisiin käyttöä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole selvitetty varsinaisissa farmakokineettisissä tutkimuksissa.

765 potilaan tiedoista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella inotutsumabi-otsogamisiin puhdistuma oli samaa luokkaa potilailla, joilla munuaiset toimivat normaalisti (eGFR \geq 90 ml/min, n = 402), ja niillä, joilla munuaisten vajaatoiminta oli lievä (eGFR 60–89 ml/min, n = 237), keskivaikea (eGFR 30–59 ml/min, n = 122) tai vaikea (eGFR 15–29 ml/min, n = 4) (ks. kohta 4.2). Inotutsumabi-otsogamisiin ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Suosittelulla annoksella pediatristen (\geq 1 – $<$ 18-vuotiaiden) ALL-potilaiden altistus oli yleisesti ottaen verrattavissa aikuisten ALL-potilaiden altistukseen. Alle 35 kg painavilla lapsipotilailla on kuitenkin odotettavissa kohonnut C_{\max} -arvo, jota kompensoi pidempi infuusioaika.

Sydämen elektrofysiologia

Populaatiofarmakokineettinen/farmakodynaaminen arviointi viittasi korrelaatioon suurenevien seerumin inotutsumabi-otsogamisiinipitoisuuksien ja QTc-ajan pitenemisen välillä ALL- ja non-Hodgkin-lymfooma (NHL) -potilailla. QTcF-ajan muutoksen mediaani (95 %:n luottamusvälin yläraja) supratherapeuttisilla C_{\max} -pitoisuuksilla oli 3,87 millisekuntia (7,54 millisekuntia).

Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavia potilaita (tutkimus 1), QTcF-aika piteni lähtöarvosta suurimmillaan \geq 30 millisekuntia 30 potilaalla (19 %) 162 potilaasta ja \geq 60 millisekuntia 4 potilaalla (3 %) 162 potilaasta inotutsumabi-otsogamisiinhaarassa verrattuna 18 potilaaseen (15 %) 124 potilaasta (\geq 30 millisekuntia) ja 3 potilaaseen (2 %) 124 potilaasta (\geq 60 millisekuntia) tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoidon saaneessa haarassa. QTcF-ajan pitenemistä $>$ 450 millisekuntiin havaittiin inotutsumabi-otsogamisiinhaarassa 26 potilaalla (16 %) 162 potilaasta, mutta $>$ 500 millisekuntiin ei yhdelläkään inotutsumabi-otsogamisiinhaaran potilaalla verrattuna tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoidon saaneeseen haaraan, jossa vastaavat luvut olivat: 12 potilasta (10 %) 124 potilaasta ($>$ 450 millisekuntia) ja yksi potilas (1 %) 124 potilaasta ($>$ 500 millisekuntia) (ks. kohta 4.8).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annostelun toksisuus

Eläimillä ensisijaiset kohde-elimet olivat maksa, luuydin ja imukudokset (ja näihin liittyvät hematologiset muutokset), munuaiset ja hermasto. Muita havaittuja muutoksia olivat vaikutukset urosten ja naaraiden lisääntymiselimiin (ks. teksti jäljempänä) sekä preneoplastiset ja neoplastiset

maksaleesiot (ks. teksti jäljempänä). Useimmat vaikutukset olivat korjaantuvia tai osittain korjaantuvia, mutta maksa- ja hermostovaikutukset olivat pysyviä. Eläimillä todettujen korjaantumattomien löydösten merkitys ihmiselle on epäselvä.

Genotoksisuus

Inotutsumabi-otsogamisiini oli klastogeeninen *in vivo* uroshiirten luuytimessä. Tämä on johdonmukaista, koska kalikeamisiini aiheuttaa tunnetusti DNA-katkoksia. N-asetyyligammakalikeamisiinidimetyylihydratsidi (inotutsumabi-otsogamisiinista vapautuva sytotoksinen aine) oli mutageeninen bakteereilla tehdyssä *in vitro* takaisinmutaatiotestissä (Amesin testissä).

Karsinogeenisuus

Inotutsumabi-otsogamisiinilla ei ole tehty varsinaisia karsinogeenisuustutkimuksia. Rotille kehittyi toksisuustutkimuksissa soikeiden solujen hyperplasia (oval cell hyperplasia), hepatosellulaarisia muutospesäkkeitä ja maksan hepatosellulaarisia adenoomia altistuksella, joka oli AUC-arvon perusteella noin 0,3 kertaa ihmisen hoitoaltistus. Yhdellä apinalla todettiin 26 viikon annostelujakson lopussa hepatosellulaarinen muutospesäke altistuksella, joka oli AUC-arvon perusteella noin 3,1 kertaa suurempi kuin hoitoaltistus ihmisellä. Näiden eläimillä todettujen löydösten merkitys ihmiselle on epäselvä.

Lisääntymistoksisuus

Inotutsumabi-otsogamisiinin anto naarasrotille emolle toksisena annoksena (AUC-arvon perusteella noin 2,3 kertaa suurempi kuin hoitoaltistus ihmisellä) ennen parittelua ja ensimmäisellä tiineysviikolla aiheutti alkio- ja sikiötoksisuutta, mukaan lukien resorptioiden lisääntymistä ja elinkelpoisten alkoiden vähenemistä. Emolle toksinen annos (AUC-arvon perusteella noin 2,3 kertaa suurempi kuin hoitoaltistus ihmisellä) aiheutti myös sikiön kasvun hidastumista, mukaan lukien sikiöpainon pienenemistä ja luuston luutumisen hidastumista. Rotan sikiöiden kasvu hidastui hieman myös silloin, kun altistus oli AUC-arvon perusteella noin 0,4 kertaa ihmisen hoitoaltistus (ks. kohta 4.6).

Prekliinisten löydösten perusteella inotutsumabi-otsogamisiini saattaa heikentää miehen ja naisen lisääntymiskykyä ja hedelmällisyyttä (ks. kohta 4.6). Rotilla ja apinoilla tehdyissä toistuvan annostelun toksisuustutkimuksissa naaraiden lisääntymiskykyyn liittyneitä löydöksiä olivat munasarjojen, kohdun, emättimen ja rintarauhasen atrofia. Haittavaikutukseton annostasoa (NOAEL, no observed adverse effect level) oli naaraiden lisääntymiselimiin kohdistuvien vaikutusten suhteen AUC-arvon perusteella rotilla 2,2 kertaa suurempi ja apinoilla 3,1 kertaa suurempi kuin hoitoaltistus ihmisellä. Rotilla tehdyissä toistuvan annostelun toksisuustutkimuksissa urosten lisääntymiskykyyn liittyviä löydöksiä olivat kivesten rappeutuminen ja tähän liittyvä hypospermia, sekä eturauhasen ja rakkularauhasen atrofia. NOAEL-annostasoa ei tunnistettu urosten lisääntymiselimiin kohdistuvien vaikutusten suhteen vaan tällaisia vaikutuksia havaittiin pitoisuudella, joka oli AUC-arvon perusteella noin 0,3 kertaa ihmisen hoitoaltistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Polysorbaatti 80
Natriumkloridi
Trometamiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

5 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos

BESPONSA ei sisällä bakteriostaattisia säilytysaineita. Käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä heti. Jos liuosta ei voida käyttää heti, sitä voidaan säilyttää enintään 4 tuntia jääkaapissa (2–8 °C). Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

Laimennettu liuos

Laimennettu liuos on käytettävä heti, tai sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20–25 °C) tai jääkaapissa (2–8 °C). Enimmäisaika valmisteen käyttökuntoon saattamisesta annon lopettamiseen on 8 tuntia, josta enintään 4 tuntia käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen välillä. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäisessä kotelossa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Meripihkanvärisestä tyyppin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on klorobutylikumitulppa, tiivistekaulus ja repäisykorkki. Injektiopullo sisältää 1 mg jauhetta.

Jokainen kotelo sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ohjeet käyttökuntoon saattamiseen, laimentamiseen ja antoon

Käytä asianmukaista aseptista tekniikkaa valmisteen käyttökuntoon saattamisessa ja laimentamisessa. Koska inotutsumabi-otsogamisiini (jonka tiheys on 1,02 g/ml 20 °C:n lämpötilassa) on valolle herkkä, se on suojattava ultraviolettisäteilyltä käyttökuntoon saattamisen, laimentamisen ja annon aikana.

Enimmäisaika valmisteen käyttökuntoon saattamisesta annon lopettamiseen on 8 tuntia, josta enintään 4 tuntia käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen välillä.

Käyttökuntoon saattaminen

- Laske annos (mg) ja tarvittava BESPONSA-injektiopullojen lukumäärä.
- Jokaisen 1 mg:n injektiopullon sisältö liuotetaan 4 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 0,25 mg/ml BESPONSA-liuosta kerta-antoon.
- Pyörittele injektiopulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. Älä ravista.
- Tarkasta saatu liuos hiukkasten ja värjäytymien varalta. Liuoksen on oltava kirkasta tai

hieman sameaa, väritöntä eikä siinä saa näkyä hiukkasia. Älä käytä valmistetta, jos havaitset hiukkasia tai liuoksen värjäytymistä.

- BESPONSA ei sisällä bakteriostaattisia säilytysaineita. Käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä heti. Jos liuosta ei voida käyttää heti, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään 4 tuntia. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

Laimentaminen

- Vedä injektiopullo(i)sta tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua liuosta, jotta saadaan potilaan kehon pinta-alaan perustuva asianmukainen annos. Herkkä valolle. Hävitä injektiopulloon mahdollisesti käyttämättä jäänyt BESPONSA-liuos.
- Laimenna käyttökuntoon saatettu BESPONSA-liuos asianmukaisessa infuusiosäiliössä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella taulukon 10 mukaisesti. Herkkä valolle.

Taulukko 10. Infuusiosäiliön tiedot

Anto infuusiopussin avulla	Anto ruiskun avulla
<ul style="list-style-type: none">• Kun laskettu annos on vähintään 0,5 mg.• Varmista, että lopullinen valmistettu pitoisuus on 0,01–0,1 mg/ml ja kokonaistilavuus on 50 ml.	<ul style="list-style-type: none">• Kun laskettu annos on alle 0,5 mg.• Varmista, että lopullinen valmistettu pitoisuus on 0,025–0,1 mg/ml ja kokonaistilavuus on 2–50 ml.

- Kääntelee infuusiosäiliötä varovasti ylösalaisin laimennetun liuoksen sekoittamiseksi. Älä ravista.
- Laimennettu liuos on käytettävä heti, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20–25 °C) tai jääkaapissa (2–8 °C). Enimmäisaika valmisteen käyttökuntoon saattamisesta annon lopettamiseen on 8 tuntia, josta enintään 4 tuntia käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen välillä. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

Anto

- Jos laimennettua liuosta säilytetään jääkaapissa (2–8 °C), liuoksen on annettava lämmetä huoneenlämpöön (20–25 °C) noin 1 tunnin ajan ennen antoa.
- Laimennettua liuosta ei tarvitse suodattaa. Jos laimennettu liuos kuitenkin suodatetaan, suositellaan polyeetterisulfoni (PES)-, polyvinyyliideenifluoridi (PVDF)- tai hydrofiilisiä polysulfoni (HPS) -suodattimia. Älä käytä nylonista tai selluloosaesteristä (MCE) valmistettuja suodattimia.
- Suojaa infuusiopussi infuusion aikana valolta käyttämällä ultraviolettilta suojaavaa suojusta (esim. meripihkanväristä, tummanruskeaa tai vihreää pussia tai alumiinifoliota). Infuusioletkua ei tarvitse suojata valolta.
- Anna laimennettu liuos 1 tunnin infuusiona nopeudella 50 ml/h huoneenlämmössä (20–25 °C). Herkkä valolle. Infuusioletkuiksi suositellaan PVC:stä (DEHP:tä sisältävä tai ilman DEHP:tä), polyolefiinista (polypropeeni ja/tai polyeteeni) tai polybutadieenista valmistettuja letkuja.
- Annettaessa infuusio ruiskun avulla on käytettävä ruiskupumppua ja pieniläpimittaista (microbore) laskimoletkustoa.

Älä sekoita tai infusoi BESPONSA-valmistetta muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Taulukossa 11 on esitetty BESPONSA-valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet käyttökuntoon saattamista, laimentamista ja antoa varten.

Taulukko 11. Käyttökuntoon saadetun ja laimennetun BESPONSA-valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet

← Enimmäisaika käyttökuntoon saattamisesta annon lopettamiseen 8 tuntia ^a →		
Käyttökuntoon saadettu liuos	Laimennettu liuos	
	Laimentamisen aloituksen jälkeen	Anto
Käytä käyttökuntoon saadettu liuos heti tai viimeistään 4 tunnin jääkaappisäilytyksen (2–8 °C) jälkeen. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.	Käytä laimennettu liuos heti, tai säilytä huoneenlämmössä (20–25 °C) tai jääkaapissa (2–8 °C). Enimmäisaika valmisteen käyttökuntoon saattamisesta annon lopettamiseen on 8 tuntia, josta enintään 4 tuntia käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen välillä. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.	Jos laimennettua liuosta on säilytetty jääkaapissa (2–8 °C), ota se huoneenlämpöön (20–25 °C) noin 1 tunniksi ennen antoa. Anna laimennettu liuos 1 tunnin infuusiona nopeudella 50 ml/h huoneenlämmössä (20–25 °C). Herkkä valolle.

^a Enintään 4 tuntia käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen välillä.

Hävittäminen

BESPONSA on tarkoitettu vain kerta-antoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1200/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. kesäkuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. helmikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.5.2026

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.