

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

BESPONSA 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg inotuzumab ozogamicin.

Efter beredning (se avsnitt 6.6) innehåller 1 ml av lösningen 0,25 mg inotuzumab ozogamicin.

Inotuzumab ozogamicin är ett antikropp-läkemedelskonjugat (ADC) bestående av en rekombinant humaniserad monoklonal IgG4 kappa-antikropp (producerad i ovarieceller från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknik), riktad mot CD22 och kovalent bunden till N-acetyl-gammakalikeamicin -dimetylhydrazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELSFORM**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vit till benvit frystorkad kaka eller pulver.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

BESPONSA är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med recidiverande eller refraktär CD22-positiv prekursor B-cells akut lymfatisk leukemi (ALL). Patienter med Philadelphiakromosom-positiv (Ph<sup>+</sup>) recidiverande eller refraktär prekursor B-cells ALL ska ha sviktat på tidigare behandling med minst en tyrosinkinashämmare (TKI).

BESPONSA är indicerat som monoterapi hos pediatrika patienter som är 1 år eller äldre med CD22-positiv prekursor B-cells ALL: vid första recidiv efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT); efter ett första recidiv hos patienter med sjukdom med väldigt hög risk (VHR) (se avsnitt 5.1); efter en andra eller fler recidiv; och hos de med refraktär sjukdom. Patienter med Philadelphiakromosom-positiv (Ph<sup>+</sup>) sjukdom ska ha uttömt relevanta behandlingsalternativ riktade mot BCR-ABL.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

BESPONSA ska administreras under uppsikt av läkare med erfarenhet av cancerbehandling och i en miljö där det finns omedelbar tillgång till fullständig återupplivningsutrustning.

Då behandling med BESPONSA övervägs som behandling för recidiverande eller refraktär B-cells ALL krävs CD22-positivitet vid baslinjen på > 0 % innan behandling sätts in, enligt en validerad och känslig analys (se avsnitt 5.1).

Till patienter med cirkulerande lymfoblaster rekommenderas cytoreduktion före den första dosen med en kombination av hydroxyurea, steroider och/eller vinkristin tills antalet perifera blaster är  $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ .

Premedicinering med kortikosteroid, antipyretikum och antihistamin rekommenderas före administreringen (se avsnitt 4.4).

Till patienter med stor tumörbörda rekommenderas premedicinering för att sänka urinsyranivåerna samt hydrering innan behandlingen ges (se avsnitt 4.4).

Patienten ska övervakas under pågående infusion och i minst 1 timme efter avslutad infusion avseende symtom på infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4).

### Dosering

BESPONSA ska administreras i 3- till 4-veckorscykler.

Till patienter som får fortsatt behandling med HSCT rekommenderas 2 behandlingscykler. En tredje cykel kan övervägas till patienter som inte uppnår komplett remission (CR) eller komplett remission med ofullständig hematologisk återhämtning (CRi) och MRD-negativitet (minimal residual disease) efter 2 cykler (se avsnitt 4.4). Patienter som inte ska behandlas med HSCT kan få högst 6 cykler. Alla patienter som inte uppnått CR/CRi efter 3 cykler ska avbryta behandlingen.

Rekommenderade behandlingsregimer redovisas i tabell 1.

I den första cykeln är den rekommenderade totaldosen BESPONSA till alla patienter 1,8 mg/m<sup>2</sup> per cykel, givet som 3 uppdelade doser dag 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) och 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>). Cykel 1 varar i 3 veckor men kan förlängas till 4 veckor om patienten uppnår CR eller CRi, och/eller för att ge återhämtning från toxicitet.

För efterföljande cykler är den rekommenderade totaldosen av BESPONSA 1,5 mg/m<sup>2</sup> per cykel givet som 3 uppdelade doser dag 1 (0,5 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) och 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) för patienter som uppnår CR/CRi eller 1,8 mg/m<sup>2</sup> per cykel givet som 3 uppdelade doser dag 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) och 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) för patienter som inte uppnår CR/CRi. Efterföljande cykler varar i 4 veckor.

**Tabell 1. Doseringsregim för vuxna och pediatrika patienter i cykel 1 och efterföljande cykler beroende på behandlingssvar**

	Dag 1	Dag 8 <sup>a</sup>	Dag 15 <sup>a</sup>
<b>Doseringsregim för cykel 1</b>			
<b>Alla patienter:</b>			
Dos (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Cykelns varaktighet	21 dagar <sup>b</sup>		
<b>Doseringsregim för efterföljande cykler beroende på behandlingssvar</b>			
<b>Patient som uppnått CR<sup>c</sup> eller CRi<sup>d</sup>:</b>			
Dos (mg/m <sup>2</sup> )	0,5	0,5	0,5
Cykelns varaktighet	28 dagar <sup>e</sup>		
<b>Patient som inte uppnått CR<sup>c</sup> eller CRi<sup>d</sup>:</b>			
Dos (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Cykelns varaktighet	28 dagar <sup>e</sup>		

Förkortningar: ANC=absolut neutrofilantal; CR=komplett remission; CRi=komplett remission med ofullständig hematologisk återhämtning.

<sup>a</sup> +/- 2 dagar (bibehåll minst 6 dagar mellan doserna).

<sup>b</sup> För patienter som uppnår CR/CRi, och/eller för att medge återhämtning från toxicitet, kan cykeln förlängas till högst 28 dagar (dvs. 7 dagars behandlingsfritt intervall med start dag 21).

<sup>c</sup> CR definieras som < 5 % blaster i benmärgen och frånvaro av leukemiska blaster i perifert blod, fullständig återhämtning av perifera blodkroppar (trombocyter ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l och ANC ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/l) samt utläkning av eventuell extramedullär sjukdom.

<sup>d</sup> CRi definieras som < 5 % blaster i benmärgen och frånvaro av leukemiska blaster i perifert blod, partiell återhämtning av perifera blodkroppar (trombocyter < 100 × 10<sup>9</sup>/l och/eller ANC < 1 × 10<sup>9</sup>/l) samt utläkning av eventuell extramedullär sjukdom.

<sup>e</sup> 7 dagar utan behandling med start dag 21.

## Dosjusteringar

Dosen av BESPONSA kan behöva justeras på basis av den enskilde patientens säkerhet och tolerabilitet (se avsnitt 4.4). Vissa läkemedelsbiverkningar kan kräva behandlingsavbrott och/eller dosminskning, eller permanent utsättning av BESPONSA (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om dosen sänks på grund av en biverkning av BESPONSA bör den inte höjas igen.

I tabell 2 och 3 redovisas rekommenderade dosjusteringar vid hematologiska respektive icke-hematologiska biverkningar. BESPONSA-doserna under en behandlingscykel (dvs. dag 8 och/eller 15) behöver inte avbrytas på grund av neutropeni eller trombocytopeni, men doseringsavbrott under pågående cykel rekommenderas vid icke-hematologiska biverkningar.

**Tabell 2. Dosjusteringar vid hematologiska biverkningar i början av behandlingscykeln (dag 1)**

Hematologisk biverkning	Biverkningar och dosjustering(ar)
Nivåer före BESPONSA-behandlingen:	
ANC var $\geq 1 \times 10^9/l$	Om ANC minskar ska nästa behandlingscykel inte påbörjas förrän ANC-värdet är $\geq 1 \times 10^9/l$ .
Trombocytvärdet var $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Om trombocytvärdet minskar ska nästa behandlingscykel inte påbörjas förrän trombocytvärdet är $\geq 50 \times 10^9/l^a$ .
ANC var $< 1 \times 10^9/l$ och/eller trombocytvärdet var $< 50 \times 10^9/l^a$	Om ANC och/eller trombocytvärdet minskar ska nästa behandlingscykel inte påbörjas förrän minst ett av de följande inträffar: - ANC och trombocytvärdet återgår minst till baslinjenivån före cykeln, eller - ANC återgår till $\geq 1 \times 10^9/l$ och trombocytvärdet till $\geq 50 \times 10^9/l^a$ , eller - Stabil eller förbättrad sjukdom (enligt den senaste benmärgsanalysen) och minskningen av ANC och trombocytvärde anses bero på den underliggande sjukdomen (anses inte vara orsakat av BESPONSA-relaterad toxicitet).

Förkortning: ANC=absolut neutrofilantal.

<sup>a</sup> Trombocytvärdet som används för doseringsbeslut får inte vara påverkat av blodtransfusion.

**Tabell 3. Dosjusteringar vid icke-hematologiska biverkningar vid någon tidpunkt under behandlingen**

Icke-hematologisk biverkning	Dosjustering(ar)
VOD/SOS eller annan svår levertoxicitet	Sätt ut behandlingen permanent (se avsnitt 4.4).
Totalt bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ och ASAT/ALAT $> 2,5 \times \text{ULN}$	Gör behandlingsuppehåll tills totalt bilirubin återgått till $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ och ASAT/ALAT till $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ före varje dos såvida det inte beror på Gilberts sjukdom eller hemolys. Sätt ut behandlingen permanent om totalt bilirubin inte återgår till $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ eller ASAT/ALAT inte återgår till $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (se avsnitt 4.4).
Infusionsrelaterad reaktion	Avbryt infusionen och inled lämplig medicinsk behandling. Beroende på den infusionsrelaterade reaktionens svårighetsgrad ska utsättning av infusionen eller administrering av steroider och antihistaminer övervägas. Vid allvarliga eller livshotande infusionsreaktioner ska behandlingen sättas ut permanent (se avsnitt 4.4).
Icke-hematologisk (BESPONSA-relaterad) toxicitet av grad $\geq 2^a$	Avbryt behandlingen tills återhämtning skett till grad 1 eller den nivå som förelåg före varje dos.

Förkortningar: ALAT=alaninaminotferas; ASAT=aspartataminotferas; ULN=övre normalvärdet; VOD/SOS=venös ocklusiv sjukdom/sinusoidalt obstruktionssyndrom.

<sup>a</sup> Svårighetsgrad enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 3.0.

Tabell 4 innehåller riktlinjer för dosjusteringar, indelade efter varaktigheten för doseringsavbrott på grund av toxicitet.

**Tabell 4. Dosjusteringar indelade efter varaktigheten för doseringsavbrott på grund av toxicitet**

Varaktigheten för doseringsavbrott på grund av toxicitet	Dosjustering(ar)
< 7 dagar (inom en cykel)	Gör ett uppehåll innan nästa dos ges (alltid minst 6 dagar mellan doserna).
≥ 7 dagar	Hoppa över nästa dos i cykeln.
≥ 14 dagar	När tillräcklig återhämtning skett minskas den totala dosen med 25 % i efterföljande cykel. Om ytterligare dosjustering krävs ska antalet doser i de efterföljande cyklerna minskas till 2 per cykel. Om en 25-procentig minskning av den totala dosen följt av minskning till 2 doser per cykel inte kan tolereras ska behandlingen sättas ut permanent.
> 28 dagar	Överväg permanent utsättning av BESPONSA.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Ingen justering av startdosen krävs baserat på ålder (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen justering av startdosen krävs till patienter med nedsatt leverfunktion, definierat som totalt bilirubin  $\leq 1,5 \times$  övre normalvärdet (ULN) och aspartataminotferas (ASAT)/alaninaminotferas (ALAT)  $\leq 2,5 \times$  ULN (se avsnitt 5.2). Säkerhetsuppgifter om patienter med totalt bilirubin  $> 1,5 \times$  ULN och ASAT/ALAT  $> 2,5 \times$  ULN före administrering är begränsade. Avbryt behandlingen tills totalt bilirubin återgått till  $\leq 1,5 \times$  ULN och ASAT/ALAT till  $\leq 2,5 \times$  ULN före varje dos såvida det inte beror på Gilberts sjukdom eller hemolys. Sätt ut behandlingen permanent om totalt bilirubin inte återgår till  $\leq 1,5 \times$  ULN eller ASAT/ALAT inte återgår till  $\leq 2,5 \times$  ULN (se tabell 3 och avsnitt 4.4).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen justering av startdosen krävs till patienter med lindrigt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CL<sub>cr</sub>] 60–89 ml/min, 30–59 ml/min respektive 15–29 ml/min) (se avsnitt 5.2). Säkerhet och effekt för BESPONSA har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom.

##### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för BESPONSA hos pediatrika patienter < 1 år har inte fastställts.

#### Administreringssätt

BESPONSA är avsett för intravenös användning. Infusionen måste administreras under 1 timme. För att minska risken för QT-förlängning ska infusionstiden utökas till 1,5 timmar hos pediatrika patienter med en kroppsvikt på < 35 kg.

BESPONSA ska inte ges som en intravenös stöt- eller bolusdos.

BESPONSA måste beredas och spädas före administreringen. Anvisningar om beredning och spädnings av BESPONSA före administrering finns i avsnitt 6.6.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter som tidigare haft bekräftad allvarlig eller har pågående venös ocklusiv leversjukdom/sinusoidalt obstruktionssyndrom (VOD/SOS).
- Patienter med allvarlig pågående leversjukdom (t.ex. cirros, nodulär regenerativ hyperplasi eller aktiv hepatit).

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Levertoxicitet, inklusive VOD/SOS

Levertoxicitet, inkluderande allvarlig, livshotande och ibland dödlig VOD/SOS rapporterades hos patienter med recidiverande eller refraktär ALL som fick BESPONSA (se avsnitt 4.8). BESPONSA ökade signifikant risken för VOD/SOS mer än standardkemoterapi i denna patientpopulation. Risken var störst hos patienter som sedan genomgick HSCT.

I följande undergrupper var den rapporterade frekvensen VOD/SOS efter HSCT  $\geq 50\%$ :

- patienter som fick konditioneringsbehandling inför HSCT bestående av 2 alkylerande ämnen
- patienter  $\geq 65$  år
- patienter med serumbilirubin  $\geq$  ULN före HSCT.

Användning av HSCT-konditionerande behandlingar som innehåller två alkylerande ämnen ska undvikas. En nytta-riskbedömning ska noga övervägas innan BESPONSA administreras till en patient i det fall framtida användning av HSCT-konditionerande regimer innehållande två alkylerande ämnen sannolikt inte kan undvikas.

Hos patienter som har ett serumbilirubin på  $\geq$  ULN före HSCT, ska HSCT efter behandling med BESPONSA endast genomföras efter en noggrann nytta-riskbedömning. Om dessa patienter går vidare till HSCT ska tecken och symtom på VOD/SOS övervakas noggrant (se avsnitt 4.2).

Andra faktorer hos patienterna som verkar ha samband med ökad risk för VOD/SOS efter HSCT är tidigare HSCT, ålder  $\geq 55$  år, leversjukdom och/eller hepatit i anamnesen före behandling, sviktterapi i senare behandlingslinjer och fler behandlingscykler.

Värdera behandlingen noga innan BESPONSA administreras till patienter som tidigare genomgått HSCT. Inga patienter med recidiverande eller refraktär ALL som behandlades med BESPONSA i kliniska studier hade genomgått HSCT under de senaste 4 månaderna.

Patienter med leversjukdom i anamnesen ska utredas noga (t.ex. med ultraljud, test för virushepatit) före behandling med BESPONSA för att utesluta pågående allvarlig leversjukdom (se avsnitt 4.3).

När det gäller patienter som går vidare med HSCT är den rekommenderade behandlingstiden med inotuzumab ozogamicin 2 cykler på grund av risken för VOD/SOS. En tredje cykel kan övervägas för patienter som inte uppnår CR eller Cri och MRD-negativitet efter 2 cykler (se avsnitt 4.2).

Symtom och tecken på VOD/SOS ska noggrant övervakas hos alla patienter, i synnerhet efter HSCT. Symtomen kan vara förhöjt totalt bilirubin, hepatomegali (som kan orsaka smärta), snabb viktökning, samt ascites. Om enbart totalt bilirubin kontrolleras upptäcks eventuellt inte alla patienter med risk för VOD/SOS. Levervärden, inklusive ALAT, ASAT, totalt bilirubin och alkaliskt fosfat, ska alltid övervakas hos alla patienter före och efter varje dos BESPONSA. Om patienten har onormala levervärden och kliniska tecken och symtom på levertoxicitet ska patienten övervakas oftare. För patienter som ska genomgå HSCT ska leverprover tas oftare under den första månaden efter HSCT, därefter mindre ofta, i enlighet med gällande medicinsk praxis. Förhöjda levervärden kan innebära att behandlingen måste avbrytas, dosen minskas eller BESPONSA sätts ut permanent (se avsnitt 4.2).

Behandlingen ska sättas ut permanent om VOD/SOS utvecklas (se avsnitt 4.2). Om svår VOD/SOS utvecklas ska patienten behandlas i enlighet med gällande medicinsk praxis.

### Myelosuppression/cytopeni

Hos patienter som behandlades med inotuzumab ozogamicin har neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni, febril neutropeni, lymfopeni och pancytopeni rapporterats, i några fall livshotande (se avsnitt 4.8).

Hos patienter som behandlades med inotuzumab ozogamicin rapporterades komplikationer relaterade till neutropeni och trombocytopeni (inkluderande infektioner respektive blödningar) hos vissa patienter (se avsnitt 4.8).

Komplett blodstatus ska kontrolleras före varje dos BESPONSA och tecken och symtom på infektion under behandlingen och efter HSCT (se avsnitt 5.1), blödning och andra följder av myelosuppression ska övervakas vid behov under behandlingen. Profylaktiska antiinfektiva medel och övervakningstester används som lämpligt under och efter behandling.

Vid svår infektion, blödning och andra följder av myelosuppression, även svår neutropeni eller trombocytopeni, kan behandlingen behöva avbrytas eller sättas ut, eller dosen minskas (se avsnitt 4.2).

### Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats hos patienter som behandlas med inotuzumab ozogamicin (se avsnitt 4.8).

Premedicinering med kortikosteroid, antipyretikum och antihistamin rekommenderas före administreringen (se avsnitt 4.2).

Patienten ska noga övervakas under infusionen och i minst 1 timme efter infusionens slut avseende eventuella infusionsrelaterade reaktioner, vilket inkluderar symtom som hypotoni, blodvallningar och andningsproblem. Om en infusionsrelaterad reaktion uppkommer ska infusionen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Beroende på den infusionsrelaterade reaktionens svårighetsgrad ska utsättning av infusionen eller administrering av steroider och antihistaminer övervägas (se avsnitt 4.2). Vid allvarliga eller livshotande infusionsreaktioner ska behandlingen sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

### Tumörlyssyndrom (TLS)

Hos patienter som behandlas med inotuzumab ozogamicin har TLS, som kan vara livshotande eller dödligt, rapporterats (se avsnitt 4.8).

Premedicinering för att minska urinsyranivåerna samt hydrering rekommenderas före behandling till patienter med stor tumörbörda (se avsnitt 4.2).

Patienten ska övervakas avseende tecken och symtom på TLS och behandlas i enlighet med gällande medicinsk praxis.

### Förlängt QT-intervall

Hos patienter som behandlas med inotuzumab ozogamicin har förlängt QT-intervall rapporterats (se avsnitt 4.8 och 5.2).

BESPONSA ska administreras med försiktighet till patienter som tidigare haft, eller är predisponerade för, förlängt QT-intervall, patienter som tar läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5) och patienter med elektrolytrubbningar. EKG ska tas och elektrolyter mätas före behandlingsstarten och kontrolleras med jämna mellanrum under behandlingen (se avsnitt 4.8 och 5.2).

### Förhöjt amylas och lipas

Hos vuxna och pediatrika patienter som behandlas med inotuzumab ozogamicin har förhöjda amylas- och lipasvärden rapporterats (se avsnitt 4.8).

Patienten ska övervakas avseende ökning av amylas- och lipasvärden. Eventuell hepatobiliär sjukdom ska utredas och behandlas i enlighet med gällande medicinsk praxis.

### Immuniseringar

Säkerheten för immunisering med levande virala vacciner under eller efter behandling med BESPONSA har inte studerats. Vaccination med levande virala vacciner rekommenderas inte under minst 2 veckor före start av BESPONSA-behandlingen, under behandling och till återhämtning av B-lymfocyter efter den sista behandlingscykeln.

### Hjälpämnen

#### *Natriuminnehåll*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 mg inotuzumab ozogamicin, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel kan beredas ytterligare för administrering med lösningar som innehåller natrium (se avsnitt 4.2 och 6.6) och det ska beaktas i förhållande till den totala mängden natrium från alla källor som ges till patienten.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts (se avsnitt 5.2).

Baserat på *in vitro*-data är det inte sannolikt att samtidig administrering av inotuzumab ozogamicin och hämmare eller inducerare av de läkemedelsmetaboliserande enzymerna cytokrom P450 (CYP) och uridin-difosfat-glukuronosyltransferas (UGT) skulle påverka exponeringen för N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid. Det är inte heller sannolikt att inotuzumab ozogamicin och N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid skulle påverka exponeringen av substrat för CYP-enzym, eller att N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid skulle påverka exponeringen av substrat för UGT-enzym eller viktigare läkemedelstransportörer.

Hos patienter som behandlas med inotuzumab ozogamicin har förlängt QT-intervall rapporterats (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av inotuzumab ozogamicin och läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet eller inducerar torsades de pointes ska därför övervägas noga. QT-intervallet ska övervakas om sådana läkemedel ges i kombination (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor/preventivmedel till män och kvinnor

Fertila kvinnor ska undvika att bli gravida under tiden de behandlas med BESPONSA.

Kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen med BESPONSA och i minst 8 månader efter den sista dosen. Män som har en kvinnlig fertil partner ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen med BESPONSA och i minst 5 månader efter den sista dosen.

### Graviditet

Det finns inga data från användningen av inotuzumab ozogamicin hos gravida kvinnor. Baserat på prekliniska resultat kan inotuzumab ozogamicin orsaka embryofetala skador om det ges till en gravid kvinna. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

BESPONSA får inte användas under graviditet om inte den möjliga nyttan för modern överväger de möjliga riskerna för fostret. Gravida kvinnor, eller patienter som blir gravida medan de får inotuzumab ozogamicin, eller behandlade manliga patienter som är partner till gravida kvinnor, måste informeras om de möjliga riskerna för fostret.

### Amning

Det finns inga data om huruvida inotuzumab ozogamicin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk, dess effekter på barnet som ammas, eller dess effekter på mjölkproduktionen. Eftersom det finns en risk för biverkningar hos barn som ammas får kvinnor inte amma under behandling med BESPONSA och i minst 2 månader efter den sista dosen (se avsnitt 5.3).

### Fertilitet

Baserat på prekliniska resultat kan fertiliteten hos män och kvinnor försämrans av behandling med inotuzumab ozogamicin (se avsnitt 5.3). Det finns inga uppgifter vad gäller fertilitet hos patienter. Män och kvinnor måste söka rådgivning om fertilitetsbevarande åtgärder före behandlingen.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

BESPONSA har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna kan känna sig trötta under behandlingen med BESPONSA (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas därför vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen hos vuxna patienter

De vanligaste ( $\geq 20\%$ ) biverkningarna hos vuxna patienter var trombocytopeni (51 %), neutropeni (49 %), infektion (48 %), anemi (36 %), leukopeni (35 %), utmattning (35 %), blödning (33 %), feber (32 %), illamående (31 %), huvudvärk (28 %), febril neutropeni (26 %), förhöjda transaminaser (26 %), buksmärta (23 %), förhöjt gamma-glutamyltransferas (21 %) och hyperbilirubinemi (21 %).

Hos vuxna patienter som fick BESPONSA var de vanligaste ( $\geq 2\%$ ) allvarliga biverkningarna infektion (23 %), febril neutropeni (11 %), blödning (5 %), buksmärta (3 %), feber (3 %), VOD/SOS (2 %) och utmattning (2 %).

## Tabell över biverkningar

I tabell 5 redovisas de biverkningar som rapporterats hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktär ALL som behandlades med BESPONSA.

Biverkningarna presenteras indelade efter organsystem och frekvenskategorier enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 5. Biverkningar som rapporterats hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktär prekursor B-cells ALL som behandlats med BESPONSA**

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer	Infektion <sup>a</sup> (48 %) (omfattar sepsis och bakteriem) [17 %], svampinfektion [9 %], infektion i nedre luftvägarna [12 %], infektion i övre luftvägarna [12 %], bakterieinfektion [1 %], virusinfektion [7 %], gastrointestinal infektion [4 %], hudinfektion [4 %]	
Blodet och lymfsystemet	Febril neutropeni (26 %) Neutropeni (49 %) Trombocytopeni (51 %) Leukopeni (35 %) Lymfopeni (18 %) Anemi (36 %)	Pancytopeni <sup>b</sup> (2 %)
Immunsystemet		Överkänslighet (1 %)
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit (12 %)	Tumörlyssyndrom (2 %) Hyperurikemi (4 %)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk (28 %)	
Blodkärl	Blödning (33 %) <sup>c</sup> (omfattar blödning i centrala nervsystemet [1 %], blödning i övre magtarmkanalen [6 %], blödning i nedre magtarmkanalen [4 %], näsblödning [15 %])	
Magtarmkanalen	Buksmärtor (23 %) Kräkningar (15 %) Diarré (17 %) Illamående (31 %) Stomatit (13 %) Förstoppning (17 %)	Ascites (4 %) Uppsvälld buk (6 %)
Lever och gallvägar	Hyperbilirubinemi (21 %) Förhöjda transaminaser (26 %) Förhöjt GGT (21 %)	VOD/SOS (3 % [pre-HSCT] <sup>d</sup> )
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber (32 %) Utmattning (35 %) Frossa (11 %)	
Undersökningar och provtagningar	Förhöjt alkaliskt fosfat (13 %)	QT-förlängning enligt EKG (1 %) Förhöjt amylas (5 %) Förhöjt lipas (9 %)
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterad reaktion (10 %)	

Biverkningarna innefattade alla händelser, oavsett orsak, som inträffade under behandlingen med början under eller efter cykel 1 dag 1 inom 42 dagar efter den sista dosen BESPONSA men före start av en ny cancerbehandling (inklusive HSCT).

Rekommenderade termer har hämtats från Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.

Förkortningar: ALL=akut lymfatisk leukemi; VOD/SOS = venös ocklusiv leversjukdom/sinusoidalt obstruktionssyndrom; EKG=elektrokardiogram; GGT=gammaglutamyltransferas; HSCT=hematopoetisk stamcellstransplantation

- a Infektion omfattar även andra typer av infektioner (11 %). Obs! Patienterna kan ha > 1 typ av infektion.
- b Pancytopeni omfattar följande rekommenderade termer: Benmärgssvikt, febril benmärgsaplasi samt pancytopeni.
- c Blödning omfattar även andra typer av blödningar (17 %). Obs! Patienterna kan ha > 1 typ av blödning.
- d VOD/SOS omfattar även en patient med VOD som debuterade dag 56, utan HSCT. VOD/SOS rapporterades också hos 18 patienter efter påföljande HSCT.

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter

BESPONSA har utvärderats hos 53 pediatrika patienter  $\geq 1$  och  $< 18$  år med recidiverande eller refraktär CD22-positiv prekursor B-cells ALL i kohorterna i fas 1 och 2 i studie ITCC-059 (se avsnitt 5.1).

De vanligaste ( $> 30$  %) biverkningarna i den pediatrika studien (N = 53) var trombocytopeni (51 %), feber (49 %), anemi (45 %), kräkningar (45 %), neutropeni (40 %), infektion (38 %), blödning (36 %), leukopeni (32 %) och illamående (32 %).

De vanligaste ( $\geq 2$  %) allvarliga biverkningarna i den pediatrika studien var febril neutropeni (15 %), VOD (15 %) och infektion (13 %).

I kohort 3 i studie ITCC-059 i fas 2 hade 35 VHR första recidiv prekursor B-cells ALL patienter åtminstone 1 biverkning  $\geq$  grad 3. Den vanligaste icke-hematologiska biverkningen var feber (57 %). Det fanns 4 rapporterade fall av SOS hos 23 transplanterade patienter (17,4 %) (se avsnitt 5.1).

### Tabell över biverkningar

I tabell 6 visas biverkningarna som rapporterades för pediatrika patienter med recidiverande eller refraktär ALL som fick BESPONSA.

Biverkningarna presenteras indelade efter organsystem och frekvenskategorier enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 6. Biverkningar som rapporterats hos pediatrika patienter med recidiverande eller refraktär prekursor B-cells ALL som behandlats med BESPONSA**

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer	Infektion <sup>a**</sup> (38 %)	
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni (51 %) Anemi (45 %) Neutropeni <sup>b</sup> (40 %) Leukopeni <sup>c</sup> (32 %) Febril neutropeni (28 %) Lymfopeni <sup>d</sup> (13 %)	
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit (11 %) Tumörlyssyndrom (11 %)	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk <sup>e</sup> (21 %)	
Blodkärl	Blödning <sup>f**</sup> (36 %)	
Magtarmkanalen	Kräkningar (45 %) Illamående (32 %) Buksmärtor (25 %)	

	Förstoppning (19 %) Stomatit** (17 %) Diarré (11 %)	
Lever och gallvägar	Venös ocklusiv sjukdom <sup>g</sup> (15 %)	Hyperbilirubinemi <sup>h</sup> (9 %)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber (49 %) Utmattnings <sup>i**</sup> (17 %)	Frossa (7,5 %)
Undersökningar och provtagningar	Förhöjda transaminaser <sup>j</sup> (25 %) Förhöjt gammaglutamyltransferas (17 %)	QT-förlängning enligt EKG <sup>k</sup> (1,9 %)
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Infusionsrelaterad reaktion <sup>l</sup> (8 %)

Biverkningarna innefattade alla händelser, oavsett orsak, som inträffade under behandlingen med början under eller efter dag 1 av cykel 1 men inom 10 veckor efter den sista dosen BESPONSA eller en dag före dagen för start av ny cancerbehandling, beroende på vilket som inträffade inom 1 år efter den första dosen oavsett orsakssamband.

Rekommenderade termer har hämtats från Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 25.1.

\* Biverkningar från fas 1 och 2 monoterapi i tabellen

\*\* Enskild händelse

<sup>a</sup> Infektion omfattar alla rapporterade rekommenderade termer för organsystemet *Infektioner och infestationer*. Detta omfattar en rad olika bakterie-, virus- och svampinfektioner som påverkar flera organ och system, inklusive allvarliga fall som progredierar till sepsis.

<sup>b</sup> Neutropeni omfattar följande rekommenderade termer: neutropeni och minskat antal neutrofiler.

<sup>c</sup> Leukopeni omfattar följande rekommenderade termer: leukopeni, monocytopeni och minskat antal vita blodkroppar.

<sup>d</sup> Lymfopeni omfattar följande rekommenderade termer: lymfopeni och minskat lymfocytantal.

<sup>e</sup> Huvudvärk omfattar följande rekommenderade termer: huvudvärk, migrän och bihåle huvudvärk.

<sup>f</sup> Blödning omfattar alla rapporterade rekommenderade termer inom det snävare SMQ (Standardised MedDRA Queries) Blödning (exklusive laboratoriertermer), vilket omfattar en rad olika blödningar som påverkar flera organ och system.

<sup>g</sup> Venös ocklusiv sjukdom omfattar följande rekommenderade termer: venös ocklusiv sjukdom och venös ocklusiv leversjukdom.

<sup>h</sup> Hyperbilirubinemi omfattar följande rekommenderade termer: förhöjt bilirubin i blodet och hyperbilirubinemi.

<sup>i</sup> Utmattnings omfattar följande rekommenderade termer: asteni och utmattnings.

<sup>j</sup> Förhöjda transaminaser omfattar följande rekommenderade termer: förhöjt aspartataminotransferas och förhöjt alaninaminotransferas, hepatocellulär skada och hypertransaminasemi.

<sup>k</sup> Inga relevanta hjärtbiverkningar sågs för QT-intervall korrigerat för hjärtfrekvens med Fridericias formel (QTcF) gällande maximal ökning från baseline  $\geq 60$  ms och maximal QTcF absolut värde  $> 500$  ms under behandling.

<sup>l</sup> Infusionsrelaterad reaktion omfattar följande rekommenderade termer: infusionsrelaterad reaktion och överkänslighet.

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Levertoxicitet, inklusive VOD/SOS*

I den pivotala kliniska studien för vuxna (N = 164) rapporterades VOD/SOS hos 23 (14 %) patienter varav hos 5 (3 %) patienter under studiebehandlingen eller under uppföljningen, utan någon HSCT. Bland de 79 patienterna som fick fortsatt behandling med HSCT (av vilka 8 fick tillägg av sviktterapi efter behandlingen med BESPONSA innan man gick vidare med HSCT) rapporterades VOD/SOS hos 18 (23 %) patienter. I 5 av de 18 fall av VOD/SOS som inträffade efter HSCT avled patienten (se avsnitt 5.1).

VOD/SOS rapporterades i upp till 56 dagar efter den sista dosen inotuzumab ozogamicin, utan någon HSCT. Mediantiden från HSCT till VOD/SOS-debut var 15 dagar (intervall: 3–57 dagar). Av de 5 patienter som fick VOD/SOS under behandling med inotuzumab ozogamicin men sedan inte genomgick HSCT hade 2 patienter redan genomgått HSCT före BESPONSA-behandlingen.

Bland de patienter som gick vidare till HSCT efter BESPONSA-behandlingen rapporterades VOD/SOS hos 5/11 (46 %) av de patienter som fick HSCT både före och efter BESPONSA och hos 13/68 (19 %) av de patienter som endast fick HSCT efter BESPONSA-behandling.

Beträffande övriga riskfaktorer rapporterades VOD/SOS hos 6/11 (55 %) patienter som fick HSCT-konditionerande behandling innehållande två alkylerande ämnen och 9/53 (17 %) patienter som fick HSCT-konditionerande behandling innehållande ett alkylerande ämne, 7/17 (41 %) patienter som var  $\geq 55$  år och 11/62 (18 %) patienter som var  $< 55$  år, samt 7/12 (58 %) patienter med ett serumbilirubinvärde  $\geq$  ULN före HSCT och 11/67 (16 %) patienter med ett serumbilirubinvärde  $<$  ULN före HSCT.

I den pivotala studien för vuxna (N = 164) rapporterades hyperbilirubinemi och förhöjda transaminaser hos 35 (21 %) respektive 43 (26 %) patienter. Hyperbilirubinemi grad  $\geq 3$  och förhöjda transaminaser rapporterades hos 9 (6 %) respektive 11 (7 %) patienter. Mediantiden till debut av hyperbilirubinemi och förhöjda transaminaser var 73 dagar respektive 29 dagar.

I den pediatrika studien (N = 53) förekom VOD hos 8 (15 %) patienter som behandlades med endast BESPONSA. Bland de 26 pediatrika patienter som genomgick HSCT förekom VOD hos 5 (19 %) patienter.

Hos pediatrika patienter förekom avvikelser i levervärden med grad 3- eller 4-ökningar av ASAT, ALAT och bilirubin i blodet hos 11/53 (21 %), 11/53 (21 %) respektive 5/53 (9 %) av patienterna.

För den kliniska hanteringen av levertoxicitet, inklusive VOD/SOS, se avsnitt 4.4.

#### *Myelosuppression/cytopenier*

I den pivotala studien för vuxna (N = 164) rapporterades trombocytopeni och neutropeni hos 83 (51 %) respektive 81 (49 %) patienter. Trombocytopeni och neutropeni grad 3 rapporterades hos 23 (14 %) respektive 33 (20 %) patienter. Trombocytopeni och neutropeni grad 4 rapporterades hos 46 (28 %) respektive 45 (27 %) patienter. Febril neutropeni, som kan vara livshotande, rapporterades hos 43 (26 %) patienter.

I den pediatrika studien (N = 53) rapporterades anemi av grad 3 och febril neutropeni av grad 3 hos 20 (38 %) respektive 15 (28 %) patienter. Minskat trombocytantal (n = 27 [51 %]) av grad 4 rapporterades hos 22 (42 %) patienter. Minskat antal neutrofiler (n = 21 [40 %]) av grad 4 rapporterades hos 17 (32 %) patienter.

För den kliniska hanteringen av myelosuppression/cytopenier, se avsnitt 4.4.

#### *Infektioner*

I den pivotala studien för vuxna (N = 164) rapporterades infektioner, även allvarliga infektioner som i vissa fall var livshotande eller dödliga, hos 79 (48 %) patienter. Frekvenserna för specifika typer av infektioner var: sepsis och bakteriemi (17 %), infektion i nedre luftvägarna (12 %), infektion i övre luftvägarna (12 %), svampinfektion (9 %), virusinfektion (7 %), gastrointestinal infektion (4 %), hudinfektion (4 %) och bakterieinfektion (1 %). Infektioner med dödlig utgång, innefattande pneumoni, neutropen sepsis, sepsis, septisk chock samt Pseudomonas-sepsis, rapporterades hos 8 (5 %) patienter.

I den pediatrika studien (N = 53) fick 23 (43 %) patienter infektioner. Frekvenserna av de specifika infektionerna var: rinit av grad 1/2, sepsis av grad 3 och högre (n = 4 [8 %] vardera), infektion relaterad till en medicinteknisk produkt av grad 3/4 och hudinfektion av grad 1/3 (n = 3 [6 %] vardera).

För den kliniska hanteringen av infektioner, se avsnitt 4.4.

### *Blödningar*

I den pivotala kliniska studien för vuxna (N = 164) rapporterades blödningar, i de flesta fall lindriga, hos 54 (33 %) patienter. Frekvenserna för specifika typer av blödningar var: näsblödning (15 %), blödning i övre magtarmkanalen (6 %), blödning i nedre magtarmkanalen (4 %) och blödning i centrala nervsystemet (CNS) (1 %). Blödningar av grad 3/4 rapporterades hos 8/164 (5 %) patienter. En blödningshändelse av grad 5 (intraabdominell blödning) rapporterades.

I den pediatrika studien (N = 53) fick 22 (42 %) patienter blödning. Frekvenserna av specifika blödningar/hemorragiska händelser var: hematom 8 (15 %), munblödning 6 (11 %) och näsblod 6 (11 %).

För den kliniska hanteringen av blödningshändelser, se avsnitt 4.4.

### *Infusionsrelaterade reaktioner*

I den pivotala studien för vuxna (N = 164) rapporterades infusionsrelaterade reaktioner hos 17 (10 %) patienter. Alla händelser var av svårighetsgrad  $\leq 2$ . Infusionsrelaterade reaktioner inträffade vanligen i cykel 1 och kort efter att infusionen av inotuzumab ozogamicin avslutats. De gick tillbaka spontant eller efter medicinsk behandling.

I den pediatrika studien (N = 53) rapporterades infusionsrelaterade reaktioner hos 23 (43 %) patienter. Den vanligaste rapporterade reaktionen var feber (n = 17 [32 %]), varav alla fall var av grad 1 eller 2.

För den kliniska hanteringen av infusionsrelaterade reaktioner, se avsnitt 4.4.

### *Tumörlyssyndrom (TLS)*

I den pivotala studien för vuxna (N = 164) rapporterades TLS, som kan vara livshotande eller dödligt, hos 4/164 (2 %) patienter. TLS av grad 3/4 rapporterades hos 3 (2 %) patienter. TLS inträffade vanligen kort efter att infusionen av inotuzumab ozogamicin avslutats och gick tillbaka efter medicinsk behandling.

I den pediatrika studien (N = 53) fick 6 (11 %) patienter tumörlyssyndrom av grad 3.

För den kliniska hanteringen av TLS, se avsnitt 4.4.

### *Förlängt QT-intervall*

I den pivotala studien för vuxna (N = 164) uppmättes maximalt förlängt QTcF på  $\geq 30$  ms och  $\geq 60$  ms från baslinjen hos 30/162 (19 %) respektive 4/162 (3 %) patienter. En ökning i QTcF-intervall på  $> 450$  ms observerades hos 26/162 (16 %) patienter. En ökning i QTcF-intervall på  $> 500$  ms förekom inte hos någon patient. Förlängt QT-intervall av grad 2 rapporterades hos 2/164 (1 %) patienter. Inget förlängt QT-intervall av grad  $\geq 3$  eller torsades de pointes rapporterades.

I den pediatrika studien (N = 53) inträffade öknningar av QTcF på  $> 60$  ms från baslinjen hos 7/49 (14 %) patienter, och inga relevanta hjärtbiverkningar rapporterades. För 3/52 (6 %) av patienterna rapporterades QTcF-värden på  $> 500$  ms, utan några associerade rapporterade biverkningar. I monoterapikohorterna fick 1 (1,9 %) deltagare förlängt QT-intervall av grad 1 som gick tillbaka samma dag.

För periodisk övervakning med EKG och elektrolytnivåer, se avsnitt 4.4.

### *Förhöjt amylas och lipas*

I den pivotala studien för vuxna (N = 164) rapporterades förhöjt amylas och lipas hos 8 (5 %) respektive 15 (9 %) patienter. Förhöjda amylas- och lipasvärden till grad  $\geq 3$  rapporterades hos 3 (2 %) respektive 7 (4 %) patienter.

I den pediatrika studien (N = 53) rapporterades ökning av amylaser hos 1 (2 %) patient som grad 1.

För periodisk övervakning avseende förhöjda amylas- och lipasvärden, se avsnitt 4.4.

### Immunogenicitet

I kliniska studier av inotuzumab ozogamicin hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktär ALL testade 7/236 (3 %) av patienterna positivt för antikroppar mot inotuzumab ozogamicin (ADA, anti-drug antibody). Inga patienter testade positivt för neutraliserande ADA. Hos de patienter som testade positivt för ADA sågs ingen effekt på clearance av BESPONSA baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. Antalet patienter som testade positivt för ADA var för litet för att någon utvärdering av ADA:s påverkan på läkemedlets effekt och säkerhet skulle kunna utföras.

I den kliniska studien ITCC-059 av inotuzumab ozogamicin hos pediatrika patienter med recidiverande eller refraktär ALL (N = 51) var förekomsten av ADA mot inotuzumab ozogamicin 0 %.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

I kliniska studier av patienter med recidiverande eller refraktär ALL var de högsta singeldoser och multipla doser av inotuzumab ozogamicin som gavs 0,8 mg/m<sup>2</sup> respektive 1,8 mg/m<sup>2</sup>, per cykel, givet som 3 uppdelade doser dag 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>), och 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.2). Överdoser kan leda till biverkningar som stämmer överens med de reaktioner som observerats vid den rekommenderade terapeutiska dosen (se avsnitt 4.8).

Vid en överdos ska infusionen avbrytas tillfälligt och patienten övervakas avseende leverbiverkningar och hematologiska biverkningar (se avsnitt 4.2). Återinsättning av BESPONSA med lämplig terapeutisk dos ska övervägas när alla biverkningar har gått tillbaka.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunmodulerande medel, monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, CD22 (Differentieringskluster 22) hämmare. ATC-kod: L01FB01.

### Verkningsmekanism

Inotuzumab ozogamicin är ett ADC som är sammansatt av en monoklonal antikropp riktad mot CD22, som är kovalent bunden till N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid. Inotuzumab är ett

humaniserat immunglobulin av klass G subtyp4 (IgG4) som specifikt känner igen humant CD22. Den lilla molekylen, N-acetyl-gamma-kalicheamicin, är en cytotoxisk produkt.

N-acetyl-gamma-kalicheamicin är kovalent bunden till antikroppen via en syraklyvbar bindning. Icke-kliniska data tyder på att den cancerbekämpande verkan hos BESPONSA följer av bindningen av ADC till celler som uttrycker CD22, följt av internalisering av ADC-CD22-komplexet, och den intracellulära frisättningen av N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid via hydrolytisk klyvning av bindningen. Aktivering av N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid inducerar dubbelsträngsbrott i DNA, med efterföljande cellcykelarrest och apoptotisk celledöd.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Patienter med recidiverande eller refraktär ALL som tidigare har fått 1 eller 2 behandlingsregimer för ALL – Studie 1*

Säkerheten och effekten av BESPONSA hos patienter med recidiverande eller refraktär CD22-positiv ALL undersöktes i en öppen, internationell multicenterstudie i fas 3 (Studie 1). Patienterna randomiserades till att få BESPONSA (N=164 [164 fick behandling]) eller prövarens val av kemoterapi (N=162 [143 fick behandling]), närmare bestämt fludarabin plus cytarabin plus granulocytkolonistimulerande faktor (FLAG) (N=102 [93 fick behandling]), mitoxantron/cytarabin (MXN/Ara-C) (N=38 [33 fick behandling]), eller högdos-cytarabin (HIDAC) (N=22 [17 fick behandling]).

Lämpliga patienter var  $\geq 18$  år med Philadelphia-kromosomnegativ ( $\text{Ph}^-$ ) eller  $\text{Ph}^+$  recidiverande eller refraktär CD22-positiv prekursor B-cells ALL.

CD22-uttrycket bedömdes med flödescytometri på benmärgsaspirat. Hos patienter med otillräckligt benmärgsaspirat analyserades ett perifert blodprov. Alternativt analyserades CD22-uttrycket med immunhistokemisk metod hos patienter med otillräckligt benmärgsaspirat och otillräcklig mängd cirkulerande blaster.

Vissa lokala tester som användes i den kliniska studien var mindre känsliga än centrallaboratoriets test. Därför får endast validerade tester med bevisat hög känslighet användas.

Alla patienter måste ha  $\geq 5\%$  benmärgsblaster och tidigare ha fått en eller två behandlingsregimer med induktionskemoterapi för ALL. Patienter med  $\text{Ph}^+$  prekursor B-cells ALL måste ha haft behandlingssvikt på minst en andra eller tredje generationens TKI och standardkemoterapi. Tabell 1 (se avsnitt 4.2) visar den doseringsregim som användes för att behandla patienterna.

Co-primära effektmått var CR/CRi, bedömt av en blindad EAC (endpoint adjudication committee), och total överlevnad (OS). Sekundära effektmått var MRD-negativitet, remissionens varaktighet (DoR), HSCT-frekvens samt progressionsfri överlevnad (PFS).

Den primära analysen av CR/CRi och MRD-negativitet utfördes på de 218 först randomiserade patienterna och analysen av OS, PFS, DoR och HSCT-frekvens utfördes på samtliga 326 randomiserade patienter.

Bland de 326 randomiserade patienterna (ITT-population) hade 215 patienter (66 %) fått 1 tidigare behandling och 108 patienter (33 %) hade fått 2 tidigare behandlingar för ALL. Medianåldern var 47 år (intervall: 18-79 år), 206 patienter (63 %) hade en första remission med en varaktighet på  $< 12$  månader och 55 patienter (17 %) hade genomgått HSCT innan de fick BESPONSA eller prövarens val av kemoterapi. De 2 behandlingsgrupperna var generellt balanserade med hänsyn till baslinjedemografi och sjukdomskaraktäristika. Totalt 276 patienter (85 %) hade  $\text{Ph}^-$  ALL. Av de 49 patienter (15 %) som hade  $\text{Ph}^+$  ALL var det 4 patienter som inte fått TKI tidigare, 28 patienter som fått 1 TKI tidigare och 17 patienter som fått 2 TKI tidigare. Dasatinib var den TKI som flest patienter (42 patienter) fått tidigare, följt av imatinib (24 patienter).

Baslinjekaraktäristika var liknande för de första 218 patienterna som randomiserades.

Av de 326 patienterna (ITT-population) hade 253 patienter prover som var utvärderingsbara för CD22-testning på både lokala laboratorier och centrallaboratoriet. Enligt de centrala och lokala laboratorietesterna hade 231/253 patienter (91,3 %) respektive 130/253 patienter (51,4 %)  $\geq 70$  % CD22-positiva leukemiblastar vid baslinjen.

I tabell 7 visas effektsresultaten i denna studie.

**Tabell 7. Studie 1: Effektsresultat hos patienter  $\geq 18$  år med recidiverande eller refraktär prekursor B-cells ALL som tidigare fått 1 eller 2 behandlingar för ALL**

	<b>BESPONSA (N = 109)</b>	<b>HIDAC, FLAG, eller MXN/Ara-C (N = 109)</b>
CR <sup>a</sup> /CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95 % CI]	88 (80,7 %) [72,1 %-87,7 %]	32 (29,4 %) [21,0 %-38,8 %]
2-sidigt p-värde < 0,0001		
CR <sup>a</sup> ; n (%) [95 % CI]	39 (35,8 %) [26,8 %-45,5 %]	19 (17,4 %) [10,8 %-25,9 %]
2-sidigt p-värde = 0,0022		
CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95 % CI]	49 (45,0 %) [35,4 %-54,8 %]	13 (11,9 %) [6,5 %-19,5 %]
2-sidigt p-värde < 0,0001		
MRD-negativitet <sup>c</sup> för patienter som uppnådde CR/CRi; frekvens <sup>d</sup> (%) [95 % CI]	69/88 (78,4 %) [68,4 %-86,5 %]	9/32 (28,1 %) [13,7 %-46,7 %]
2-sidigt p-värde < 0,0001		
	<b>BESPONSA (N = 164)</b>	<b>HIDAC, FLAG eller MXN/Ara-C (N=162)</b>
Median OS, månader [95 % CI]	7,7 [6,0 till 9,2]	6,2 [4,7 till 8,3]
Riskkvot [95 % CI] = 0,751 [0,588-0,959] 2-sidigt p-värde = 0,0210		
Median PFS <sup>e, f</sup> ; månader [95 % CI]	5,0 [3,9-5,8]	1,7 [1,4-2,1]
Riskkvot [95 % CI] = 0,450 [0,348-0,581] 2-sidigt p-värde < 0,0001		
Median DoR <sup>g</sup> ; månader [95 % CI]	3,7 [2,8 till 4,6]	0,0 [-,-]
Riskkvot [95 % CI] = 0,471 [0,366-0,606] 2-sidigt p-värde < 0,0001		

Förkortningar: ALL= akut lymfatisk leukemi; ANC=absolut neutrofilital; Ara-C=cytarabin; CI=konfidensintervall; CR=komplett remission; CRi=komplett remission med ofullständig hematologisk återhämtning; DoR = remissionens varaktighet; EAC=Endpoint Adjudication Committee; FLAG=fludarabin + cytarabin + granulocytokolonistimulerande faktor; HIDAC=högdos-cytarabin; HSCT=hematopoetisk stamcellstransplantation; ITT=intent-to-treat; MRD=minimal residual disease; MXN=mitoxantron; N/n=antal patienter; OS=total överlevnad; PFS=progressionsfri överlevnad.

<sup>a</sup> CR enligt EAC definierades som < 5 % blaster i benmärgen och frånvaro av leukemiska blaster i perifert blod, fullständig återhämtning av perifera blodkroppar (trombocyter  $\geq 100 \times 10^9/l$  och ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) samt utläkning av eventuell extramedullär sjukdom.

<sup>b</sup> CRi enligt EAC definierades som < 5 % blaster i benmärgen och frånvaro av leukemiska blaster i perifert blod, partiell återhämtning av perifera blodkroppar (trombocyter <  $100 \times 10^9/l$  och/eller ANC <  $1 \times 10^9/l$ ) samt utläkning av eventuell extramedullär.

<sup>c</sup> MRD-negativitet definierades genom flödescytometri som leukemiska celler utgörande <  $1 \times 10^{-4}$  (< 0,01 %) av kärnfärdade celler i benmärgen.

<sup>d</sup> Frekvensen definierades som antalet patienter som uppnådde MRD-negativitet delat med totalt antal patienter som uppnådde CR/CRi per EAC.

<sup>e</sup> PFS definierades som tiden från randomiseringsdatum till första datum för följande händelser: död, progredierande sjukdom (inkluderar objektiv progression, återfall efter CR/CRi, behandlingsutsättning på grund av allmänt försämrat hälsotillstånd) och start av ny induktionsterapi eller HSCT efter behandling utan uppnådd CR/CRi.

- <sup>f</sup> Enligt standarddefinitionen av PFS, definierad som tiden från randomiseringsdatum till första datum för följande händelser: död, progredierande sjukdom (inkluderar objektiv progression och återfall efter CR/CRi) var HR 0,568 (2-sidigt p-värde=0,0002) och median-PFS var 5,6 månader respektive 3,7 månader i BESPONSА-armen och armen som fick prövarens val av kemoterapi.
- <sup>g</sup> Remissionens varaktighet definierades som tiden sedan första respons med CR<sup>a</sup> eller CRi<sup>b</sup> enligt prövarens bedömning, fram till datum för PFS-händelse eller censurering av data om ingen PFS-händelse dokumenterades. Analysen baserades på ITT-populationen där patienter utan remission fick varaktigheten noll och bedömdes som en händelse.

Bland de första 218 randomiserade patienterna uppnådde 64/88 (73 %) respektive 21/88 (24 %) av de patienter som svarade på behandling enligt EAC en CR/CRi i cykel 1 respektive 2 i BESPONSА-armen. Inga fler patienter uppnådde CR/CRi efter cykel 3 i BESPONSА-armen.

Negativa resultat avseende CR/CRi och MRD för de första 218 randomiserade patienterna stämde överens med resultaten för samtliga 326 patienter.

Bland alla 326 randomiserade patienter var sannolikheten för överlevnad efter 24 månader 22,8 % i BESPONSА-armen och 10 % i armen som fick kemoterapi enligt prövarens val.

Totalt 79/164 patienter (48,2 %) i BESPONSА-armen och 36/162 patienter (22,2 %) i armen som fick prövarens val av kemoterapi fick även uppföljande HSCT. Dessa inkluderade 70 patienter i BESPONSА-armen respektive 18 patienter i armen med prövarens val av kemoterapi som gick direkt vidare till HSCT. Hos patienterna som gick direkt vidare till HSCT var mediantiden 4,8 veckor (intervall: 1–19 veckor) mellan den sista dosen inotuzumab ozogamicin och HSCT. OS-förbättringen för BESPONSА jämfört med prövarens val av kemoterapi-armen observerades hos patienter som genomgick HSCT. Trots att frekvensen av tidiga dödsfall efter HSCT (vid dag 100) var högre i BESPONSА-armen fanns belägg för en fördel för BESPONSА vad gäller långtidsöverlevnad. Hos patienterna som genomgick uppföljande HSCT var median-OS 11,9 månader (95 % CI: 9,2; 20,6) för BESPONSА jämfört med 19,8 månader (95 % CI: 14,6; 26,7) för prövarens val av kemoterapi. Vid månad 24 var sannolikheten för överlevnad 38,0 % (95 % CI: 27,4; 48,5) jämfört med 35,5 % (95 % CI: 20,1; 51,3) för BESPONSА respektive prövarens val av kemoterapi. Vid månad 24 var dessutom sannolikheten för överlevnad 38,0 % (95 % CI: 27,4; 48,5) för patienter som genomgick en uppföljande HSCT jämfört med 8,0 % (95 % CI: 3,3; 15,3) för patienter som inte genomgick en uppföljande HSCT i BESPONSА-armen.

BESPONSА förbättrade OS jämfört med prövarens val av kemoterapi för alla stratifieringsfaktorer, inklusive varaktighet för första remission  $\geq 12$  månader, status för första svikterterapi och ålder vid randomisering  $< 55$  år. Det fanns också en trend för bättre OS med BESPONSА för patienter med andra prognosfaktorer (Ph<sup>-</sup>, ingen tidigare HSCT,  $\geq 90$  % CD22-positiva leukemiska blaster vid baslinjen, inga perifera blaster vid baslinjen samt hemoglobin vid baslinjen på  $\geq 10$  g/dl, baserat på explorativa analyser). Patienter med rearrangemang i MLL-genen (mixed lineage leukaemia), bland annat t(4;11), som generellt har lägre CD22-uttryck före behandlingen, fick sämre resultat för OS efter behandling med BESPONSА eller prövarens val av kemoterapi.

När det gäller patientrapporterade resultat var funktions- och symtampoäng bättre för BESPONSА än för prövarens val av kemoterapi. Patientrapporterade resultat uppmätta med hjälp av frågeformuläret European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30) var signifikant högre för BESPONSА i beräknade genomsnittliga poäng efter baslinjen (BESPONSА respektive prövarens val av kemoterapi) för rollfunktion (64,7 respektive 53,4; låg förbättringsgrad), fysisk funktion (75,0 respektive 68,1; låg förbättringsgrad), social funktion (68,1 respektive 59,8; medium förbättringsgrad) samt aptitlöshet (17,6 respektive 26,3; låg förbättringsgrad) jämfört med prövarens val av kemoterapi. Det fanns en trend till förmån för BESPONSА, låg förbättringsgrad för beräknade genomsnittspoäng efter baslinjen (för BESPONSА respektive prövarens val) för globalt hälsostatus/livskvalitet (QoL) (62,1 respektive 57,8), kognitiv funktionsförmåga (85,3 respektive 82,5), dyspné (14,7 respektive 19,4), diarré (5,9 respektive 8,9), trötthet (35,0 respektive 39,4). Det fanns en trend till förmån för BESPONSА för beräknade genomsnittspoäng efter baslinjen från EuroQoL 5 Dimension (EQ-5D) frågeformuläret (BESPONSА

respektive prövarens val av kemoterapi) för EQ-5D-indexet (0,80 respektive 0,76; minimalt betydelsefull skillnad för cancer = 0,06).

*Patienter med recidiverande eller refraktär ALL som tidigare har fått 2 eller fler behandlingsregimer för ALL – Studie 2*

Säkerheten och effekten av BESPONSA undersöktes i en öppen, enarmad multicenterstudie i fas 1/2 (Studie 2). Lämpliga patienter var  $\geq 18$  år med recidiverande eller refraktär prekursor B-cells ALL.

Av de 93 patienter som screenades tilldelades 72 patienter studieläkemedlet och fick behandling med BESPONSA. Medianåldern var 45 år (intervall: 20–79 år) och 76,4 % hade sviktstatus  $\geq 2$ ; 31,9 % hade tidigare fått HSCT och 22,2 % var Ph+. De vanligaste orsakerna till utsättning av behandlingen var: sjukdomsprogression/återfall (30 [41,7 %]), resistent sjukdom (4 [5,6 %]); HSCT (18 [25,0 %]) och biverkningar (13 [18,1 %]).

I fas 1-delen av studien fick 37 patienter BESPONSA i en total dos på 1,2 mg/m<sup>2</sup> (N = 3) 1,6 mg/m<sup>2</sup> (N = 12) eller 1,8 mg/m<sup>2</sup> (N = 22). Rekommenderad BESPONSA-dos bestämdes till 1,8 mg/m<sup>2</sup>/cykel administrerat i doserna 0,8 mg/m<sup>2</sup> dag 1 och 0,5 mg/m<sup>2</sup> dag 8 och 15 i en 28-dagarscykel, med dosminskning vid uppnådd CR/CRi.

I fas 2-delen av studien var patienterna tvungna att ha fått minst 2 tidigare behandlingar för ALL och patienter med Ph+ B-cells ALL måste ha haft uteblivet behandlingssvar på minst 1 TKI. Av de 9 patienterna med Ph+ B-cells ALL var det 1 patient som hade fått 1 tidigare TKI och 1 patient som inte hade fått någon tidigare TKI.

Tabell 8 visar effektresultaten i denna studie.

**Tabell 8. Studie 2: Effekresultat hos patienter  $\geq 18$  år med recidiverande eller refraktär prekursor B-cells ALL som fått 2 eller fler tidigare behandlingar för ALL**

	<b>BESPONSA (N=35)</b>
CR <sup>a</sup> /CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95 % CI]	24 (68,6 %) [50,7 %-83,2 %]
CR <sup>a</sup> ; n (%) [95 % CI]	10 (28,6 %) [14,6 %-46,3 %]
CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95 % CI]	14 (40,0 %) [23,9 %-57,9 %]
Median-DoR <sup>f</sup> ; månader [95 % CI]	2,2 [1,0–3,8]
MRD negativitet <sup>c</sup> för patienter som uppnått CR/CRi; frekvens <sup>d</sup> (%) [95 % CI]	18/24 (75 %) [53,3 %-90,2 %]
Median-PFS <sup>e</sup> ; månader [95 % CI]	3,7 [2,6–4,7]
Median-OS; månader [95 % CI]	6,4 [4,5-7,9]

Förkortningar: ALL= akut lymfatisk leukemi; ANC=absolut neutrofilantal; CI=konfidensintervall; CR=komplett remission; CRi=komplett remission med ofullständig hematologisk återhämtning; DoR = remissionens varaktighet; HSCT=hematopoetisk stamcellstransplantation; MRD=minimal residual disease; N/n=antal patienter; OS=total överlevnad; PFS=progressionsfri överlevnad.

<sup>a, b, c, d, e, f</sup> Definition finns i tabell 7 (med undantag för att CR/CRi inte angavs per EAC för studie 2)

I fas 2-delen av studien fick 8/35 patienter (22,9 %) uppföljande HSCT.

Pediatrik population

Studie ITCC-059 har utförts i enlighet med överenskommen Paediatric Investigation Plan (PIP) (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

En enarmad, öppen multicenterstudie i fas 1/2 utfördes på 53 pediatrika patienter  $\geq 1$  och  $< 18$  år med recidiverande eller refraktär CD22-positiv prekursor B-cells ALL. Syftet var att identifiera en rekommenderad fas 2-dos (fas 1), samt att ytterligare utvärdera effekten, säkerheten och toleransen för den valda dosen BESPONSA som monoterapiläkemedel (fas 2). Studien utvärderade också farmakokinetiken och farmakodynamiken för BESPONSA som monoterapi (se avsnitt 5.2). Av de 53 patienter som rekryterades och behandlades i kohorterna i fas 1 och 2 var 67,9 % män. Medianåldern var 9 år (intervall: 1–17 år) och mediankroppsytan (BSA) var 1,18 m<sup>2</sup> (intervall: 1-2 m<sup>2</sup>). Av totalt 26 (49,1 %) patienter med åtminstone en tidigare HSCT var 12 (48 %) i stratum 1A och 14 (50 %) i fas 2.

I fas 1-kohorten (N = 25) undersöktes två olika dosnivåer (en startdos på 1,4 mg/m<sup>2</sup> per cykel och en startdos på 1,8 mg/m<sup>2</sup> per cykel). I fas 2-kohorten (N = 28) behandlades patienterna med startdosen 1,8 mg/m<sup>2</sup> per cykel (0,8 mg/m<sup>2</sup> dag 1, 0,5 mg/m<sup>2</sup> dag 8 och 15), följt av en dosminskning till 1,5 mg/m<sup>2</sup> per cykel för patienter i remission. I båda kohorterna fick patienterna 2 behandlingscykler i median (intervall: 1 till 4 cykler). I fas 1-kohorten var medianåldern 11 år (intervall: 1–16 år) och 52 % av patienterna hade ett andra eller fler återfall av prekursor B-cells ALL. I fas 2-kohorten var medianåldern 7,5 år (intervall: 1–17 år) och 57 % av patienterna hade ett andra eller fler återfall av prekursor B-cells ALL.

Effekten utvärderades på grundval av den objektiva svarsfrekvensen (ORR), definierad som frekvensen av patienter med CR+CRi+CRp i fas 2-kohorten. Det primära målet uppnåddes, vilket visade att frekvensen av CR/CRi/CRp var signifikant högre än nollhypotesfrekvensen på 30 % med ett ensidigt p-värde  $< 0,0019$ . Av de 28 patienter i den utvärderbara analysuppsättningen för respons (CR: 18, CRp: 1, CRi: 3) uppnådde 22 patienter ett objektiva svar (CR/CRi/CRp), med en uppskattad ORR på 78,6 % (95 % KI: 59,0–91,7). Arton (64,3 %) patienter genomgick HSCT efter behandling med inotuzumabozogamicin. Tabell 9 visar ytterligare effektresultat för de 28 patienter som behandlades med BESPONSA som monoterapi.

**Tabell 9. Effektresultat för patienter i åldern  $\geq 1$  och  $< 18$  år med recidiverande eller refraktär prekursor B-cells ALL**

	<b>BESPONSA (N = 28)</b>
ORR; n (%) [95 % KI]	22 (78,6) [59,0; 91,7]
CR <sup>a</sup> ; n (%)	18 (64,3 %)
CRi <sup>b</sup> ; n (%)	3 (10,7 %)
CRp <sup>c</sup> ; n (%)	1 (3,6 %)
MRD-negativitet för patienter som uppnådde CR/CRi/CRp; n (%) [95 % KI] baserat på flödescytometri	22/22 [100 % (95 % KI: 84,6; 100,0)]
MRD-negativitet för patienter som uppnådde CR/CRi/CRp; n (%) [95 % KI] baserat på RQ-PCR	19/22 [86,4 % (65,1; 97,1)]
Median-DoR <sup>d</sup> ; månader [95 % KI]	7,6 (3,3; NE)
Median-DoCR <sup>e</sup> ; månader [95 % KI]	10,7 (3,0; NE)

Förkortningar: KI = konfidensintervall, CR = fullständig remission, CRi = fullständig remission med ofullständig hematologisk återhämtning, CRp = fullständig remission med ofullständig trombocytåterhämtning, DoCR = duration av fullständig remission, DoR = duration av remission, MRD = minimal kvarvarande sjukdom, N/n = antal patienter.

<sup>a</sup> CR definierades som inga tecken på cirkulerande blaster eller extramedullär sjukdom, med  $< 5$  % benmärgsblaster och återhämtning av blodstatus i perifert blod (trombocyter  $> 50\ 000/\mu\text{l}$  och ANC  $> 500/\mu\text{l}$ ).

<sup>b</sup> CRi definierades som inga tecken på cirkulerande blaster eller extramedullär sjukdom, benmärg med  $< 5$  % blaster (M1-benmärg) och ANC  $\leq 500/\mu\text{l}$  eller trombocyter  $\leq 50\ 000/\mu\text{l}$ .

- <sup>c</sup> CRp definierades som inga tecken på cirkulerande blaster eller extramedullär sjukdom, benmärg med < 5 % blaster (M1-benmärg) och ANC > 500/μl men trombocyter ≤ 50 000/μl.
- <sup>d</sup> Svardsduration definierades som tiden mellan uppnådd respons (CR, CRi eller CRp) efter påbörjad studiebehandling och dokumenterat återfall eller dödsfall.
- <sup>e</sup> Duration av fullständigt svar definierades som tiden mellan uppnått fullständigt svar efter påbörjad studiebehandling och dokumenterat återfall eller dödsfall.

I kohort 3 i studie ITCC-059 rekryterades 37 VHR första recidiv prekursor B-cells ALL patienter, där VHR definierades som patienter som har genetiska högriskfaktorer (KTM2A::AFF1, TCF3::PBX1, TCF3::HLF, låg hypodiploidi, TP53) och/eller recidiv väldigt tidigt (inom 18 månader efter initial diagnos). Patienter behandlades med inotuzumab ozogamicin med en initial dos på 1,8 mg/m<sup>2</sup> i cykel 1. En median på 3 doser/patient administrerades (intervall: 2-9). Patienter som fick transplantationer exkluderades från kohort 3. Av de 37 patienter som rekryterades och behandlades var 59,5 % män. Medianåldern var 11 år (intervall: 1-17 år).

Remissionsfrekvensen efter första behandlingsomgången hos VHR första recidiv ALL var ORR 68 % (25/37; 95 % KI: 50,2-82,0). MRD-negativitet (definierad som antingen MRD-nivå < 1x10<sup>-4</sup> enligt kvantitativ realtids-PCR (PCR-MRD) eller ett flödescytometriresultat < 0,01 % när PCR-MRD var negativt men det kvantitativa spannet (QR) var över 10<sup>-4</sup>) som bästa svar uppnåddes hos 49 % (18/37; 95 % KI: 31,9-65,6) av patienterna, och hos 72 % (18/25; 95 % KI: 50,6-87,9) av svarande patienter. 17 patienter uppnådde CR, 7 CRi och 1 CRp.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för BESPONSA för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för monoterapi hos pediatrika patienter som är 1 år eller äldre med CD22 positiv prekursor B-cells ALL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos patienter med recidiverande eller refraktär ALL som behandlades med inotuzumab ozogamicin med den rekommenderade startdosen 1,8 mg/m<sup>2</sup>/cykel (se avsnitt 4.2), uppnåddes steady-state för exponeringen i cykel 4. Genomsnittlig (SD) maximal serumkoncentration (C<sub>max</sub>) för inotuzumab ozogamicin var 308 ng/ml (362). Genomsnittlig (SD) simulerad total area under koncentration-tid-kurvan (AUC) per cykel vid steady state var 100 mikrogram•h/ml (32,9).

### Distribution

*In vitro* är bindningen av N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid till humana plasmaproteiner cirka 97 %. *In vitro* är N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid ett substrat för P-glykoprotein (P-gp). Hos människa var den totala distributionsvolymen för inotuzumab ozogamicin cirka 12 l.

### Metabolism

*In vitro* metaboliserades N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid främst genom icke-enzymatisk reduktion. Hos människa låg N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid-nivåerna oftast under mätgränsen (50 pg/ml), men sporadiskt mätbara nivåer av okonjugerat kalicheamicin på upp till 276 pg/ml uppträdde hos vissa patienter.

### Eliminering

Farmakokinetiken för inotuzumab ozogamicin kunde väl beskrivas med en två-kompartmentsmodell med linjära och tidsberoende clearance-komponenter. Hos 234 patienter med recidiverande eller refraktär ALL var clearance för inotuzumab ozogamicin vid steady state 0,0333 l/timme, och terminal halveringstid (t<sub>1/2</sub>) i slutet av cykel 4 var cirka 12,3 dagar. Efter administrering av flera doser observerades en 5,3-faldig ackumulering av inotuzumab ozogamicin mellan cykel 1 och 4.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 765 patienter fann man att kroppsytan hade en signifikant inverkan på dispositionen av inotuzumab ozogamicin. Inotuzumab ozogamicin-dosen baseras på kroppsytan (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken för specifika grupper av forskningspersoner eller patienter

#### Ålder, ras och kön

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys hade inte ålder, ras eller kön någon signifikant inverkan på dispositionen av inotuzumab ozogamicin.

#### Nedsatt leverfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier av inotuzumab ozogamicin har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 765 patienter var clearance av inotuzumab ozogamicin hos patienter med nedsatt leverfunktion, definierat enligt National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG), kategori B1 (totalt bilirubin  $\leq$  ULN och ASAT  $>$  ULN; N = 133) eller B2 (totalt bilirubin  $>$  1,0–1,5  $\times$  ULN och ASAT oavsett nivå; N = 17) densamma som hos patienter med normal leverfunktion (totalt bilirubin/ASAT  $\leq$  ULN; N = 611) (se avsnitt 4.2). Hos tre patienter med nedsatt leverfunktion, definierat enligt NCI ODWG kategori C (totalt bilirubin  $>$  1,5–3  $\times$  ULN och ASAT oavsett nivå) och en patient med nedsatt leverfunktion definierat enligt NCI ODWG kategori D (totalt bilirubin  $>$  3  $\times$  ULN och ASAT oavsett nivå), verkade clearance av inotuzumab ozogamicin inte vara reducerad.

#### Nedsatt njurfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier av inotuzumab ozogamicin har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 765 patienter var clearance av inotuzumab ozogamicin hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ( $CL_{cr}$  60–89 ml/min; N = 237), måttligt nedsatt njurfunktion ( $CL_{cr}$  30–59 ml/min; N = 122) eller gravt nedsatt njurfunktion ( $CL_{cr}$  15–29 ml/min; N = 4) densamma som hos patienter med normal njurfunktion ( $CL_{cr} \geq$  90 ml/min; N = 402) (se avsnitt 4.2). Inotuzumab ozogamicin har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom (se avsnitt 4.2).

#### Pediatrik population

Vid den rekommenderade dosen var exponeringen hos pediatrika patienter med ALL (i åldern  $\geq$  1 och  $<$  18 år) generellt jämförbar med exponeringen hos vuxna patienter med ALL. Hos pediatrika patienter som väger mindre än 35 kg förväntas dock ett förhöjt  $C_{max}$  vilket mildras genom en utökad infusionstid.

#### Hjärtats elektrofysiologi

En populationsfarmakokinetisk/-farmakodynamisk utvärdering tydde på en korrelation mellan förhöjda koncentrationer av inotuzumabozogamicin i serum och förlängt QTc-intervall hos ALL och icke-Hodgkins lymfom (NHL) patienter. Medianen (övre gränsen av 95 % CI) för förändring i QTcF vid en supratherapeutisk  $C_{max}$ -koncentration var 3,87 ms (7,54 ms).

I en randomiserad klinisk studie på patienter med recidiverande eller refraktär ALL (Studie 1) uppmättes maximala ökning av QTcF-intervall på  $\geq$  30 ms och  $\geq$  60 ms från baslinjen hos 30/162 (19 %) respektive 4/162 (3 %) patienter i inotuzumab ozogamicin-armen jämfört med 18/124 (15 %) respektive 3/124 (2 %) patienter i armen som fick kemoterapi enligt prövarens val. Ökningar av QTcF-intervall på  $>$  450 ms och  $>$  500 ms sågs hos 26/162 (16 %) respektive inga patienter i inotuzumab

ozogamicin-armen jämfört med 12/124 (10 %) respektive 1/124 (1 %) patienter i armen som fick kemoterapi enligt prövarens val (se avsnitt 4.8).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Toxicitet vid upprepad dosering

Hos djur var de primära målorganen lever, benmärg och lymfatiska organ med associerade hematologiska förändringar, njurar samt nervsystem. Andra observerade förändringar förekom i hanliga och honliga könsorgan (se nedan) och preneoplastiska och neoplastiska leverlesioner (se nedan). De flesta effekterna var reversibla eller delvis reversibla, undantaget effekterna på lever och nervsystem. Betydelsen för människa av dessa irreversibla förändringar hos djur är oklar.

#### Gentoxicitet

Inotuzumab ozogamicin var klastogent *in vivo* i benmärgen hos hanmöss. Detta står i överensstämmelse med den kända induktionen av DNA-brott av kalicheamicin. N-acetyl-gamma-kalicheamicindimetylhydrazid (den cytotoxiska substansen som frisätts från inotuzumab ozogamicin) var mutagen i en analys *in vitro* av bakteriell omvänd mutation (Ames).

#### Karcinogenicitet

Inga formella karcinogenicitetsstudier har utförts med inotuzumab ozogamicin. I toxicitetsstudier utvecklade råttor hyperplasi av ovalceller, foci av förändrade hepatocyter och hepatocellulära adenom i levern vid en exponering på cirka 0,3 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC. Hos en apa upptäcktes hepatocellulära förändringar vid en exponering på cirka 3,1 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC i slutet av den 26 veckor långa doseringsperioden. Betydelsen för människa av dessa förändringar hos djur är oklar.

#### Reproduktionstoxicitet

Administrering av inotuzumab ozogamicin till honråttor med den för moderdjur toxiska dosen (cirka 2,3 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC), före parning och under den första gestationsveckan, resulterade i embryofetal toxicitet med ökat antal resorptioner och färre livsdugliga embryon. Den för moderdjur toxiska dosen (cirka 2,3 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC) ledde även till hämmad fostertillväxt, lägre fostervikt och försenad benbildning. Något hämmad fostertillväxt hos råttor inträffade även vid doser på cirka 0,4 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC (se avsnitt 4.6).

Inotuzumab ozogamicin bedöms kunna försämra reproduktionsfunktion och fertilitet hos män och kvinnor baserat på icke-kliniska fynd (se avsnitt 4.6). Vid toxicitetsstudier med upprepad dosering hos råttor och apa fann man effekter på hondjurens reproduktionsorgan i form av atrofi av ovarier, uterus, vagina och bröstkörtlar. Nivån för ingen observerad negativ effekt (NOAEL) på hondjurens reproduktionsorgan hos råttor och apa var ungefär 2,2 respektive 3,1 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC. Vid toxicitetsstudier med upprepad dosering hos råttor fann man effekter på handjurens reproduktionsorgan i form av testikeldegeneration associerad med hypospermi, samt atrofi av prostata och sädesblåsor. NOAEL fastställdes inte för effekterna på handjurs reproduktionsorgan, vilka observerades vid cirka 0,3 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros  
Polysorbat 80

Natriumklorid  
Trometamin

## 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

### Oöppnad injektionsflaska

5 år.

### Lösning efter beredning

BESPONSA innehåller inte några bakteriostatiska konserveringsmedel. Den färdigberedda lösningen måste användas omedelbart. Om den färdigberedda lösningen inte kan användas omedelbart kan den förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i högst 4 timmar. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

### Utspädd lösning

Den utspädda lösningen måste användas omedelbart eller förvaras i rumstemperatur (20 °C–25 °C) eller i kylskåp (2 °C–8 °C). Längsta tid från beredning till avslutad administrering är 8 timmar, varav högst 4 timmar mellan beredning och spädning. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad injektionsflaska av typ I-glas med propp av klorbutylgummi samt krympförsegling med snäpplock, innehållande 1 mg pulver.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Anvisningar för beredning, spädning och administrering

Använd lämplig aseptisk teknik vid beredning och spädning. Inotuzumab ozogamicin (som har en densitet på 1,02 g/ml vid 20 °C) är ljuskänsligt och ska skyddas från ultraviolett ljus under beredning, spädning och administrering.

Längsta tid från beredning till avslutad administrering är 8 timmar, varav högst 4 timmar mellan beredning och spädning.

### *Beredning*

- Beräkna vilken dos (mg) och antalet injektionsflaskor av BESPONSA som behövs.
- Bered varje 1 mg-flaska med 4 ml vatten för injektionsvätskor, så att en lösning för engångsbruk med koncentrationen 0,25 mg/ml BESPONSA erhålles.

- Snurra injektionsflaskan försiktigt för att underlätta upplösningen. Skaka inte flaskan.
- Kontrollera att den färdigberedda lösningen inte innehåller några partiklar eller är missfärgad. Den färdigberedda lösningen måste vara klar till lätt grumlig, färglös och fri från främmande partiklar. Om partiklar eller missfärgning förekommer ska lösningen inte användas.
- BESPONSА innehåller inte några bakteriostatiska konserveringsmedel. Den färdigberedda lösningen måste användas omedelbart. Om den färdigberedda lösningen inte kan användas omedelbart kan den förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i högst 4 timmar. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

### Spädning

- Dra upp den mängd av den färdigberedda lösningen ur injektionsflaskan eller -flaskorna som behövs för att få rätt dos enligt patientens kroppsytta. Skydda lösningen från ljus. All oanvänd färdigberedd BESPONSА-lösning som är kvar i injektionsflaskan ska kasseras.
- Späd den färdigberedda BESPONSА-lösningen i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion i den lämpliga infusionsbehållaren enligt tabell 10. Skydda lösningen från ljus.

**Tabell 10. Information om infusionsbehållare**

Administrering från infusionspåse	Administrering från spruta
<ul style="list-style-type: none"> <li>• För beräknade doser större än eller lika med 0,5 mg</li> <li>• Säkerställ en slutlig beredd koncentration på 0,01 mg/ml till 0,1 mg/ml i en total volym på 50 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• För beräknade doser mindre än 0,5 mg</li> <li>• Säkerställ en slutlig beredd koncentration på 0,025 mg/ml till 0,1 mg/ml i en total volym på mellan 2 ml och 50 ml</li> </ul>

- Vänd försiktigt behållaren upp och ner för att blanda till lösningen. Skaka den inte.
- Den utspädda lösningen måste användas omedelbart, förvaras i rumstemperatur (20 °C–25 °C) eller i kylskåp (2 °C–8 °C). Längsta tid från beredning till avslutad administrering är 8 timmar, varav högst 4 timmar mellan beredning och spädning. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

### Administrering

- Om den utspädda lösningen förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C), måste den få anta rumstemperatur (20 °C–25 °C) i cirka 1 timme före administreringen.
- Den utspädda lösningen behöver inte filtreras. Om den utspädda lösningen ska filtreras rekommenderas filter baserade på polyetersulfon (PES), polyvinylidenfluorid (PVDF) eller hydrofilt polysulfon (HPS). Använd inte filter av nylon eller blandad celluloester (MCE).
- Skydda infusionspåsen från ljus med hjälp av UV-skyddande överdrag (d.v.s. bärnstensfärgade, mörkbruna eller gröna påsar alternativt aluminiumfolie) under infusionen. Infusionsslangen behöver inte skyddas från ljus.
- Infundera den utspädda lösningen under 1 timme med en hastighet på 50 ml/timme, vid rumstemperatur (20 °C–25 °C). Skydda lösningen från ljus. Infusionsslangar av PVC (DEHP- eller icke-DEHP-innehållande), polyolefin (polypropen och/eller polyeten) eller polybutadien rekommenderas.
- För sprutinfusioner måste en sprutpump och intravenös micro-bore-slang användas.

BESPONSА ska inte blandas eller infunderas tillsammans med andra läkemedel.

Tabell 11 visar vilka förvaringstider och förutsättningar för beredning, spädning och administrering av BESPONSА som ska följas

**Tabell 11. Förvaringstider och förutsättningar för färdigberedd och utspädd BESPONSA-lösning**

← Längsta tid från beredning till avslutad administrering är 8 timmar <sup>a</sup> →		
Färdigberedd lösning	Utspädd lösning	
	Efter start av spädning	Administrering
Använd färdigberedd lösning omedelbart eller efter förvaring i kylskåp (2 °C–8 °C) i högst 4 timmar. Ljuskänsligt. Får ej frysas.	Använd den utspädda lösningen omedelbart eller efter förvaring i rumstemperatur (20 °C–25 °C) eller kylskåp (2 °C–8 °C). Längsta tid från beredning till avslutad administrering är 8 timmar, varav högst 4 timmar mellan beredning och spädning. Ljuskänsligt. Får ej frysas.	Om den utspädda lösningen förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C), måste den få anta rumstemperatur (20 °C–25 °C) i cirka 1 timme före administreringen. Administrera den utspädda lösningen under 1 timme med en hastighet på 50 ml/timme, vid rumstemperatur (20 °C–25 °C). Ljuskänsligt.

<sup>a</sup> Med högst 4 timmar mellan beredning och spädning.

### Destruktion

BESPONSA är endast avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1200/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 29 juni 2017  
Datum för den senaste förnyelsen: 16 februari 2022

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

6.5.2026

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.