REGENERON®

Ordspono® 2 mg, 80 mg und 320 mg
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ordspono 2 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ordspono 80 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ordspono 320 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ordspono 2 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält 2 mg Odronextamab in 1 ml in einer Konzentration von 2 mg/ml.

Ordspono 80 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält 80 mg Odronextamab in 4 ml in einer Konzentration von 20 mg/ml.

Ordspono 320 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält 320 mg Odronextamab in 16 ml in einer Konzentration von 20 mg/ml.

Odronextamab ist ein rekombinanter humaner Immunglobulin(Ig)G4-basierter bispezifischer Antikörper, der an CD20 und CD3 bindet. Odronextamab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Zellsuspensionskultur aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (*Chinese hamster ovary*, CHO) hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht opaleszente, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 5,8 und einem Osmolalitätsbereich zwischen 276 und 414 mmol/kg für 2 mg/ml (2 mg) und einem Bereich zwischen 291 und 437 mmol/kg für 20 mg/ml (80 mg und 320 mg)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ordspono darf nur unter Überwachung von in der Anwendung von onkologischen Therapien qualifiziertem medizinischem Fachpersonal in einem Umfeld verabreicht werden, das medizinisch ausreichend ausgerüstet ist, um schwere Reaktionen im Zusammenhang mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*, CRS) zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4). In Zyklus 1 sollte vor der Verabreichung von Ordspono mindestens 1 Dosis Tocilizumab für den Fall eines CRS zur Verfügung stehen. Der Zugang zu einer zusätzlichen Tocilizumab-Dosis innerhalb von 8 Stunden nach Verabreichung der vorherigen Tocilizumab-Dosis sollte möglich sein.

Dosierung

Prophylaxe, Prämedikationen und Postmedikationen zur Behandlung von Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL
Ordspono sollte gut hydrierten Patienten verabreicht werden.

Prämedikationen müssen wie in Tabelle 1 beschrieben für jede Dosis in Zyklus 1 sowie an Tag 1 und 8 von Zyklus 2 und Postmedikationen an Tag 3, 10 und 17 von Zyklus 1 und Tag 2 von Zyklus 2 verabreicht werden, um das Risiko eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) oder von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion related reactions*, IRR) zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4). Prämedikationen können über Tag 8 von Zyklus 2 hinaus fortgesetzt werden, bis die Dosis vertragen wird, ohne dass es zu einem CRS oder einer IRR kommt. Darüber hinaus wird eine Prophylaxe empfohlen, um das Infektionsrisiko (siehe Abschnitt 4.4), das Risiko für ein Tumorlysesyndrom (TLS) sowie für kortikosteroidinduzierte gastrointestinale (GI) Nebenwirkungen zu reduzieren.

Siehe Tabelle 1

Empfohlene Dosis
Die empfohlene Dosis für Ordspono ist in Tabelle 2 dargestellt. In den Zyklen 1 bis 4 dauert ein Behandlungszyklus 21 Tage. Eine

Tabelle 1: Prämedikationen und Postmedikationen für Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL

Behandlungszyklus und -tag	Medikation	Dosis	Verabreichung im Verhältnis zur Infusion von Ordspono
Zyklus 1: Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg zum Einnehmen oder Äquivalent An den Tagen 2, 9 und 16 auslassen, wenn die Infusionen an aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden.	12 bis 24 Stunden vor der Infusion
	Kortikosteroid	Dexamethason 20 mg intravenös	1 bis 3 Stunden vor der Infusion
	Antihistaminikum	Diphenhydramin Hydrochlorid 25 mg zum Einnehmen intravenöses oder äquivalentes Antihistaminikum	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
	Antipyretikum	Paracetamol 650 mg bis 1 000 mg zum Einnehmen	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
Zyklus 1: Tag 3, 10 und 17	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg zum Einnehmen oder Äquivalent	24 Stunden nach der Infusion
Zyklus 2: Tag 1	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg zum Einnehmen oder Äquivalent	12 bis 24 Stunden vor der Infusion
	Kortikosteroid	Dexamethason 20 mg intravenös	1 bis 3 Stunden vor der Infusion
	Antihistaminikum	Diphenhydramin Hydrochlorid 25 mg zum Einnehmen oder intravenöses oder äquivalentes Antihistaminikum	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
	Antipyretikum	Paracetamol 650 mg bis 1 000 mg zum Einnehmen	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
Zyklus 2: Tag 2	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg zum Einnehmen oder Äquivalent	24 Stunden nach der Infusion
Zyklus 2: Tag 8	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg* intravenös	1 bis 3 Stunden vor der Infusion
	Antihistaminikum	Diphenhydramin Hydrochlorid 25 mg zum Einnehmen oder intravenöses oder äquivalentes Antihistaminikum	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
	Antipyretikum	Paracetamol 650 mg bis 1 000 mg zum Einnehmen	30 bis 60 Minuten vor der Infusion

* Wenn es unter der Dosis an Tag 1 von Zyklus 2 zu einem CRS oder einer IRR kommt, für die nächste Dosis 20 mg Dexamethason intravenös geben, bis die Dosis vertragen wird, ohne dass es zu einem CRS oder einer IRR kommt.

Dosis sollte jeweils nur verabreicht werden, wenn die vorherige Dosis vertragen wurde. Informationen zu Dosen, die nicht vertragen werden, sind Tabelle 4, 5 und 6 zu entnehmen.

Ordspono sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität verabreicht werden.

Siehe Tabelle 2

Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie mit Ordspono nach einer Dosisverzögerung bei Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL
Tabelle 3 enthält Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie nach einer Dosisverzögerung. Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie nach Dosisverzögerungen aufgrund von CRS siehe Tabelle 4 oder aufgrund von IRR oder TLS siehe Tabelle 6.

Siehe Tabelle 3

Umgang mit Nebenwirkungen bei der Behandlung von Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL
Zytokin-Freisetzungssyndrom
Das CRS sollte anhand des klinischen Erscheinungsbilds festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4). Andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie sollten untersucht und behandelt werden. Bei Verdacht auf das CRS Ordspono aussetzen, bis das CRS abklingt. Das CRS sollte gemäß den Empfehlungen in Tabelle 4 behandelt werden. Eine unterstützende Therapie für CRS sollte verabreicht werden, die bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS eine Intensivbehandlung beinhalten kann.

Wenn CRS von Grad 1, 2 oder 3 auftritt, sollten Prämedikationen vor der nächsten Dosis von Ordspono verabreicht und Patienten häufiger überwacht werden. Weitere Informationen zu den Prämedikationen sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 3

Neurologische Toxizität
Beim ersten Anzeichen einer neurologischen Toxizität, einschließlich ICANS, eine neurologische Beurteilung erwägen und andere Ursachen für neurologische Symptome ausschließen. Eine unterstützende Therapie einsetzen, die auch Intensivmedizin umfassen kann.

Tabelle 5 enthält Empfehlungen zum Umgang mit ICANS. Tabelle 6 enthält Empfehlungen zum Umgang mit neurologischer Toxizität, außer ICANS, zusätzlich zu weiteren Nebenwirkungen.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 4

Sonstige Nebenwirkungen
Siehe Tabelle 6 auf Seite 5

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Ältere Menschen
Für ältere Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 2: Empfohlene Dosis

		r/r FL	r/r DLBCL	
Behandlungstag		**Ordspono-Dosis**		**Infusionsdauer**
Zyklus 1[a] (Schrittweise Dosissteigerung)	Tag 1	0,2 mg		Ordspono als 4-stündige Infusion verabreichen.
	Tag 2	0,5 mg		
	Tag 8	2 mg		
	Tag 9	2 mg		
	Tag 15	10 mg		
	Tag 16	10 mg		
Zyklen 2 bis 4[a]	Tag 1	80 mg	160 mg	Ordspono an Tag 1 von Zyklus 2 als 4-stündige Infusion verabreichen. Bei Verträglichkeit kann für alle nachfolgenden Dosen ab Tag 8 von Zyklus 2 die Infusionsdauer auf 1 Stunde reduziert werden.
	Tag 8	80 mg	160 mg	
	Tag 15	80 mg	160 mg	
Erhaltungstherapie (Alle 2 Wochen)	Beginn 1 Woche nach Ende von Zyklus 4	160 mg	320 mg	Ordspono bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität alle zwei Wochen als 1-stündige Infusion verabreichen.
Erhaltungstherapie (Alle 4 Wochen)	Wenn ein Patient 9 Monate lang ein vollständiges Ansprechen (CR) zeigt, die Ordspono-Erhaltungsdosis alle 4 Wochen verabreichen.	160 mg	320 mg	Ordspono bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität alle vier Wochen als 1-stündige Infusion verabreichen.

r/r FL = rezidiviertes oder refraktäres follikuläres Lymphom; r/r DLBCL = rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
[a] In den Zyklen 1 bis 4 dauert ein Behandlungszyklus 21 Tage.

Tabelle 3: Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie mit Ordspono nach einer Dosisverzögerung

Zyklus	Tag	Letzte verabreichte Dosis	Zeit seit der letzten verabreichten Dosis	Maßnahme für die nächste Dosis
1	1	0,2 mg	Mehr als 3 Tage	Wiederaufnahme beginnend mit 0,2 mg (Tag 1 von Zyklus 1)
	2	0,5 mg	Weniger als 2 Wochen	Die nächste geplante Dosis verabreichen[a]
			2 Wochen oder mehr	Wiederaufnahme beginnend mit 0,2 mg (Tag 1 von Zyklus 1)
	8 und 9	2 mg	Weniger als 3 Wochen	Die nächste geplante Dosis verabreichen[a]
			3 bis 4 Wochen	2 mg verabreichen (Tag 9 von Zyklus 1) und anschließend den vorgesehenen Behandlungsplan wiederaufnehmen.
			Mehr als 4 Wochen	Wiederaufnahme beginnend mit 0,2 mg (Tag 1 von Zyklus 1)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Zyklus	Tag	Letzte verabreichte Dosis	Zeit seit der letzten verabreichten Dosis	Maßnahme für die nächste Dosis
1	15 und 16	10 mg	Weniger als 3 Wochen	Die nächste geplante Dosis verabreichen[a]
			3 bis 5 Wochen	10 mg verabreichen (Tag 16 von Zyklus 1) und anschließend den vorgesehenen Behandlungsplan wiederaufnehmen.
			Mehr als 5 Wochen	Wiederaufnahme beginnend mit 0,2 mg (Tag 1 von Zyklus 1)
2 bis 4	1, 8, 15	• r/r FL: 80 mg • r/r DLBCL: 160 mg	Weniger als 7 Wochen	Die nächste geplante Dosis verabreichen[a]
			7 bis 10 Wochen	10 mg verabreichen (Tag 16 von Zyklus 1) und anschließend den vorgesehenen Behandlungsplan wiederaufnehmen.
			Mehr als 10 Wochen	Wiederaufnahme beginnend mit 0,2 mg (Tag 1 von Zyklus 1)
Erhaltungstherapie	Alle 2 Wochen ODER Alle 4 Wochen nach Aufrechterhaltung des CR über 9 Monate	• r/r FL: 160 mg • r/r DLBCL: 320 mg	Weniger als 7 Wochen	Die nächste geplante Dosis verabreichen[a]
			7 bis 10 Wochen	10 mg verabreichen (Tag 16 von Zyklus 1) und anschließend den vorgesehenen Behandlungsplan wiederaufnehmen.
			Mehr als 10 Wochen	Wiederaufnahme beginnend mit 0,2 mg (Tag 1 von Zyklus 1)

HINWEIS: Die Prämedikationen und Postmedikationen gemäß Tabelle 1 verabreichen.
r/r FL = rezidiviertes oder refraktäres follikuläres Lymphom; r/r DLBCL = rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
[a] Den Behandlungsplan gemäß Tabelle 2 wiederaufnehmen, ohne Dosen auszulassen.

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Ordspono wurde bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3 bis 10 × ONG und jeglicher AST-Wert) nicht untersucht. Für Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung können keine Dosisempfehlungen ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ordspono bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Ordspono ist nur zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung bestimmt.

- Der erste Zyklus von Ordspono wird als 4-stündige Infusion verabreicht. Wenn Ordspono an Tag 1 von Zyklus 2 vertragen wird, kann die Infusionsdauer bei allen nachfolgenden Dosen auf 1 Stunde reduziert werden. Siehe Tabelle 2.
- Ordspono sollte als intravenöse Infusion über eine speziell dafür vorgesehene Infusionsleitung verabreicht werden.
- Ordspono darf nicht als Stoß- oder Bolusinjektion verabreicht werden.
- Informationen zu den Prämedikationen und Postmedikationen sind Tabelle 1 zu entnehmen.
- Die Behandlungsleitlinien bei Dosen, die nicht vertragen werden, sind Tabelle 4, 5 und 6 zu entnehmen.

Ordspono muss unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden.

Hinweise zur Verdünnung von Ordspono vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.6. Kompatible Materialien für Schläuche sind ebenfalls in Abschnitt 6.6 zu finden. Es wird empfohlen, einen 0,2-µm- oder 5-µm-Polyethersulfon(PES)-Filter zu verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden. Wenn in den unter Abschnitt 6.6 vorgeschlagen Fällen eine (Human-) Albumin-Lösung verwendet wird, sollten Name und Chargenbezeichnung eindeutig dokumentiert werden, um eine vollständige Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten.

Tabelle 4: Empfehlungen zum Umgang mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom

Grad[a]	Vorliegende Symptome	Maßnahmen
Grad 1	Fieber ≥ 38 °C	• Die Infusion von Ordspono aussetzen. • Gemäß den aktuellen Praxisleitlinien behandeln. Bei fortgeschrittenem Alter, Komorbiditäten, Fieber, das refraktär gegenüber Antipyretika ist, sollte die Gabe von Dexamethason[b] und/oder Tocilizumab[c] in Erwägung gezogen werden. • Behandlung wiederaufnehmen, wenn die klinischen Symptome des CRS abklingen.[d]
Grad 2	Fieber ≥ 38 °C mit: Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert und/oder Hypoxie, die eine Sauerstoffzufuhr mit niedrigem Fluss (Low-Flow)[e] über eine Nasenbrille oder mittels Blow-by-Verfahren erforderlich macht	• Die Infusion von Ordspono aussetzen und Dexamethason[b] und/oder Tocilizumab[c] verabreichen. • Behandlung wiederaufnehmen, wenn die klinischen Symptome des CRS abklingen.[d] • Bei der nächsten Dosis Ordspono häufiger überwachen und einen Krankenhausaufenthalt in Erwägung ziehen. • Rezidivierendes CRS Grad 2 wie ein CRS Grad 3 behandeln.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Grad[a]	Vorliegende Symptome	Maßnahmen
Grad 3	Fieber ≥ 38 °C mit: Hypotonie, die einen Vasopressor erfordert (mit oder ohne Vasopressin) und/oder Hypoxie, die eine Sauerstoffzufuhr mit hohem Fluss (High-Flow)[e] über eine Nasenbrille, Gesichtsmaske, Hochkonzentrationsmaske oder Venturi-Maske erforderlich macht.	• Die Infusion von Ordspono aussetzen, Dexamethason[f] und/oder Tocilizumab[c] verabreichen und eine unterstützende Therapie einsetzen, die eine Intensivbehandlung beinhalten kann. • Wenn die klinischen Symptome des CRS abklingen, sollte die nächste Dosis Ordspono mindestens 5 Tage nach der vorherigen Dosis wie folgt verabreicht werden: • Patient für die nächste Ordspono-Dosis ins Krankenhaus einweisen. • Bei einem CRS, das an Tag 1 von Zyklus 1 oder Tag 2 von Zyklus 1 auftritt, sollte die Gabe der Ordspono-Dosen in Höhe von 0,2 mg bzw. 0,5 mg wiederholt werden. • Bei einem CRS, das an Tag 8 von Zyklus 1 oder später auftritt, auf 50 % der letzten erhaltenen Dosis reduzieren. • Falls kein CRS mehr auftritt, (gegebenenfalls) die schrittweise Dosissteigerung zu Ende führen und die Verabreichung gemäß Tabelle 2 fortsetzen. • Wenn erneut ein CRS auftritt, gemäß den in dieser Tabelle aufgeführten Leitlinien behandeln. Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist: • Alternative Antizytokintherapie und/oder alternative immunsuppressive Therapie erwägen.
Grad 4	Fieber ≥ 38 °C mit: Hypotonie, die mehrere Vasopressoren erfordert (außer Vasopressin) und/oder Hypoxie, die eine Sauerstoffzufuhr mit positivem Atemwegsdruck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung) erforderlich macht.	• Ordspono dauerhaft absetzen. • Das CRS durch Gabe von Dexamethason[f] und/oder Tocilizumab[c] behandeln und eine unterstützende Therapie einsetzen, die eine Intensivbehandlung beinhalten kann. Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist: • Alternative Antizytokintherapie und/oder alternative immunsuppressive Therapie erwägen.

[a] Basierend auf dem konsentierten CRS-Grading-System der *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) (Lee et al., 2019).
[b] Dexamethason sollte intravenös in einer Dosis von 10 – 20 mg pro Tag (oder Äquivalent) verabreicht werden.
[c] Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg pro Dosis) wie zur Behandlung des CRS erforderlich.
[d] Bei einer Dosisverzögerung sind Informationen zur Wiederaufnahme der Verabreichung von Ordspono nach Dosisverzögerungen Tabelle 3 zu entnehmen.
[e] Low–Flow-Sauerstoff, definiert als Sauerstoff, der mit < 6 l/Minute abgegeben wird; High–Flow-Sauerstoff, definiert als Sauerstoff, der mit ≥ 6 l/Minute abgegeben wird.
[f] Dexamethason sollte alle 6 Stunden in einer Dosis von 10 – 20 mg intravenös verabreicht werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR)

Ordspono kann ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) verursachen, das schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8).

Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen des CRS gehörten unter anderem Fieber, Hypotonie, Hypoxie, Tachykardie, Schüttelfrost, Dyspnoe und Kopfschmerzen. CRS-Ereignisse traten vorwiegend in Zyklus 1 auf. Bei Patienten mit CRS wurde ein vorübergehender Anstieg der Leberenzyme beobachtet. Leitlinien zur CRS-Überwachung und -Behandlung sind in den Abschnitten 4.2 und 4.8 zu finden.

Es sollte eine Therapie gemäß dem Schema zur schrittweisen Dosissteigerung eingeleitet werden, Prämedikationen sollten zur Reduzierung des CRS-Risikos verabreicht werden und die Patienten sollten nach der Ordspono-Gabe entsprechend auf ein potenzielles CRS überwacht werden. Das Schema zur schrittweisen Dosissteigerung und die Prämedikationen wurden festgelegt, um das CRS-Risiko zu mindern, und sie sind zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 5: Empfehlungen zum Umgang mit ICANS

Grad[a,b]	Vorliegende Symptome[b]	Maßnahmen
Grad 1	ICE-Score[c] 7 – 9 oder getrübter Bewusstseinszustand: wacht spontan auf	Ordspono bis zum Abklingen des ICANS aussetzen.[d] • Unterstützende Therapiemaßnahmen: ○ Überwachung neurologischer Symptome ○ Neurologische Konsultation und Bildgebung bei klinischer Indikation in Betracht ziehen ○ Krampfanfall-Prophylaxe mit nicht sedierenden Antikonvulsiva (wie Levetiracetam) in Betracht ziehen • Dexamethason in Betracht ziehen. Bei gleichzeitigem CRS auch mit Tocilizumab behandeln.[e]
Grad 2	ICE-Score[c] 3 – 6 oder getrübter Bewusstseinszustand: wacht bei Ansprache auf	Ordspono bis zum Abklingen des ICANS aussetzen.[d] • Unterstützende Therapiemaßnahmen wie bei Grad 1 • Dexamethason 10 mg intravenös und erneut bewerten. Nach Bedarf alle 6 bis 12 Stunden wiederholen bis zum Abklingen der ICANS oder bis zur Rückkehr zum Ausgangswert.. Bei gleichzeitigem CRS auch mit Tocilizumab behandeln.[e]

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Grad[a,b]	Vorliegende Symptome[b]	Maßnahmen
Grad 3	ICE-Score[c] 0–2 oder getrübter Bewusstseinszustand : erwacht nur bei taktiler Reizung, oder Krampfanfälle, entweder: • jeglicher klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-konvulsive Anfälle im Elektroenzephalogramm (EEG), die bei Intervention abklingen, oder erhöhter Hirndruck: fokale/lokale Ödeme in der zerebralen Bildgebung.	Ordspono dauerhaft absetzen. • Unterstützende Therapiemaßnahmen wie bei Grad 1. • Dexamethason 10 mg intravenös alle 6 Stunden oder Methylprednisolon 1 mg/kg intravenös alle 12 Stunden.[f,g].. Bei gleichzeitigem CRS auch mit Tocilizumab behandeln. [e]
Grad 4	ICE-Score[c] 0 oder getrübter Bewusstseinszustand, entweder: • der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen, oder • Stupor oder Koma, oder Krampfanfälle, entweder: • lebensbedrohlicher, länger anhaltender Krampfanfall (> 5 Minuten) oder • sich wiederholende klinische oder elektrische Krampfanfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand oder motorische Befunde: • tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese oder erhöhter Hirndruck/Hirnödem mit Anzeichen/Symptomen wie z. B.: • diffuses Hirnödem in der zerebralen Bildgebung oder • Dezerebrations- oder Dekortikationsstarre oder • Lähmung des Hirnnervs VI oder • Papillenödem oder • Cushing-Triade	Ordspono dauerhaft absetzen. • Intensivstation bei klinischer Indikation in Betracht ziehen, mechanische Beatmung zum Schutz der Atemwege in Betracht ziehen. • Unterstützende Therapiemaßnahmen wie bei Grad 1 • Hochdosierte Kortikosteroide[f,g] • Bei erhöhtem Hirndruck/zerebralem Ödem Standardmaßnahmen zur Kontrolle des Hirndrucks befolgen; neurochirurgische Konsultation in Betracht ziehen. Bei gleichzeitigem CRS auch mit Tocilizumab behandeln. [e]

[a] ICANS-Grad gemäß ASTCT-ICANS- Konsensus-Einstufung bestimmen.
[b] Der ICANS-Grad wird durch das schwerste Ereignis bestimmt (ICE-Score, Bewusstseinsgrad, Krampfanfälle, motorische Befunde, erhöhter Hirndruck/Hirnödem), das keiner anderen Ursache zuzuschreiben ist.
[c] Wenn der Patient aufweckbar und fähig ist, die ICE-Bewertung durchzuführen, folgende Bewertung durchführen: Orientierung (Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennen (3 Objekte benennen, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte), Befolgen von Befehlen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus“ = 1 Punkt); Schreibfähigkeit (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt) und Aufmerksamkeit (Von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht aufweckbar und nicht imstande ist, die ICE-Bewertung durchzuführen (ICANS-Grad 4) = 0 Punkte.
[d] Informationen zur Wiederaufnahme der Verabreichung von Ordspono nach Dosisverzögerungen sind Tabelle 3 zu entnehmen.
[e] Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (maximal 800 mg/Dosis).
[f] Bei Patienten, die Kortikosteroide zur Behandlung eines CRS und/oder einer neurologischen Toxizität erhalten, wird ein Antimykotikum zur Prophylaxe bei klinischer Indikation empfohlen.
[g] Beispielweise Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös für 3 Tage, gefolgt von rascher Dosisreduktion.

Tabelle 6: Dosisanpassungen bei sonstigen Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Ordspono-Dosis
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 2	Aussetzen und angemessen behandeln. Verabreichung mit 50 % der Infusionsgeschwindigkeit fortsetzen und in Abhängigkeit von der Verträglichkeit steigern.
	Grad 3	Aussetzen und gemäß klinischem Standard behandeln. Nach Abklingen des Ereignisses 24 Stunden warten und die Dosis wiederholen (bei Dosen ≥ 2 mg um 50 % reduzieren).
	Grad 4	Dauerhaft absetzen.
Infektionen	Grad 1 bis 4	Ordspono bei Patienten mit aktiver Infektion aussetzen, bis die Infektion abgeklungen ist.[a] Bei Grad 4 ist ein dauerhaftes Absetzen von Ordspono in Betracht zu ziehen.[a]

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Ordspono-Dosis
Neurologische Toxizität außer ICANS	Grad 2[b] und 3	Ordspono bis zum Abklingen der Symptome der neurologischen Toxizität auf Grad 1 oder den Ausgangswert aussetzen. Unterstützende Therapie einsetzen und neurologische Beurteilung in Betracht ziehen.
	Grad 4	Ordspono dauerhaft absetzen-
Tumorlysesyndrom	Grad 3 und 4	Ordspono aussetzen und gemäß klinischem Standard behandeln. Nach vollständigem Abklingen: • Bei Dosen ≤ 0,5 mg Behandlung mit 0,2 mg wiederaufnehmen (Tag 1 von Zyklus 1). Wenn TLS nicht erneut auftritt, Dosierungsschema gemäß Tabelle 2 fortsetzen. • Bei Dosen ≥ 2 mg Behandlung mit 50 % der letzten erhaltenen Dosis wiederaufnehmen. Wenn TLS nicht erneut auftritt, Dosierungsschema gemäß Tabelle 2 fortsetzen ohne Dosen auszulassen. • Bei einem TLS-Rezidiv gemäß den Leitlinien in dieser Tabelle behandeln. Bis zum Ende von Zyklus 1 zwischen aufeinanderfolgenden Dosen mindestens einen Abstand von 2 Tagen beibehalten.
Neutropenie	Absolute Neutrophilenzahl unter 0,5 × 10^9/l	Ordspono aussetzen, bis die absolute Neutrophilenzahl bei 0,5 × 10^9/l oder höher liegt.[a]
Thrombozytopenie	Thrombozytenzahl unter 50 × 10^9/l	Ordspono aussetzen, bis die Thrombozytenzahl bei 50 × 10^9/l oder höher liegt.[a]
Sonstige Nebenwirkungen	Sonstige Nebenwirkung Grad 3	Ordspono bis zum vollständigen Abklingen, bis zum Abklingen auf Grad 1 oder den Ausgangswert aussetzen und anschließend die Dosisgabe fortsetzen.[a]
	Sonstige Nebenwirkung Grad 4	Dauerhaft absetzen. Patienten mit vorübergehenden Laborauffälligkeiten Grad 4 können die Behandlung nach Abklingen auf Grad 1 oder den Ausgangswert fortsetzen.[a]

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf den allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen des National Cancer Institute (NCI CTCAE) Version 4.03 in Studie 1333 sowie Version 5.0 in Studie 1625 eingestuft.
[a] Bei einer Dosisverzögerung sind der Tabelle 3 „Empfehlungen für die Wiederaufnahme von Ordspono nach Dosisverzögerungen“ zu entnehmen.
[b] Vor der Entscheidung für das Aussetzen von Ordspono sollte die Art der neurologischen Toxizität berücksichtigt werden.

Überwachung und Behandlung von CRS
Die Patienten sollten während und nach der Verabreichung von Ordspono auf Anzeichen und Symptome eines CRS zur sofortigen Intervention überwacht werden und sollten für mindestens 24 Stunden nach der Verabreichung jeder Dosis im Rahmen der schrittweisen Steigerung der Ordspono-Dosis und nach der ersten vollen Dosis in der Nähe einer qualifizierten Gesundheitseinrichtung bleiben. Bei den ersten Anzeichen eines CRS sind die Patienten unverzüglich hinsichtlich einer Hospitalisierung zu beurteilen, gemäß den in Tabelle 4 aufgeführten Leitlinien zu behandeln und unterstützende Therapiemaßnahmen sind vorzunehmen; Ordspono ist abhängig vom Schweregrad des CRS auszusetzen oder dauerhaft abzusetzen. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich sofort in medizinische Behandlung zu begeben, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten.

Patienten, bei denen es zu einem CRS (oder zu anderen Nebenwirkungen, die das Bewusstsein beeinträchtigen) kommt, müssen untersucht und angewiesen werden, bis zum Abklingen kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.7).

Einige Manifestationen einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR) lassen sich klinisch nicht von Manifestationen des CRS unterschieden. Bei einer IRR ist, abhängig vom Schweregrad der Reaktion, die Dosis auszusetzen, die Infusionsgeschwindigkeit herabzusetzen oder Ordspono dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Schwerwiegende Infektionen

Ordspono kann schwere oder tödliche Infektionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Überwachung und Behandlung von schweren Infektionen
Die Patienten sollten vor und während der Behandlung mit Ordspono auf das Auftreten möglicher bakterieller, Pilz- und neuer oder reaktivierter Virusinfektionen zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Ordspono soll bei Vorliegen einer aktiven Infektion nicht verabreicht werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Ordspono bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Anamnese in Betracht gezogen wird. Prophylaktische antimikrobielle Wirkstoffe sind nach Bedarf zu verabreichen.

Eine prophylaktische Behandlung für *Pneumocystis jirovecii-Pneumonie* (PJP) wird für alle Patienten empfohlen. Eine prophylaktische Behandlung wird für Patienten mit anamnestisch bekannten Herpesvirus-Infektionen und Zytomegalievirus(CMV)-Infektionen empfohlen. Eine antivirale Behandlung wird für Patienten mit positivem Hepatitis-B-Oberflächenantigen, Hepatitis-B-Core-Antikörper und/oder messbarer Viruslast empfohlen. Die Gabe von intravenösem Immunglobulin (IVIG) sollte gemäß den Leitlinien in Betracht gezogen werden.

Während der Behandlung mit Ordspono wurde über febrile Neutropenie berichtet. Im Falle einer febrilen Neutropenie sollten Patienten auf Infektionen beurteilt und mit Antibiotika, Flüssigkeiten und anderen unterstützenden Therapiemaßnahmen gemäß den lokalen Leitlinien behandelt werden.

Abhängig vom Schweregrad ist Ordspono auszusetzen oder ein dauerhaftes Absetzen von Ordspono in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Neurologische Toxizität

Nach der Behandlung mit Ordspono sind neurologische Toxizitäten wie das Immuneffektorzellen-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS), Aphasie und Enzephalopathie, die schwerwiegend sein können, aufgetreten.

Überwachung und Behandlung von neurologischen Toxizitäten
Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizität überwacht und beurteilt werden und unterstützende Therapiemaßnahmen erhalten; Ordspono ist abhängig vom Schweregrad auszusetzen oder dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten angewiesen werden, sich in medizinische Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome neurologischer Toxizität auftreten.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Bei Patienten, die Odronextamab erhielten, wurde über TLS berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit hoher Tumorlast, schnell proliferierenden Tumoren oder Nierenfunktionsstörungen haben ein größeres Risiko für das TLS. Patienten mit einem erhöhten

TLS-Risiko sollten vor der Verabreichung von Odronextamab ausreichend hydriert sein and prophylaktische Urikostatika/Urikolytika (z. B. Allopurinol oder Rasburicase) erhalten.

Überwachung und Behandlung von TLS
Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von TLS, einschließlich Blutchemie, überwacht und jegliche Auffälligkeiten unverzüglich behandelt werden.

Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Pneumonitis/ILD, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen kann, wurde bei Patienten, die Odronextamab erhielten, berichtet und sollte bei respiratorischen Symptomen ohne ursächlichen Erreger in Betracht gezogen werden.

Patientenkarte

Die Patientenkarte beschreibt die häufigsten Anzeichen und Symptome des CRS und neurologischer Toxizität, einschließlich ICANS, und gibt Anweisungen, wann sich ein Patient unverzüglich in medizinische Behandlung begeben muss. Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Ordspono-Therapie mit dem Patienten besprechen. Den Patienten wird eine Patientenkarte ausgehändigt und sie werden angewiesen, sie jederzeit bei sich zu tragen und sie ihrem medizinischen Fachpersonal vorzulegen.

Immunisierung

Lebendimpfstoffe und/oder attenuierte Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Ordspono verabreicht werden. Es wurden keine Studien mit Patienten durchgeführt, die kürzlich Lebendimpfstoffe erhalten haben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die Einleitung der Behandlung mit Ordspono führt zu einem vorübergehenden Anstieg der Zytokine, was die enzymatische Aktivität der CYP450 unterdrücken kann. Das höchste Risiko besteht in Zyklus 1 bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, insbesondere bei Substraten mit einem engen therapeutischen Index (z. B. Warfarin, Ciclosporin oder Theophyllin). Bei Einleitung einer Therapie mit Ordspono bei Patienten, die mit CYP450-Substraten mit einem engen therapeutischen Index behandelt werden, sollte eine Therapieüberwachung in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ordspono und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ordspono bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von Odronextamab durchgeführt. Es ist bekannt, dass humanes Immunglobulin G (IgG) die Plazenta passiert; daher hat Odronextamab das Potenzial, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus überzugehen. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Odronextamab bei Verabreichung an eine Schwangere fötale Schäden verursachen, einschließlich B-Zell-Lymphozytopenie (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Ordspono während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen über das Vorhandensein von Odronextamab in der Muttermilch, die Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder auf die Milchproduktion vor. Es ist bekannt, dass humanes IgG in die Muttermilch übergehen kann. Frauen sollte geraten werden, während der Behandlung mit Ordspono und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis nicht zu stillen, da beim gestillten Kind das potenzielle Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen besteht.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Odronextamab auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorgane oder Fertilitätsparameter (siehe Abschnitt 5.3).

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

Ordspono hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen es zu einem CRS (oder zu anderen Nebenwirkungen, die das Bewusstsein beeinträchtigen) kommt, müssen untersucht und angewiesen werden, bis zum Abklingen kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (54 %), Neutropenie (41 %), Fieber (39 %), Anämie (38 %), Thrombozytopenie (27 %), Diarrhö (24 %) und COVID-19 (22 %).

Die häufigsten schweren (NCI CTCAE Grad ≥ 3) Nebenwirkungen waren Neutropenie (34 %), Anämie (19 %), Thrombozytopenie (13 %), Lymphopenie (12 %), Pneumonie (10 %), Leukopenie (9 %), COVID-19 (8 %), Hypokaliämie (6 %) und Hyperglykämie (5 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (14 %), Pneumonie (9 %), COVID-19 (9 %) und Fieber (6 %).

Die Häufigkeit eines Abbruchs der Ordspono-Infusion aufgrund einer Nebenwirkung betrug 16 %. Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen betrug 14 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten, waren COVID-19 (2,4 %), Pneumonie (1,3 %) und Enzephalopathie (0,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf der Häufigkeit von Nebenwirkungen jeglicher Ursache, die in einer gepoolten Sicherheitspopulation identifiziert wurden – einer Population von 372 Patienten, die Odronextamab als Monotherapie in zwei offenen, multizentrischen Studien erhielten (Studie 1333 und Studie 1625), darunter 153 Patienten mit r/r FL und 219 Patienten mit r/r DLBCL. Die mediane Exposition gegenüber Odronextamab betrug 20,4 Wochen (Bereich: 0,4 bis 195,7 Wochen) (siehe Abschnitt 5.1).

Während der Entwicklung kamen zwei verschiedene Schemata zur schrittweisen Dosissteigerung zum Einsatz. Das Schema zur schrittweisen Dosissteigerung wurde modifiziert, um das CRS-Risiko zu mindern, nachdem 175 Patienten (74 mit r/r FL und 101 mit r/r DLBCL) in die Studie aufgenommen worden waren. Daten zu CRS und IRR werden für 197 Patienten (79 mit r/r FL und 118 mit r/r DLBCL) berichtet, die das empfohlene Schema zur schrittweisen Dosissteigerung erhielten.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend in Tabelle 7 nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Häufigkeitskategorien sind definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit nach SOC und bevorzugter Bezeichnung dargestellt.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 8

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)
Bei Patienten mit r/r FL, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, betrug die CRS-Rate 58 %, darunter CRS Grad 1 (47 %), CRS Grad 2 (10 %) und CRS Grad 3 (1,3 %). Bei 32 % der Patienten mit r/r FL kam es zu einem Wiederauftreten des CRS. Bei Patienten mit r/r DLBCL, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, betrug die CRS-Rate 52 %, darunter CRS Grad 1 (35 %), CRS Grad 2 (16 %) und CRS Grad 3 (0,8 %). Bei 20 % der Patienten mit r/r DLBCL kam es zu einem Wiederauftreten des CRS.

Bei Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL (kombiniert), die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, kam es bei 24 % nach Tag 1 oder 2 von Zyklus 1, bei 29 % nach Tag 8 oder 9 von Zyklus 1 und bei 26 % nach Tag 15 oder 16 von Zyklus 1 zu einem CRS. Ab Zyklus 2 trat bei 22 % der Patienten ein CRS auf. Ab Zyklus 3 trat bei 4,6 % der Patienten ein CRS auf. Unter fortgesetzter Ordspono-Verabreichung nahmen Inzidenz und Schweregrad des CRS ab.

Tabelle 7: Nebenwirkungen bei mit Ordspono behandelten Patienten

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Jeglicher Grad	Grad 3 oder 4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
COVID-19-Infektion[a]	Sehr häufig	Häufig
Pneumonie[b]	Sehr häufig	Sehr häufig
Zytomegalievirus-Infektion[c]	Sehr häufig	Häufig
Infektion der oberen Atemwege[d]	Sehr häufig	Gelegentlich
Harnwegsinfektion	Sehr häufig	Häufig
Herpesvirus-Infektion[e]	Sehr häufig	Häufig
Infektion der Atemwege[f]	Häufig	Häufig
Pilzinfektion[g]	Häufig	Gelegentlich
Sinusitis	Häufig	Gelegentlich
Sepsis[h]	Häufig	Häufig
Bakteriämie	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	Sehr häufig	Sehr häufig
Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Thrombozytopenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Leukopenie	Sehr häufig	Häufig
Lymphopenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Febrile Neutropenie	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokin-Freisetzungssyndrom[i]	Sehr häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypokaliämie	Sehr häufig	Häufig
Appetit vermindert	Sehr häufig	Gelegentlich
Hyperglykämie	Sehr häufig	Häufig
Hyponatriämie	Sehr häufig	Häufig
Hypophosphatämie	Sehr häufig	Häufig
Hypomagnesiämie	Häufig	Keine gemeldet
Hypoalbuminämie	Häufig	Gelegentlich
Tumorlysesyndrom	Gelegentlich	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen		
Schlaflosigkeit	Sehr häufig	Gelegentlich
Gemütszustand verändert[j]	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Gelegentlich
Periphere Neuropathie	Häufig	Gelegentlich
Aphasie[k]	Gelegentlich	Gelegentlich
Neurotoxizität	Gelegentlich	Gelegentlich
Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitäts-syndrom[l]	Gelegentlich	Keine gemeldet
Herzerkrankungen		
Tachykardie	Häufig	Häufig
Gefäßerkrankungen		
Hypotonie	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	Sehr häufig	Keine gemeldet
Dyspnoe	Sehr häufig	Gelegentlich
Interstitielle Lungenerkrankung	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö	Sehr häufig	Häufig
Übelkeit	Sehr häufig	Gelegentlich
Abdominalschmerz[m]	Sehr häufig	Häufig
Obstipation	Sehr häufig	Keine gemeldet
Erbrechen	Sehr häufig	Gelegentlich

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 9

Von den Patienten, bei denen ein CRS auftrat, erlebten 96 % ein anfängliches CRS-Ereignis während der schrittweisen Dosissteigerung oder unter der ersten 80-mg-Dosis für r/r FL bzw. 160-mg-Dosis für r/r DLBCL; 3,7 % erlebten ihr erstes CRS-Ereignis nach ihrer zweiten 80-mg-Dosis für r/r FL bzw. 160-mg-Dosis für r/r DLBCL.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS ab dem Ende der Infusion über alle Dosen in der kombinierten Patientengruppe hinweg, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, betrug 19,8 Stunden (Bereich: -3,4 Stunden bis 9 Tage). Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des CRS vom Ende der Infusion an Tag 1 oder Tag 2 von Zyklus 1 betrug 6 Stunden (Bereich: -2,4 Stunden bis 4 Tage), an Tag 8 oder Tag 9 von Zyklus 1 22 Stunden (Bereich: 3,7 Stunden bis 5 Tage) sowie an Tag 15 oder Tag 16 von Zyklus 1 22 Stunden (Bereich: -3,4 Stunden bis 9 Tage). Bei 6,5 % der Patienten mit CRS kam es gleichzeitig mit dem CRS zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzymwerte (ALT oder AST > 3 × ONG). Ein Patient (0,5 %) brach die Behandlung aufgrund von CRS dauerhaft ab.

99 % der CRS-Ereignisse klangen ab, und die mediane Dauer des CRS betrug 2 Tage (Bereich: 1 bis 10 Tage).

Vierundzwanzig (24) % der Patienten, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, erhielten zur Behandlung des CRS Tocilizumab; 26 % wurden Kortikosteroide verabreicht und 13 % erhielten sowohl Tocilizumab als auch Kortikosteroide.

14 % der Patienten, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, wurden wegen eines CRS ins Krankenhaus eingewiesen; die mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug 2,0 Tage (Bereich 1,0 bis 9,0 Tage).

Schwerwiegende Infektionen
Von den 153 Patienten mit r/r FL, die Ordspono erhielten, traten bei 44 % schwere Infektionen auf, davon Infektionen Grad 3 bei 27 % und Infektionen Grad 4 bei 2,6 % der Patienten. Infektionen, die innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis tödlich verliefen, traten bei 8 % (13/153) der Patienten auf; von diesen Infektionen waren 62 % (8/13) auf eine COVID-19-Infektion zurückzuführen. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen Grad 3 oder höher waren COVID-19 (9 %), Pneumonie (8 %), COVID-19-Lungenentzündung (7 %), Zytomegalievirus-Infektion (3,3 %), Harnwegsinfektion (2,6 %), Sepsis (2,6 %) und die Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion (2,0 %).

Von den 219 Patienten mit r/r DLBCL, die Ordspono erhielten, traten bei 33 % schwere Infektionen auf, davon Infektionen Grad 3 bei 20 % und Infektionen Grad 4 bei 0,9 % der Patienten. Infektionen, die innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis tödlich verliefen, traten bei 9 % (19/219) der Patienten auf; von diesen Infektionen waren 42 % (8/19) auf eine COVID-19-Infektion zurückzuführen. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen Grad 3 oder höher waren Pneumonie (10 %), COVID-19 (6 %), *Pneumocystis jirovecii-*

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Jeglicher Grad	Grad 3 oder 4
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag[n]	Sehr häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	Sehr häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fieber	Sehr häufig	Häufig
Ermüdung/Fatigue[o]	Sehr häufig	Häufig
Ödem[p]	Sehr häufig	Häufig
Untersuchungen		
Alaninaminotransferase erhöht	Sehr häufig	Häufig
Aspartataminotransferase erhöht	Sehr häufig	Häufig
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Häufig	Häufig
Bilirubin im Blut erhöht	Häufig	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion[i]	Sehr häufig	Häufig

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf den allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen des National Cancer Institute (NCI CTCAE) Version 4.03 in Studie 1333 sowie Version 5.0 in Studie 1625 eingestuft. Das CRS wurde anhand der Konsenskriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) eingestuft (Lee et al., 2019).

[a] Umfasst COVID-19 und COVID-19-Lungenentzündung.
[b] Umfasst durch Bakterien, Pilze und Viren verursachte Pneumonie, einschließlich CMV und PJP.
[c] Umfasst CMV-Infektionen, Reaktivierungen und Virämie.
[d] Umfasst Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege und virale Infektion der oberen Atemwege.
[e] Umfasst Herpesvirus-Infektion und Herpes zoster.
[f] Umfasst bakterielle Infektionen und Virusinfektionen.
[g] Umfasst systemische, Schleimhaut- und Hautpilzinfektionen.
[h] Umfasst bakterielle Sepsis, Sepsis durch Pseudomonas, Sepsis und septischen Schock.
[i] CRS- und IRR-Ereignisse wurden nach Ermessen des Prüfarztes mit Handlungsempfehlung basierend auf dem Zeitpunkt des Auftretens nach Beginn der Infusion berichtet. Die Daten für diese Ereignisse werden bei Patienten berichtet, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden (N = 197).
[j] Umfasst veränderten Gemütszustand, kognitive Störung, Enzephalopathie, Somnolenz, Verwirrtheitszustand, Aufmerksamkeitsstörung und Desorientiertheit.
[k] Umfasst Aphasie und Dysarthrie.
[l] Eine Bewertung der Immuneffektorzellassoziierten Enzephalopathie (ICE) wurde nicht systematisch durchgeführt.
[m] Umfasst aufgetriebenen Bauch, abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz, Schmerzen Unterbauch und Schmerzen Oberbauch.
[n] Umfasst Dermatitis, Erythem, makulo-papulösen Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz und toxischen Hautausschlag.
[o] Umfasst Asthenie, Ermüdung, Unwohlsein und Lethargie.
[p] Umfasst lokalisiertes Ödem, generalisiertes Ödem und Lungenödem.

Pneumonie (3,7 %), Sepsis (3,2 %) und COVID-19-Lungenentzündung (2,7 %).

Neurologische Toxizität
Unter den 372 Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL, die Ordspono erhielten, waren die häufigsten neurologischen Toxizitäten jeglichen Grads Kopfschmerzen (13 %), Schwindelgefühl (8 %), Angst (4,3 %) und Verwirrtheitszustand (3,5 %) sowie Enzephalopathie (3 %). Neurologische Nebenwirkungen des Grads 3 oder 4 traten bei 7 % der Patienten auf. Bei einem Patienten (0,3 %) wurde ein ICANS-Ereignis (Grad 2) berichtet.

Tumorlysesyndrom
Unter den 372 Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL, die Ordspono erhielten, wurde TLS bei 0,5 % der Patienten (N = 2) berichtet; beide Ereignisse hatten den Grad 3. Bei diesen Ereignissen war der Beginn des TLS an Tag 2 und Tag 7 und beide klangen innerhalb von 2 Tagen ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von mehr als dem Doppelten der empfohlenen Dosis wurde bei Patienten berichtet, die Ordspono nahmen. Bei einigen dieser Patienten traten Symptome auf, die mit den bekannten Risiken von Ordspono übereinstimmen (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und eine angemessene symptomatische Behandlung sollte eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel; sonstige monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Odronextamab ist ein humaner IgG4-basierter bispezifischer Antikörper, der an CD20, ein B-Zell-Oberflächenantigen, das auf normalen und malignen B-Zellen vorhanden ist, sowie an CD3 bindet, ein T-Zell-Antigen, das mit dem T-Zell-Rezeptorkomplex assoziiert ist. Die gleichzeitige Bindung beider Arme von Odronextamab führt zur Bildung einer Synapse zwischen der T-Zelle und der CD20-exprimierenden Zelle, was zu einer T-Zell-Aktivierung führt und eine polyklonale Antwort der zytotoxischen T-Zelle hervorruft, was eine umgelenkte Lyse der Zielzellen, einschließlich maligner B-Zellen, nach sich zieht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Zahl zirkulierender B-Zellen
Nach Verabreichung der empfohlenen Dosen von Odronextamab nahm die mediane Zahl der zirkulierenden B-Zellen bis Woche 4 (Tag 1 von Zyklus 2, nach der ersten 80-mg-Dosis für r/r FL bzw. 160-mg-Dosis für r/r DLBCL) bei Patienten, die bei Studienbeginn nachweisbare Spiegel von B-Zellen hatten, auf nicht nachweisbare Spiegel (< 1 Zellen/Mikroliter) ab. Die B-Zell-Depletion blieb erhalten, solange die Patienten die Behandlung fortsetzten.

Zytokinkonzentration
Die Zytokinkonzentrationen (IL-2, IL-6, IL-10, TNF-α und IFN-γ) im Serum wurden gemessen. Ein vorübergehender Anstieg der zirkulierenden Zytokine wurde bei Dosisstufen von 0,2 mg und darüber beobachtet. Nach Verabreichung des empfohlenen Schemas zur schrittweisen Dosissteigerung von Odronextamab wurde der höchste Anstieg der systemischen Zytokinkonzentrationen innerhalb von 24 Stunden nach jeder intravenösen Infusion in Zyklus 1, in der Regel in den ersten beiden Wochen, beobachtet. Die erhöhten Zytokinkonzentrationen sanken im Allgemeinen vor der nächsten Infusion während des Zeitraums der schrittweisen Dosissteigerung (Zyklus 1) auf den Ausgangswert. Nach den darauffolgenden Dosen wurde eine begrenzte Zytokinfreisetzung beobachtet.

Immunogenität

Während der Behandlung in Studie 1625 und Studie 1333 wurden bei 1,5 % der Patienten (6/400) Antikörper gegen Odronextamab (*antidrug antibodies*,ADA) nachgewiesen. Es wurden keine neutralisierenden Antikörper beobachtet. Es gab keine Belege dafür, dass die ADA Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder Sicherheit hatten; die Daten sind jedoch weiterhin begrenzt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidiviertes oder refraktäres follikuläres Lymphom (r/r FL)

Die Wirksamkeit von Ordspono wurde in einer offenen, multizentrischen, nicht randomisierten Studie mit mehreren Kohorten bei 128 Patienten mit r/r FL (basierend auf der WHO-Klassifikation 2017) untersucht: Studie 1625. In die Studie waren erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem follikulärem Lymphom Grad 1 – 3a eingeschlossen, deren Erkrankung nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien, einschließlich eines CD20-Antikörpers und eines Alkylans, rezidivierte oder refraktär wurde. In diese Studie wurden Patienten mit ausreichender Knochenmark- und Organfunktion aufgenommen. Patienten mit einer Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) oder vorheriger allogener Stammzelltransplantation waren von der Studie ausgeschlossen.

Nach der schrittweisen Dosissteigerung in Zyklus 1 wurden die Patienten bis zum Ende von Zyklus 4 mit Ordspono in einer wöchentlichen Dosis von 80 mg behandelt, gefolgt von 160 mg alle 2 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Patienten, die das vollständige Ansprechen (CR) 9 Monate lang aufrechterhielten, wechselten von einer Erhaltungsdosis von 160 mg alle 2 Wochen zu 160 mg alle 4 Wochen.

Bei den 128 Patienten mit r/r FL in Studie 1625 betrug das mediane Alter 61 Jahre (Bereich: 22 bis 84), 38 % waren 65 Jahre oder älter, 53 % waren männlich, 62 % waren Weiße, 27 % waren asiatischer Abstammung, 51 % hatten einen Leistungsstatus gemäß dem Allgemeinzustand nach der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) von 0 und 48 % einen Leistungsstatus gemäß ECOG von 1. Die mediane Anzahl der vorherigen Therapien betrug 3 (Bereich 2 bis 13); 72 % der Patienten hatten eine Erkrankung, die refraktär gegenüber der letzten Therapielinie war, 74 % waren in einer früheren Therapielinie refraktär gegenüber einem CD20-Antikörper und 42 % waren in jeglicher Therapielinie doppelt refraktär (gegenüber einem CD20-Antikörper und Alkylantien). Vierzehn Prozent der Patienten wurden zuvor mit einem PI3K-Inhibitor behandelt, 13 % hatten zuvor Lenalidomid in Kombination mit Rituximab erhalten, 26 % wiesen einen Score von 2 (intermediär) im Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) auf und 58 % einen FLIPI-Score von 3 bis 5 (hoch), 14 % hatten eine Bulky-Disease, bei 49 % schritt die Erkrankung innerhalb von 24 Monaten fort (POD24) und 30 % hatten sich zuvor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) unterzogen.

Die Wirksamkeit wurde auf Grundlage des primären Wirksamkeitsendpunkts der objektiven Ansprechrate (*objective response rate*; ORR) sowie des sekundären Endpunkts der Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR) gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges zentrales Gutachter-Komitee (*independent central review committee*, IRC) unter Verwendung der Lugano-Kriterien von 2014 ermittelt (siehe Tabelle 8).

Siehe Tabelle 8

Die erste Beurteilung des Ansprechens fand nach 12 Wochen statt. Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen betrug 2,7 Monate (Bereich: 1,8 bis 7,9 Monate) und die mediane Zeit bis zum ersten vollständigen Ansprechen betrug 2,7 Monate (Bereich: 2,3 bis 7,9 Monate).

Die mediane Nachbeobachtung für die DoR betrug 17,6 Monate (95-%-KI: 14,8, 29 Monate).

Rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL)

Die Wirksamkeit von Ordspono wurde in zwei offenen, multizentrischen, nicht randomisierten Studien mit mehreren Kohorten bei 187 Patienten mit r/r DLBCL (basierend auf der WHO-Klassifikation 2017) untersucht: Studie 1625 (N = 127) und Studie 1333 (N = 60). Beide Studien umfassten erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien, darunter ein CD20-Antikörper und ein Alkylans. In Studie 1333 wurden Patienten eingeschlossen, bei denen die Erkrankung nach der CAR-T-Therapie fortschritt. In beide Studien wurden Patienten mit ausreichender Knochenmark- und Organfunktion aufgenommen. Patienten mit einer Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) oder vorheriger allogener Stammzelltransplantation waren von beiden Studien ausgeschlossen.

Nach der schrittweisen Dosissteigerung in Zyklus 1 wurden die Patienten bis zum Ende von Zyklus 4 mit Ordspono in einer wöchentlichen Dosis von 160 mg behandelt, gefolgt von 320 mg alle 2 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Patienten, die das CR 9 Monate lang aufrechterhielten, wechselten von 320 mg alle 2 Wochen zu 320 mg alle 4 Wochen.

Studie 1625: r/r DLBCL, nicht mit CAR-T-Therapie vorbehandelt

Bei den 127 Patienten mit r/r DLBCL in Studie 1625 lag das mediane Alter bei 67 Jahren (Bereich: 24 bis 88), 57 % waren 65 Jahre oder älter, 60 % waren männlich, 48 % waren Weiße, 42 % waren asiatischer Abstammung, 32 % hatten einen Leistungsstatus gemäß ECOG von 0 und 68 % einen Leistungsstatus gemäß ECOG von 1. Die mediane Anzahl der vorherigen Therapien betrug 2 (Bereich: 2 bis 8). Die Diagnose lautete bei 76 % de novo DLBCL, bei 19 % DLBCL transformiert aus indolentem Lymphom und bei 6 % Richter-Transformation. Von diesen Patienten hatten 87 % eine gegenüber der letzten Therapielinie refraktäre Erkrankung, 55 % eine primär refraktäre Erkrankung, 91 % DLBCL NNB, 9 % ein B-Zell-Lymphom von hoher Malignität mit Double-Hit- oder Triple-Hit-Gen-Rearrangements (MYC- mit BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements), 56 % hatten einen International Prognostic Index (IPI) von 3 (hoch-intermediär) bis 5 (hoch), 44 % hatten ein aktivierten B-Zellen ähnelndes (ABC) DLBCL/nicht Keimzentrums-B-Zellen ähnelndes (non-GCB) DLBCL, 78 % waren in einer früheren Therapielinie refraktär gegenüber einem CD20-Antikörper, 65 % waren in jeglicher Therapielinie doppelt refraktär (gegenüber einem CD20-Antikörper und Alkylantien) und 17 % hatten sich zuvor einer HSZT unterzogen.

Die Wirksamkeit wurde auf Grundlage des primären Wirksamkeitsendpunkts der ob-

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit r/r FL in Studie 1625

Wirksamkeitsendpunkte	**Ordspono (N = 128)**
Objektive Ansprechrate (ORR), % (n) (95-%-KI)	80 % (103) (73; 87)
Rate des vollständigen Ansprechens (CR), % (n) (95-%-KI)	73 % (94) (65; 81)
Rate des partiellen Ansprechens (PR), % (n) (95-%-KI)	7 % (9) (3,3; 13)
Dauer des Ansprechens (DoR)[a]	N = 103
Patienten mit Ereignis, % (n)	42 % (43)
Median, Monate (95-%-KI)	23 (18; NA)
Dauer des vollständigen Ansprechens (DoCR)[b]	N = 94
Patienten mit Ereignis, % (n)	38 % (36)
Median, Monate (95-%-KI)	25 (20; NA)

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht abschätzbar.

[a] Die DoR ist definiert als die Zeit vom ersten Auftreten eines dokumentierten PR oder CR bis zum Auftreten eines Ereignisses beim Patienten (dokumentiertes Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt).

[b] Die DoCR ist definiert als die Zeit vom ersten Auftreten eines dokumentierten CR bis zum Auftreten eines Ereignisses beim Patienten (dokumentiertes Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt).

jektiven Ansprechrate (ORR) sowie des sekundären Endpunkts der Dauer des Ansprechens (DoR) gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges zentrales Gutachter-Komitee (IRC) unter Verwendung der Lugano-Kriterien von 2014 ermittelt (siehe Tabelle 9).

Siehe Tabelle 9

Die erste Beurteilung des Ansprechens fand nach 12 Wochen statt. Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen betrug 2,6 Monate (Bereich: 0,8 bis 6,4 Monate) und die mediane Zeit bis zum ersten vollständigen Ansprechen betrug 2,6 Monate (Bereich: 1,4 bis 8,1 Monate).

Die mediane Nachbeobachtung für die DoR betrug 30 Monate (95-%-KI: 14,7; 32,2 Monate).

Studie 1333: r/r DLBCL nach CAR-T-Therapie

In Studie 1333 lag das mediane Alter der 60 r/r DLBCL-Patienten, die rezidiviert oder refraktär gegenüber der CAR-T-Therapie waren, bei 63 Jahren (Bereich: 27 bis 82), 45 % waren 65 Jahre alt oder älter, 65 % waren männlich, 77 % waren Weiße, 3,3 % waren Schwarze, 8 % waren asiatischer Abstammung, 23 % hatten einen Leistungsstatus gemäß ECOG von 0 und 77 % einen Leistungsstatus gemäß ECOG von 1. Die mediane Anzahl der systemischen Vortherapien betrug 3 (Bereich: 2 bis 9), und 72 % waren in jeglicher Therapielinie refraktär gegenüber CAR-T.

Die Wirksamkeit wurde auf Grundlage des primären Wirksamkeitsendpunkts der objektiven Ansprechrate (ORR) sowie des sekundären Endpunkts der Dauer des Ansprechens (DoR) gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges zentrales Gutachter-Komitee (IRC) unter Verwendung der Lugano-Kriterien von 2014 ermittelt (siehe Tabelle 10).

Siehe Tabelle 10

Die mediane Dauer der Nachbeobachtung für die DoR betrug 15 Monate (95-%-KI: 4,3; 16,3 Monate).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ordspono eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Malignomen der reifen B-Zellen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit r/r DLBCL in Studie 1625

Wirksamkeitsendpunkte	Ordspono (N = 127)
Objektive Ansprechrate (ORR), % (n) (95-%-KI)	52 % (66) (43; 61)
Rate des vollständigen Ansprechens (CR), % (n) (95-%-KI)	31 % (40) (24; 40)
Rate des partiellen Ansprechens (PR), % (n) (95-%-KI)	20 % (26) (14; 29)
Dauer des Ansprechens (DoR)[a]	N = 66
Patienten mit Ereignis, % (n)	61 % (40)
Median, Monate (95-%-KI)	11 (5; 25)
Dauer des vollständigen Ansprechens (DoCR)[b]	N = 40
Patienten mit Ereignis, % (n)	50 % (20)
Median, Monate (95-%-KI)	18 (10; NA)

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht abschätzbar.
[a] Die DoR ist definiert als die Zeit vom ersten Auftreten eines dokumentierten PR oder CR bis zum Auftreten eines Ereignisses beim Patienten (dokumentiertes Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt).
[b] Die DoCR ist definiert als die Zeit vom ersten Auftreten eines dokumentierten CR bis zum Auftreten eines Ereignisses beim Patienten (dokumentiertes Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt).

Tabelle 10: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit r/r DLBCL in Studie 1333

Wirksamkeitsendpunkte	Ordspono (N = 60)
Objektive Ansprechrate (ORR), % (n) (95-%-KI)	48 % (29) (35; 62)
Vollständiges Ansprechen (CR), % (n) (95-%-KI)	32 % (19) (20; 45)
Partielles Ansprechen (PR), % (n) (95-%-KI)	17 % (10) (8; 29)
Dauer des Ansprechens (DoR)[a]	N = 29
Patienten mit Ereignis, % (n)	38 % (11)
Median, Monate (95-%-KI)	15 (3; NA)

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht abschätzbar.
[a] Die DoR ist definiert als die Zeit vom ersten Auftreten eines dokumentierten PR oder CR bis zum Auftreten eines Ereignisses beim Patienten (dokumentiertes Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Odronextamab wurde bei Patienten mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) nach intravenöser Infusion über einen Dosisbereich von 0,03 mg bis 320 mg charakterisiert. Während des Zeitraums der schrittweisen Dosissteigerung ist die Disposition von Odronextamab konzentrations- und zeitabhängig. Wenn die Dosisstufen bei fortgesetzter Behandlung auf ≥ 80 mg ansteigen, wird das PK-Profil von Odronextamab im Steady State linear und dosisproportional. Die Expositionsparameter bei Dosen von ≥ 80 mg waren ungefähr dosisproportional (siehe Tabelle 11). Die PK war über die untersuchten B-NHL-Patientenpopulationen hinweg ähnlich.

Siehe Tabelle 11 auf Seite 12

Verteilung

Der geschätzte geometrische Mittelwert (CV%) des Verteilungsvolumens im Steady State (Vd_{ss}) von Odronextamab beträgt 9,34 l (CV% 48,5).

Biotransformation

Es wird erwartet, dass Odronextamab über katabole Stoffwechselwege zu kleinen Peptiden metabolisiert wird.

Elimination

Die Elimination von Odronextamab wird durch zwei parallele Prozesse vermittelt, einen linearen, nicht sättigbaren katabolen Prozess und einen nicht linearen, sättigbaren, zielgerichteten Weg, wobei die Clearance bei niedrigeren Dosen höher ist.

Nach Verabreichung der letzten Dosis von 160 mg einmal alle 2 Wochen im Steady State dauerte es 19 Wochen, bis die untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantification, LLOQ, 0,00313 mg/l) erreicht wurde; die Zeit bis zum Erreichen von 1 % der medianen C_{max} der 160-mg-Dosis einmal alle 2 Wochen betrug 12 Wochen.

Nach Verabreichung der letzten Dosis von 320 mg einmal alle 2 Wochen im Steady State dauerte es 24 Wochen, bis die LLOQ (0,00313 mg/l) erreicht wurde; die Zeit bis zum Erreichen von 1 % der medianen C_{max} der 320-mg-Dosis einmal alle 2 Wochen betrug 16 Wochen.

Tabelle 11: Vorhergesagte Expositionsparameter der empfohlenen Dosis für Odronextamab

	C_{max} (mg/l)[a]	C_{Tal} (mg/l)[a]	AUCτ (mg*Tag/l)[a,b]
Follikuläres Lymphom			
80 mg wöchentlich (Woche 12, Zyklus 4, Tag 15)	44,7 (18,4; 71,4)	28,8 (8,55; 47,9)	238 (88,1; 389)
160 mg alle 2 Wochen (Steady State, Woche 24 – 26)	67,9 (29,8; 105)	32,6 (6,95; 55,6)	600 (216; 954)
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom			
160 mg wöchentlich (Woche 12, Zyklus 4, Tag 15)	98,2 (49,2; 151)	66,9 (27,6; 103)	544 (254; 825)
320 mg alle 2 Wochen (Steady State, Woche 24 – 26)	147 (82,2; 223)	77,9 (35,2; 126)	1380 (672; 2090)

[a] Bei den Werten handelt es sich um den Median sowie die 5. und 95. Perzentile aus einer Simulation von 507 Teilnehmern mit B-NHL.
[b] AUCτ für das festgelegte Dosierungsintervall.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

In Bezug auf das Alter (22 bis 89 Jahre; N = 507), das Geschlecht, die ethnische Zugehörigkeit (Weiße [N = 316], asiatische Abstammung [N = 129] oder Schwarze [N = 7]), das Körpergewicht, eine Nierenfunktionsstörung oder eine leichte bis mäßige Leberfunktionsstörung wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Exposition gegenüber Odronextamab beobachtet.

Nierenfunktionsstörung
Die populationspharmakokinetische Analyse zu Odronextamab zeigte, dass die Kreatinin-Clearance (CrCl) keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Odronextamab hat. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und mit leichter (N = 178; CrCl ≥ 60 bis < 90 ml/min), mäßiger (N = 110; CrCl ≥ 30 bis < 60 ml/min) und schwerer (N = 4; CrCl ≥ 15 bis < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Exposition gegenüber Odronextamab beobachtet.

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit normaler Leberfunktion und mit leichter (N = 78; Gesamtbilirubin > ONG bis 1,5 × ONG oder AST > ONG) und mäßiger (N = 5; Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 × ONG und jeglicher AST-Wert) Leberfunktionsstörung wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Exposition gegenüber Odronextamab beobachtet. Die Auswirkungen einer schweren (Gesamtbilirubin > 3 bis 10 × ONG und jeglicher AST-Wert) Leberfunktionsstörung auf die PK von Odronextamab sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen und mutagenen Potenzial von Odronextamab durchgeführt.

Es wurden keine tierexperimentellen Untersuchungen zur Fertilität durchgeführt, um die Wirkung von Odronextamab zu beurteilen. In einer 16-wöchigen Toxikologiestudie mit wiederholter Verabreichung an Javaneraffen wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorgane und keine Auswirkungen auf die Samenanalyse oder den Menstruationszyklus beobachtet.

Es wurden keine tierexperimentellen Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität durchgeführt, um die Wirkung von Odronextamab zu beurteilen. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Odronextamab eine fötale B-Zell-Lymphozytopenie verursachen, die für den Fötus schädlich sein kann, sowie ein vorübergehendes CRS, das sich nachteilig auf die Erhaltung der Schwangerschaft auswirken kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat
Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für die gebrauchsfertige, verdünnte Ordspono-Infusionslösung wie folgt nachgewiesen:

- im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) für alle Dosen bis zu 24 Stunden.
- bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) für die 0,2-mg-Dosis mit Albumin (human) bis zu 6 Stunden.
- bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) für die Dosis von 0,5 mg oder höher bis zu 12 Stunden.

Verdünnte Infusionslösung entsorgen, wenn die Lagerzeit diese Grenzwerte überschreitet.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn das gebrauchsfertige Produkt nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und würden normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen vorgenommen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 2-ml-Durchstechflasche aus durchsichtigem Typ-I-Glas mit einem grauen Stopfen aus Chlorobutyl mit Beschichtung und einer Aluminium-Siegelkappe mit einem dunkelblauen Flip-off-Deckel, das 2 mg Odronextamab enthält.

Packung mit einer Durchstechflasche.

80 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 10-ml-Durchstechflasche aus durchsichtigem Typ-I-Glas mit einem grauen Stopfen aus Chlorobutyl mit Beschichtung und einer Aluminium-Siegelkappe mit einem hellgrünen Flip-off-Deckel, das 80 mg Odronextamab enthält.

Packung mit einer Durchstechflasche.

320 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

16 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 20-ml-Durchstechflasche aus durchsichtigem Typ-I-Glas mit einem grauen Stopfen aus Chlorobutyl mit Beschichtung und einer Aluminium-Siegelkappe mit einem weißen Flip-off-Deckel, das 320 mg Odronextamab enthält.

Packung mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Bei der Handhabung dieses Arzneimittels ist die korrekte aseptische Technik zu befolgen. Ordspono enthält kein Konservierungsmittel und ist nur für eine Einzeldosis vorgesehen. Alle nicht verwendeten Reste in der Durchstechflasche entsorgen. Nicht schütteln.

Hinweise zur Verdünnung

Vor der Verabreichung visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen untersuchen. Ordspono ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung. Die Durchstechflasche entsorgen, wenn die

Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder Schwebstoffe enthält.

Vorbereitung der 0,2-mg-Dosis

- Albumin (human) in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) in einem 100-ml-Infusionsbeutel [Polyvinylchlorid (PVC) oder Polyolefin (PO)] gemäß untenstehender Tabelle 12 vorbereiten.
  - **Hinweis:** Albumin (human) ist nur für die 0,2-mg-Dosis erforderlich, um die Adsorption von Odronextamab am intravenösen Filter zu verhindern. Wenn Albumin (human) verwendet wird, Informationen zur Rückverfolgbarkeit in Abschnitt 4.4 beachten.
- Die endgültige Konzentration von Albumin (human) sollte 0,04 % betragen.

Siehe Tabelle 12

- Albumin (human) und Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) durch vorsichtiges Umkehren vermischen. Nicht schütteln.
- 1 Durchstechflasche mit 2 mg Ordspono bereitstellen.
- Mit einer 1-ml-Spritze 0,1 ml aus der 2-mg-Ordspono-Durchstechflasche entnehmen und in den vorbereiteten 100-ml-Infusionsbeutel geben.
- Verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umkehren vermischen. Nicht schütteln.

Vorbereitung der 0,5-mg-Dosis

- Einen 50-ml-Infusionsbeutel (PVC oder PO) mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) bereitlegen.
- 1 Durchstechflasche mit 2 mg Ordspono bereitstellen.
- Mit einer 1-ml-Spritze 0,25 ml aus der 2-mg-Ordspono-Durchstechflasche entnehmen und in den 50-ml-Infusionsbeutel geben.
- Verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umkehren vermischen. Nicht schütteln.

Tabelle 12: Beispiele für die Konzentration und Volumina von Albumin (human), die für die 0,2-mg-Dosis erforderlich sind

Konzentration von Albumin (human)[a]	Volumen von Albumin (human) zur Zugabe zu einer 100 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), Infusionsbeutel
5 %	0,8 ml
20 %	0,2 ml
25 %	0,16 ml

[a] Albumin (human): Konzentration gemäß lokaler Verfügbarkeit verwenden. Beispiele hierfür sind unter anderem die folgenden Stärken: 5 %, 20 % oder 25 %.

Vorbereitung einer Dosis von 1 mg oder mehr

- Einen 50-ml- oder 100-ml-Infusionsbeutel (PVC oder PO) mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) bereitlegen.
- Die erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen bereitstellen und das entsprechende Ordspono-Volumen entnehmen.
  - Das spezifische Volumen für die vorgesehene Dosis ist Tabelle 13 zu entnehmen.
  - Das spezifische Volumen für Dosismodifikationen ist Tabelle 14 zu entnehmen (siehe Abschnitt 4.2).
- Das entsprechende Ordspono-Volumen in den Infusionsbeutel geben.
- Verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umkehren vermischen. Nicht schütteln.

Übersichtstabellen für die Verdünnung vor der Verabreichung

Siehe Tabellen 13 und 14

Die Aufbewahrungsbedingungen der verdünnten Lösung in Infusionsbeuteln sind in Abschnitt 6.3 aufgeführt.

Art der Anwendung

Ordspono ist nur zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung bestimmt. Ordspono muss unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden.

- Der erste Zyklus von Ordspono wird als 4-stündige Infusion verabreicht. Wenn Ordspono an Tag 1 von Zyklus 2 vertragen wird, kann die Infusionsdauer bei allen nachfolgenden Dosen auf 1 Stunde reduziert werden.
- Ordspono darf nicht als Stoß- oder Bolusinjektion verabreicht werden.
- Informationen zu den Prämedikationen und Postmedikationen sind Tabelle 1 zu entnehmen.
- Die Behandlungsleitlinien bei Dosen, die nicht vertragen werden, sind Tabelle 4, 5 und 6 zu entnehmen.

Nachdem Ordspono wie oben angewiesen verdünnt wurde, wie folgt verabreichen:

- Den vorbereiteten Infusionsbeutel mit der endgültigen Ordspono-Lösung mit dem Infusionsschlauch aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen(PE)-beschichtetem PVC oder Polyurethan (PU) verbinden. Es wird empfohlen, einen 0,2-µm- oder 5-µm-Polyethersulfon(PES)-Filter zu verwenden.
- Infusionsschlauch vollständig mit Ordspono füllen.
- Ordspono nicht mit anderen Arzneimitteln mischen und andere Arzneimittel nicht

Tabelle 13: Ordspono-Volumina zur Zugabe in den Infusionsbeutel (Standarddosen)

Ordspono-Dosis (mg)	Ordspono-Menge pro Durchstechflasche (mg)	Konzentration der Durchstechflasche (mg/ml)	Ordspono-Gesamtvolumen zur Vorbereitung der Dosis (ml)	Albumin (human) erforderlich	Volumen des Infusionsbeutels (PO oder PVC) mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (ml)
0,2	2	2	0,1	Ja	100
0,5	2	2	0,25	Nein	50
2	2	2	1	Nein	50 oder 100
10	2	2	5	Nein	50 oder 100
80	80	20	4	Nein	50 oder 100
160	80	20	8	Nein	50 oder 100
320	320	20	16	Nein	50 oder 100

Tabelle 14: Weitere Ordspono-Volumina zur Zugabe in den Infusionsbeutel für Dosismodifikationen

Ordspono-Dosis (mg)	Ordspono-Menge pro Durchstechflasche (mg)	Konzentration der Durchstechflasche (mg/ml)	Ordspono-Gesamtvolumen (ml)	Albumin (human) erforderlich	Volumen des Infusionsbeutels (PO oder PVC) mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (ml)
1	2	2	0,5	Nein	50 oder 100
5	2	2	2,5	Nein	50 oder 100
40	80	20	2	Nein	50 oder 100

gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang verabreichen.
- Nach Abschluss der Infusion von Ordspono die Infusionsleitung mit einer ausreichenden Menge Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) spülen, um sicherzustellen, dass der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels verabreicht wurde.

Beseitigung

Die Freisetzung von Arzneimitteln in die Umwelt sollte minimiert werden. Arzneimittel dürfen nicht über das Abwasser entsorgt werden, und die Entsorgung über den Haushaltsabfall ist zu vermeiden.

Die folgenden Punkte sollten bei der Verwendung und Entsorgung von Spritzen und anderen medizinischen scharfen/spitzen Gegenständen strikt beachtet werden:
- Nadeln und Spritzen dürfen niemals wiederverwendet werden.
- Alle gebrauchten Nadeln und Spritzen in einen Behälter für scharfe/spitze Gegenstände (stichsicherer Einwegbehälter) geben.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2
D02 HH27
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/24/1843/001
EU/1/24/1843/002
EU/1/24/1843/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

22. August 2024

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt