ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gazyvaro 1.000 mg concentrato per soluzione per infusione.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 40 mL di concentrato contiene 1.000 mg di obinutuzumab, equivalenti a una concentrazione prima della diluizione pari a 25 mg/mL.

Obinutuzumab è un anticorpo monoclonale anti-CD20 di tipo II umanizzato della sottoclasse IgG1, derivato dalla umanizzazione dell'anticorpo murino parenterale B-Ly1 e prodotto dalla linea cellulare ovarica di hamster cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Liquido trasparente, da incolore a leggermente marrone.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Leucemia linfocitica cronica (LLC)

Gazyvaro in associazione a clorambucile è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da LLC non pretrattata e con comorbilità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena (vedere paragrafo 5.1).

Linfoma follicolare (LF)

Gazyvaro in associazione a chemioterapia, seguito da Gazyvaro come terapia di mantenimento nei soggetti che ottengono una risposta, è indicato per il trattamento di pazienti con LF avanzato non pretrattato (vedere sezione 5.1).

Gazyvaro in associazione a bendamustina, seguito da Gazyvaro in mantenimento è indicato nel trattamento di pazienti con LF che non rispondono o che hanno avuto progressione di malattia durante o fino a 6 mesi dopo il trattamento con rituximab o un regime contenente rituximab.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Gazyvaro deve essere somministrato sotto l'attenta supervisione di un medico esperto e in un ambiente con immediata disponibilità di apparecchiature per la rianimazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Posologia

Profilassi e premedicazione della sindrome da lisi tumorale (Tumour Lysis Syndrome, TLS)

I pazienti che presentano un'elevata massa tumorale e/o un'elevata conta dei linfociti circolanti (> 25 x 10^9/l) e/o una compromissione renale (Cl Cr < 70 mL/min) sono considerati a rischio di TSL e devono ricevere una profilassi.
La profilassi deve consistere in un'adeguata idratazione e somministrazione di uricostatici (per es. *allopurinolo*) o in un idoneo trattamento alternativo quale un urato-ossidasi (per es. *rasburicase*), 12-24 ore prima dell'inizio dell'infusione di Gazyvaro, secondo la pratica clinica corrente (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono continuare a ricevere la profilassi prima di ogni successiva infusione, se ritenuto opportuno.

Profilassi e premedicazione per le reazioni correlate all'infusione (Infusion-Related Reaction, IRR)

La premedicazione con medicinali da somministrare al fine di ridurre il rischio di IRR è descritta in tabella 1 (vedere anche paragrafo 4.4). La premedicazione con corticosteroidi è raccomandata in pazienti con LF ed è obbligatoria in pazienti con LLC al primo ciclo di trattamento (vedere tabella 1). La premedicazione per le successive infusioni ed altre premedicazioni devono essere effettuate come di seguito descritto.

Durante il tempo in cui Gazyvaro viene somministrato per via endovenosa può verificarsi ipotensione come sintomo di una IRR. Pertanto, si deve valutare la sospensione di trattamenti antipertensivi nelle 12 ore precedenti e per tutta la durata di ciascuna infusione di Gazyvaro, nonché nella prima ora successiva alla somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1 Premedicazione con medicinali da somministrare prima dell'infusione di Gazyvaro per ridurre il rischio di IRR in pazienti con LLC e LF (vedere paragrafo 4.4)

Giorno del ciclo di trattamento	Pazienti che necessitano di premedicazione	Premedicazione	Somministrazione
Ciclo 1: Giorno 1 per LLC e LF	Tutti i pazienti.	Corticosteroide endovenoso[1,4] (obbligatoria per LLC e raccomandata per LF)	Completata almeno 1 ora prima dell'infusione di Gazyvaro
		Analgesico/antipiretico orale[2]	Almeno 30 minuti prima dell'infusione di Gazyvaro
		Antistaminico[3]	
Ciclo 1: Giorno 2 solo per LLC	Tutti i pazienti.	Corticosteroide endovenoso[1] (obbligatoria)	Completata almeno 1 ora prima dell'infusione di Gazyvaro
		Analgesico/antipiretico orale[2]	Almeno 30 minuti prima dell'infusione di Gazyvaro
		Antistaminico[3]	
Tutte le infusioni successive per LLC e LF	Pazienti senza IRR durante l'infusione precedente	Analgesico/antipiretico orale[2]	Almeno 30 minuti prima dell'infusione di Gazyvaro
	Pazienti con una IRR (di grado 1 o 2) durante l'infusione precedente	Analgesico/antipiretico orale[2] Antistaminico[3]	
	Pazienti con una IRR di grado 3 durante l'infusione precedente OPPURE Pazienti con conta linfocitaria >25 x 10^9/l prima del trattamento successivo	Corticosteroide endovenoso[1,4]	Completata almeno 1 ora prima dell'infusione di Gazyvaro
		Analgesico/antipiretico orale[2] Antistaminico[3]	Almeno 30 minuti prima dell'infusione di Gazyvaro

[1] *100 mg di prednisone/prednisolone oppure 20 mg di desametasone oppure 80 mg di metilprednisolone. L'idrocortisone non deve essere utilizzato poiché non si è dimostrato efficace nel ridurre la frequenza delle IRR.*
[2] Per es. *1.000 mg di acetaminofene/paracetamolo.*
[3] Per es. *50 mg di difenidramina.*
[4] *Qualora venga somministrato un regime chemioterapico a base di corticosteroidi lo stesso giorno di Gazyvaro, il corticosteroide può essere somministrato come medicinale orale purché ciò avvenga almeno 60 minuti prima dell'infusione di Gazyvaro, nel qual caso non è necessaria alcuna premedicazione supplementare con corticosteroidi e.v.*

Dose

Leucemia linfocitica cronica (LLC, in associazione a clorambucile[1])

Per pazienti con LLC, la dose raccomandata di Gazyvaro in associazione a clorambucile è illustrata nella Tabella 2.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ciclo 1

La dose raccomandata di Gazyvaro in associazione a clorambucile è pari a 1.000 mg somministrati complessivamente nel Giorno 1 e il Giorno 2, (o solo il Giorno 1), e 1.000 mg somministrati il Giorno 8 e il Giorno 15 del primo ciclo di trattamento della durata di 28 giorni.

Per l'infusione dei Giorni 1 e 2 devono essere preparate due sacche infusionali (100 mg per il Giorno 1 e 900 mg per il Giorno 2). Se si completa la somministrazione della prima sacca senza apportare modifiche alla velocità di infusione e senza interruzioni, è possibile somministrare la seconda sacca lo stesso giorno (senza dover ritardare la dose o ripetere la premedicazione), a condizione che sussistano il tempo e le condizioni necessari nonché un adeguato controllo medico nell'arco dell'intera infusione. Se durante la somministrazione dei primi 100 mg si apportano modifiche alla velocità di infusione o si verificano interruzioni, la seconda sacca deve essere somministrata il giorno successivo.

Cicli 2–6

La dose raccomandata di Gazyvaro in associazione a clorambucile è pari a 1.000 mg somministrati il Giorno 1 di ogni ciclo.

Tabella 2 Dose di Gazyvaro da somministrare durante i 6 cicli di trattamento, ciascuno della durata di 28 giorni per pazienti con LLC

Ciclo	Giorno del trattamento	Dose di Gazyvaro
Ciclo 1	Giorno 1	100 mg
	Giorno 2 (o continuazione del Giorno 1)	900 mg
	Giorno 8	1.000 mg
	Giorno 15	1.000 mg
Cicli 2-6:	Giorno 1	1.000 mg

[1]Vedere paragrafo 5.1 per informazioni relative alla dose di clorambucile

Durata del trattamento
Sei cicli di trattamento, ciascuno della durata di 28 giorni.

Dosi ritardate o non somministrate
Se si salta una dose programmata di Gazyvaro, questa deve essere somministrata con la massima tempestività; non attendere la successiva dose programmata. Occorre mantenere l'intervallo di trattamento tra una dose e la successiva prevista per Gazyvaro.

Linfoma Follicolare

Per pazienti con LF, la dose raccomandata di Gazyvaro in associazione a chemioterapia è illustrata nella Tabella 3.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Pazienti con linfoma follicolare non pretrattato

Induzione (in associazione a chemioterapia[2])
Gazyvaro deve essere somministrato insieme alla chemioterapia come segue:

- Sei cicli della durata di 28 giorni in associazione a bendamustina[2] o
- Sei cicli della durata di 21 giorni in associazione a ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisolone (CHOP), seguiti da altri 2 cicli di Gazyvaro in monoterapia o
- Otto cicli della durata di 21 giorni in associazione a ciclofosfamide, vincristina, e prednisone/prednisolone/metilprednisolone (CVP).

Mantenimento
I pazienti che ottengono una risposta completa o parziale al trattamento di induzione con Gazyvaro in associazione a chemioterapia (CHOP o CVP o bendamustina) devono continuare a ricevere Gazyvaro 1.000 mg in monoterapia di mantenimento una volta ogni 2 mesi per 2 anni o fino a progressione della malattia (a seconda di quello che si verifica prima).

Pazienti con linfoma follicolare non responsivi o andati incontro a progressione durante o fino a 6 mesi dopo il trattamento con rituximab o con un regime contenente rituximab

Induzione (in associazione a bendamustina[2])
Gazyvaro deve essere somministrato per sei cicli della durata di 28 giorni in associazione a bendamustina[2].

Mantenimento
I pazienti che hanno ottenuto una risposta completa o parziale al trattamento di induzione con Gazyvaro in combinazione con bendamustina (primi 6 cicli di trattamento) o che hanno una malattia stabile, devono continuare a ricevere Gazyvaro 1.000 mg in monoterapia come terapia di mantenimento una volta ogni 2 mesi per 2 anni o fino a progressione della malattia (a seconda di quello che si verifica prima).

Tabella 3 Linfoma follicolare: dose di Gazyvaro da somministrare durante il trattamento di induzione, seguito dal trattamento di mantenimento

Ciclo	Giorno di trattamento	Dose di Gazyvaro
Ciclo 1	Giorno 1	1.000 mg
	Giorno 8	1.000 mg
	Giorno 15	1.000 mg
Cicli 2-6 o 2-8:	Giorno 1	1.000 mg
Mantenimento	Ogni 2 mesi per 2 anni o fino a progressione della malattia (a seconda di quello che si verifica prima)	1.000 mg

[2]Vedere paragrafo 5.1 per informazioni relative alla dose di bendamustine

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Durata del trattamento
Trattamento di induzione della durata di circa sei mesi (sei cicli di trattamento con Gazyvaro, ciascuno della durata di 28 giorni, in associazione a bendamustina, o otto cicli di trattamento con Gazyvaro, ciascuno della durata di 21 giorni, in associazione a CHOP o CVP) seguito dal mantenimento ogni 2 mesi per 2 anni o fino a progressione della malattia (a seconda di quello che si verifica prima).

Dosi ritardate o non somministrate
Se si salta una dose programmata di Gazyvaro, questa deve essere somministrata con la massima tempestività; non ometterla né attendere la successiva dose programmata.
Se prima del giorno 8 o 15 del ciclo 1 si manifestano tossicità per le quali è necessario posticipare il trattamento, le dosi corrispondenti a tali giorni devono essere somministrate dopo la loro risoluzione. In tal caso, tutte le visite successive e l'inizio del ciclo 2 verranno posticipati in funzione del ritardo accumulato nel ciclo 1.

Durante il trattamento di mantenimento, occorre mantenere il dosaggio iniziale per le dosi successive.

Modifiche della dose durante il trattamento (tutte le indicazioni)
Non sono raccomandate riduzioni della dose di Gazyvaro.

Per la gestione degli eventi avversi sintomatici (compresi IRR), vedere paragrafo successivo ('Gestione delle IRR o paragrafo 4.4).

Popolazioni particolari

Pazienti anziani
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (*clearance* della creatinina [Cl Cr] 30-89 mL/min) (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di Gazyvaro in pazienti con severa compromissione renale non sono state ancora stabilite (Cl Cr < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Compromissione epatica
La sicurezza e l'efficacia di Gazyvaro in pazienti con compromissione epatica non sono state ancora stabilite. Non è possibile fornire specifiche raccomandazioni per la dose.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Gazyvaro nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Gazyvaro è per uso endovenoso e deve essere somministrato dopo la diluizione mediante infusione attraverso una linea dedicata (vedere paragrafo 6.6). Gazyvaro non deve essere somministrato come *push* o bolo endovenoso.

Per le istruzioni sulla diluizione di Gazyvaro prima della somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

Le istruzioni sulla velocità di infusione sono illustrate nelle Tabelle 4-6.

Leucemia linfocitica cronica (LLC)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 4 Leucemia linfocitica cronica: velocità di infusione standard in assenza di IRR/ipersensibilità e raccomandazioni qualora con l'infusione precedente si sia manifestata una IRR

Ciclo	**Giorno del trattamento**	**Velocità dell'infusione** La velocità di infusione può essere aumentata a condizione che il paziente possa tollerarla. Per la gestione delle IRR che si manifestano durante l'infusione, consultare il paragrafo "Gestione delle IRR".
Ciclo 1	Giorno 1 (100 mg)	Somministrare a 25 mg/h nell'arco di 4 ore. Non aumentare la velocità di infusione.
	Giorno 2 (o continuazione del Giorno 1) (900 mg)	Se non si sono verificate IRR durante l'infusione precedente, somministrare a 50 mg/h. È possibile aumentare gradualmente la velocità di infusione con incrementi di 50 mg/h ogni 30 minuti fino a una velocità massima di 400 mg/h. Se durante l'infusione precedente il paziente ha manifestato una IRR, iniziare la somministrazione a 25 mg/h. È possibile aumentare gradualmente la velocità di infusione con incrementi di 50 mg/h ogni 30 minuti fino a una velocità massima di 400 mg/h.
	Giorno 8 (1.000 mg)	Se non si sono verificate IRR durante l'infusione precedente, qualora la velocità di infusione finale sia stata di 100 mg /h o più veloce, è possibile iniziare le infusioni a una velocità di 100 mg/h, aumentandola con incrementi di 100 mg/h ogni 30 minuti fino a una velocità massima di 400 mg/h. Se durante l'infusione precedente il paziente ha manifestato una IRR, somministrare a 50 mg/h. È possibile aumentare gradualmente la velocità di infusione con incrementi di 50 mg/h ogni 30 minuti fino a una velocità massima di 400 mg/h.
	Giorno 15 (1.000 mg)	
Cicli 2-6:	Giorno 1 (1.000 mg)	

Linfoma follicolare (LF)

Nel Ciclo 1, Gazyvaro deve essere somministrato mediante infusione alla velocità standard (vedere Tabella 5). Nei pazienti che durante il Ciclo 1 non manifestano reazioni correlate ainfusione (IRR) di grado ≥ 3, Gazyvaro può essere somministrato attraverso infusione di breve durata (circa 90 minuti) (SDI) a partire dal Ciclo 2 (vedere Tabella 6).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 5 Linfoma follicolare: velocità di infusione standard e raccomandazioni qualora con l'infusione precedente si sia manifestata una IRR

<table>
<tr><th>Ciclo</th><th>Giorno di trattamento</th><th>Velocità dell'infusione
La velocità di infusione può essere aumentata a condizione che il paziente possa tollerarla. Per la gestione delle IRR che si manifestano durante l'infusione, consultare il paragrafo "Gestione delle IRR".</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Ciclo 1</td><td>Giorno 1
(1.000 mg)</td><td>Somministrare a 50 mg/h.
La velocità di infusione può essere aumentata con incrementi di 50 mg/h ogni 30 minuti fino a una velocità massima di 400 mg/h.</td></tr>
<tr><td>Giorno 8
(1.000 mg)</td><td rowspan="5">Se durante l'infusione precedente non si sono verificate IRR o si è manifestata una IRR di grado 1, qualora la velocità di infusione finale sia stata di 100 mg /h o più veloce, è possibile iniziare le infusioni a una velocità di 100 mg/h, aumentandola con incrementi di 100 mg/h ogni 30 minuti fino a una velocità massima di 400 mg/h.

Se durante l'infusione precedente il paziente ha manifestato una IRR di grado uguale o superiore a 2, somministrare a 50 mg/h. È possibile aumentare gradualmente la velocità di infusione con incrementi di 50 mg/h ogni 30 minuti fino a una velocità massima di 400 mg/h.</td></tr>
<tr><td>Giorno 15
(1.000 mg)</td></tr>
<tr><td></td></tr>
<tr><td>Cicli 2-6 o 2-8</td><td>Giorno 1
(1.000 mg)</td></tr>
<tr><td>Mantenimento</td><td>Ogni 2 mesi per 2 anni o fino a progressione della malattia (a seconda di quello che si verifica prima)</td></tr>
</table>

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 6 Linfoma follicolare: velocità dell'infusione di breve durata e raccomandazioni qualora con l'infusione precedente si sia manifestata una IRR

Ciclo	Giorno di trattamento	**Velocità di infusione** Per la gestione delle IRR che si manifestano durante l'infusione, consultare il paragrafo "Gestione delle IRR".
Cicli 2-6 o 2-8	Giorno 1 (1.000 mg)	Se durante il Ciclo 1 non si sono manifestate IRR di grado ≥ 3: 100 mg/h per 30 minuti, quindi 900 mg/h per circa 60 minuti. Se durante la precedente infusione (SDI) si è manifestata una IRR di grado 1-2, con sintomi persistenti fino all'inizio del ciclo successivo o una IRR di grado 3, somministrare la successiva infusione di obinutuzumab alla velocità standard (vedere Tabella 5).
Mantenimento	Ogni 2 mesi per 2 anni o fino a progressione della malattia (a seconda di ciò che si verifica prima)	

Gestione delle IRR (tutte le indicazioni)

La gestione delle IRR può richiedere l'interruzione temporanea della somministrazione, la riduzione della velocità di infusione o l'interruzione del trattamento con Gazyvaro come indicato di seguito (vedere anche paragrafo 4.4).

- Grado 4 (pericolosa per la vita): l'infusione deve essere sospesa e la terapia definitivamente interrotta.
- Grado 3 (severo): l'infusione deve essere temporaneamente sospesa e i sintomi devono essere trattati. L'infusione può essere ripresa alla risoluzione dei sintomi, a una velocità ridotta non più della metà rispetto a quella precedentemente adottata (ovvero la velocità utilizzata nel momento in cui si è verificata la IRR) e, se il paziente non manifesta alcun sintomo indicativo di una IRR, è possibile ripristinare l'aumento graduale della velocità di infusione in base agli incrementi e intervalli appropriati per la dose terapeutica (vedere Tabelle 4-6). Per pazienti con LLC che ricevono la dose al giorno 1 (Ciclo 1) suddivisa nei primi due giorni, la velocità dell'infusione del Giorno 1 (Ciclo 1) può essere riportata fino a 25 mg/h dopo un'ora, senza però essere ulteriormente incrementata.
  Se il paziente manifesta per la seconda volta una IRR di grado 3, l'infusione deve essere sospesa e la terapia definitivamente interrotta.
- Grado 1-2 (da lieve a moderato): la velocità di infusione deve essere ridotta e i sintomi devono essere trattati. L'infusione può essere ripresa alla risoluzione dei sintomi e, se il paziente non manifesta alcun sintomo indicativo di una IRR, è possibile ripristinare l'aumento graduale della velocità di infusione in base agli incrementi e intervalli appropriati per la dose terapeutica (vedere Tabelle 4-6). Per pazienti con LLC che ricevono la dose al giorno 1 (Ciclo 1) suddivisa nei primi due giorni, la velocità dell'infusione del Giorno 1 può essere aumentata fino a 25 mg/h dopo un'ora, senza però essere ulteriormente incrementata.

Gestione delle IRR che si manifestano durante la SDI

- Grado 4 (rischioso per la vita): l'infusione deve essere arrestata e la terapia definitivamente interrotta.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Grado 3 (severa): l'infusione deve essere temporaneamente interrotta e i sintomi devono essere trattati. L'infusione potrà essere ripresa alla risoluzione dei sintomi, ma ad una velocità ridotta e non superiore alla metà di quella adottata in precedenza (ovvero la velocità utilizzata nel momento in cui si è verificata la IRR) e non superiore a 400 mg/h.

Se dopo aver ripreso l'infusione il paziente manifesta una seconda IRR di grado 3, questa deve essere arrestata e la terapia definitivamente interrotta. Se il paziente è in grado di portare a termine l'infusione senza altre IRR di grado 3, l'infusione successiva deve essere somministrata a una velocità non superiore a quella standard.

- Grado 1-2 (da lieve a moderata): la velocità di infusione deve essere ridotta e i sintomi devono essere trattati. L'infusione potrà essere ripresa alla risoluzione dei sintomi e, se il paziente non manifesta alcun sintomo indicativo di una IRR, è possibile ripristinare l'aumento graduale della velocità di infusione sulla base di incrementi e intervalli appropriati per la dose terapeutica (vedere Tabelle 5-6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati (o dichiarati) chiaramente nella cartella clinica del paziente.

Sulla base di un'analisi condotta in un sottogruppo di pazienti con linfoma follicolare precedentemente non trattato, l'efficacia nei pazienti di un basso rischio di FLIPI (0-1) è ad oggi non conclusiva (vedere paragrafo 5.1). La scelta della terapia per questi pazienti deve essere considerata con cautela sulla base del profilo di sicurezza totale del Gazyvaro più chemioterapia e la specifica situazione del paziente.

<u>Reazioni correlate all'infusione</u>

Nei pazienti in terapia con Gazyvaro le reazioni avverse da farmaco (*Adverse Drug Reaction*, ADR) più frequentemente osservate sono state le IRR, verificatesi prevalentemente durante l'infusione dei primi 1.000 mg. Le IRR possono essere correlate alla sindrome da rilascio di citochine, segnalata anche in pazienti trattati con Gazyvaro. Nei pazienti con LLC trattati con terapie combinate volte alla prevenzione delle IRR (corticosteroidi, analgesici/antistaminici orali, sospensione di trattamenti antipertensivi durante la mattina della prima infusione e somministrazione nell'arco di due giorni della dose relativa al Giorno 1 del Ciclo 1), descritte nel paragrafo 4.2, è stata riscontrata una diminuzione dell'incidenza delle IRR di qualsiasi Grado. I tassi delle IRR di grado 3-4 (basati su un numero relativamente esiguo di pazienti) si sono rivelati simili prima e dopo l'adozione delle misure di mitigazione, a cui occorre attenersi al fine di ridurre le IRR (vedere paragrafo 4.2). L'incidenza e la severità dei sintomi correlati all'infusione sono sensibilmente diminuite dopo i primi 1.000 mg somministrati, e la maggior parte dei pazienti non ha sviluppato IRR durante le successive somministrazioni di Gazyvaro (vedere paragrafo 4.8).

Benché nella maggioranza dei pazienti, indipendentemente dall'indicazione, le IRR siano state di intensità da lieve a moderata e gestibili interrompendo temporaneamente la prima infusione o rallentandone la velocità, sono state segnalate anche IRR severe e pericolose per la vita che hanno richiesto un trattamento sintomatico. Le IRR possono essere clinicamente indistinguibili dalle reazioni allergiche immunoglobuline E (IgE)-mediate (per es. anafilassi). I pazienti con elevato carico tumorale e/o elevata conta linfocitaria circolante [> 25 x 10^9/l] in pazienti con LLC) possono essere esposti a un rischio maggiore di IRR severe. I pazienti con compromissione renale (Cl Cr < 50 mL/min) e i pazienti con indice di comorbilità (*Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS) > 6 e Cl Cr < 70 mL/min sono esposti a un rischio maggiore di IRR, incluse IRR severe (vedere paragrafo 4.8). Per la gestione delle IRR, vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Ai pazienti non devono essere somministrate ulteriori infusioni di Gazyvaro nel caso in cui questi manifestino:

- sintomi respiratori acuti pericolosi per la vita,
- una IRR di grado 4 (ossia pericolosa per la vita), oppure
- una IRR di grado 3 per la seconda volta (prolungata/ricorrente), successivamente alla ripresa della prima infusione o durante un'infusione successiva.

I pazienti che presentano una patologia cardiaca o polmonare pre-esistente devono essere attentamente monitorati per l'intera durata dell'infusione e nel periodo successivo ad essa. Durante il tempo in cui Gazyvaro viene somministrato per via endovenosa può verificarsi ipotensione. Pertanto, si deve valutare la sospensione di trattamenti antipertensivi nelle 12 ore precedenti e per tutta la durata di ciascuna infusione di Gazyvaro, nonché nella prima ora successiva alla somministrazione. Per i pazienti esposti a un rischio acuto di crisi ipertensiva devono essere valutati i rischi e i benefici connessi alla sospensione della terapia antipertensiva assunta.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità a esordio immediato (ad es. anafilassi) e tardivo (ad es. malattia da siero) sono state riscontrate in pazienti trattati con Gazyvaro. Le reazioni di ipersensibilità possono essere difficili da distinguere clinicamente dalle IRR. I sintomi di ipersensibilità possono manifestarsi dopo una precedente esposizione e molto raramente con la prima infusione. Se si sospetta l'insorgenza di una reazione di ipersensibilità durante o dopo un'infusione, l'infusione deve essere sospesa e il trattamento deve essere definitivamente interrotto. I pazienti con ipersensibilità nota a obinutuzumab non devono essere trattati (vedere paragrafo 4.3).

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

Con l'uso di Gazyvaro è stata segnalata TLS. I pazienti ritenuti a rischio di TLS (ovvero pazienti che presentano una elevata massa tumorale e/o un'elevata conta dei linfociti circolanti [> 25 x 10^9/l]) e/o una compromissione renale (Cl Cr < 70 mL/min) devono ricevere una profilassi. La profilassi deve consistere in un'adeguata idratazione e somministrazione di uricostatici (per es. allopurinolo) o in un idoneo trattamento alternativo quale un urato-ossidasi (per e.s. *rasburicase*), 12-24 ore prima dell'infusione di Gazyvaro, secondo la pratica clinica corrente (vedere paragrafo 4.2).
Tutti i pazienti considerati a rischio devono essere attentamente monitorati durante i giorni iniziali del trattamento in particolare in relazione alla funzionalità renale, ai valori di potassio e acido urico. Eventuali ulteriori trattamenti come da linee guida, in accordo alla pratica clinica corrente, devono essere seguite. Il trattamento della TLS include la correzione delle anomalie elettrolitiche, il monitoraggio della funzionalità renale, il mantenimento del bilancio idrico e la somministrazione di trattamenti di supporto, compresa dialisi, se indicata.

Neutropenia

Durante il trattamento con Gazyvaro è stata segnalata neutropenia severa e potenzialmente letale, compresa neutropenia febbrile. I pazienti che manifestano neutropenia devono essere attentamente monitorati con periodici esami di laboratorio fino alla risoluzione. Nel caso in cui si riveli necessario il trattamento, questo deve essere somministrato in base alle linee guida locali e deve essere valutata la somministrazione di fattori stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF). Qualsiasi segno di infezione concomitante deve essere trattato in modo appropriato. Nell'eventualità in cui si manifesti neutropenia severa o pericolosa per la vita si deve valutare la possibilità di ritardare la dose.
E' fortemente raccomandato che pazienti con neutropenia severa della durata superiore a 1 settimana, debbano ricevere profilassi antimicrobica per tutto il periodo di trattamento fino al raggiungimento al grado 1 o 2. Deve essere considerata anche una profilassi antivirale e antifungina (vedere paragrafo

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.2). Può manifestarsi neutropenia a insorgenza tardiva (verificatasi > 28 giorni dopo la fine del trattamento) o neutropenia prolungata (durata oltre 28 giorni dopo il completamento/l'interruzione del trattamento). I pazienti con compromissione renale (Cl Cr < 50 mL/min) sono esposti a un rischio maggiore di neutropenia (vedere paragrafo 4.8).

Piastrinopenia

Durante il trattamento con Gazyvaro è stata osservata piastrinopenia severa e pericolosa per la vita, compresa piastrinopenia acuta (verificatasi nelle 24 ore successive all'infusione). I pazienti con compromissione renale (Cl Cr < 50 mL/min) sono esposti a un rischio maggiore di piastrinopenia (vedere paragrafo 4.8). Durante il Ciclo 1, nei pazienti trattati con Gazyvaro sono stati altresì segnalati eventi emorragici con esito fatale. Tuttavia, non è stata stabilita alcuna correlazione tra la piastrinopenia e gli eventi emorragici.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per la comparsa di piastrinopenia, in particolare durante il primo ciclo di trattamento; devono essere eseguiti esami di laboratorio con cadenza periodica fino alla completa risoluzione dell'evento e, nel caso di piastrinopenia severa o pericolosa per la vita, deve essere ritardata la somministrazione della dose. La trasfusione di prodotti ematici (ossia trasfusione piastrinica) secondo la prassi sanitaria è a discrezione del medico. Inoltre, si deve valutare, in particolare durante il primo ciclo di trattamento, l'uso di qualsiasi terapia concomitante potenzialmente in grado di peggiorare gli eventi correlati alla piastrinopenia, quali inibitori piastrinici e anticoagulanti.

Anomalie della coagulazione, inclusa coagulazione intravascolare disseminata (CID)

Nell'ambito di studi clinici e di sorveglianza post-marketing in pazienti trattati con Gazyvaro è stata segnalata CID, inclusi eventi fatali. La maggior parte dei casi riguardava CID non evidente, con alterazioni subcliniche (asintomatiche) delle piastrine e dei parametri di coagulazione di laboratorio che si sono manifestate entro 1-2 giorni dalla prima infusione e si sono risolte spontaneamente, in genere entro una o due settimane, senza richiedere l'interruzione del farmaco o un intervento specifico. In alcuni casi gli eventi sono stati associati a IRR e/o TLS. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio di base per la CID. I pazienti con sospetta CID non evidente devono essere attentamente monitorati con la valutazione dei parametri di coagulazione, comprese le piastrine, e l'osservazione clinica finalizzata a rilevare segni o sintomi di CID evidente. Gazyvaro deve essere interrotto alla prima insorgenza di sospetta CID evidente e deve essere iniziato un trattamento appropriato.

Peggioramento della malattia cardiaca pre-esistente

Nei pazienti affetti da malattia cardiaca pre-esistente in terapia con Gazyvaro si sono verificati aritmie (quali fibrillazione atriale e tachiaritmia), angina pectoris, sindrome coronarica acuta, infarto del miocardio e insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi possono verificarsi nell'ambito di una reazione correlata all'infusione e avere esito fatale. Pertanto i pazienti con anamnesi di malattia cardiaca devono essere attentamente monitorati, nonché idratati con cautela al fine di prevenire un possibile sovraccarico di liquidi.

Infezioni

Gazyvaro non deve essere somministrato in presenza di un'infezione attiva e si deve prestare attenzione nel valutare l'uso di questo medicinale in pazienti con anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche. Gravi infezioni batteriche e fungine e infezioni virali di nuova insorgenza o riattivate possono verificarsi durante la terapia con Gazyvaro e dopo il suo completamento. Sono state segnalate infezioni con esito fatale.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti (LLC) con indice CIRS > 6 e Cl Cr < 70 mL/min sono esposti a un rischio maggiore di infezioni, incluse infezioni severe (vedere paragrafo 4.8). In tutte le fasi degli studi sul linfoma follicolare, compreso il *follow-up*, è stata osservata un'alta incidenza di infezioni, la più elevata nella fase di mantenimento. Durante la fase di *follow-up* vengono riscontrate infezioni di grado 3-5 con maggiore frequenza nei pazienti trattati con Gazyvaro più bendamustina nella fase di induzione.

Riattivazione dell'epatite B

Nei pazienti trattati con anticorpi anti-CD20, compreso Gazyvaro, può verificarsi riattivazione del virus dell'epatite B (*Hepatitis B virus*, HBV), che in alcuni casi può comportare epatite fulminante, insufficienza epatica e decesso (vedere paragrafo 4.8). Lo screening per HBV deve essere effettuato in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con Gazyvaro e deve almeno includere la determinazione dell'antigene di superficie dell'epatite B (*Hepatitis B surface Antigen*, HBsAg) e dell'anticorpo anti-core dell'epatite B (*Hepatitis B core Antibody*, HBcAb). Questi test possono poi essere integrati con altri marcatori appropriati secondo le linee guida locali. I pazienti con infezione attiva da epatite B non devono essere trattati con Gazyvaro. I pazienti con sierologia positiva per epatite B devono essere valutati da un epatologo prima dell'inizio del trattamento e devono essere monitorati e seguiti secondo gli standard clinici locali al fine di prevenire la riattivazione dell'epatite.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML)

Nei pazienti trattati con Gazyvaro è stata segnalata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) (vedere paragrafo 4.8). Si deve considerare una diagnosi di PML in qualsiasi paziente che presenti manifestazioni neurologiche di nuova insorgenza o alterazioni delle manifestazioni neurologiche pre-esistenti. I sintomi indicativi di PML sono aspecifici e possono variare a seconda della regione cerebrale interessata. Sintomi motori con manifestazioni del tratto corticospinale (per es. debolezza muscolare, paralisi e disturbi del sensorio), anomalie sensoriali, sintomi cerebellari e difetti del campo visivo sono comuni. È possibile che si verifichino alcuni segni/sintomi considerati "corticali" (per es. afasia o disorientamento visuo-spaziale). La diagnosi di PML include, tra l'altro, un consulto neurologico e la conferma con RM cerebrale e rachicentesi (analisi del liquido cerebrospinale per il rilevamento del DNA del virus John Cunningham). Durante l'esecuzione degli accertamenti per possibile PML la terapia con Gazyvaro deve essere sospesa e in caso di conferma di PML definitivamente interrotta. Si deve inoltre considerare l'interruzione o la riduzione di qualsiasi chemioterapia o trattamento immunosoppressivo concomitante. Il paziente deve essere indirizzato a un neurologo per la valutazione e il trattamento della PML.

Immunizzazione

Non è stata studiata la sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi o attenuati a seguito alla terapia con Gazyvaro e, pertanto, la vaccinazione con vaccini con virus vivo non è raccomandata durante il trattamento o fino al recupero dei linfociti B.

Esposizione in utero a obinutuzumab e vaccinazione di neonati con vaccini con virus vivo

A causa della potenziale deplezione dei linfociti B in neonati di madri che sono state esposte a Gazyvaro durante la gravidanza, i neonati devono essere monitorati per l'insorgenza di deplezione dei linfociti B e la vaccinazione con vaccini con virus vivo deve essere posticipata fino a quando la conta dei linfociti B del neonato non si sia ristabilita. La sicurezza e la tempistica con cui effettuare la vaccinazione deve essere valutata con il medico del neonato (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati formalmente condotti studi di interazione tra medicinali, tuttavia sono stati condotti limitati sotto-studi di interazione tra Gazyvaro con bendamustina, CHOP, fludarabina e ciclofosfamide (FC), e clorambucile.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il rischio di interazioni con altri medicinali concomitanti non può essere escluso.

Interazioni farmacocinetiche

Poiché obinutuzumab non è un substrato, un inibitore o un induttore del citocromo P450 (CYP450), degli enzimi uridina difosfato glucuroniltransferasi (UGT) e di trasportatori quali la P-glicoproteina, non è prevista alcuna interazione farmacocinetica con medicinali notoriamente metabolizzati da tali sistemi enzimatici.

La co-somministrazione con Gazyvaro non ha effetto sulla farmacocinetica della bendamustina, FC, clorambucile o ognuno dei componenti di CHOP. In aggiunta non ci sono stati apparentemente effetti di bendamustina, FC, clorambucile o CHOP sulla farmacocinetica di Gazyvaro.

Interazioni farmacodinamiche

A causa dell'effetto immunosoppressivo di obinutuzumab la vaccinazione con vaccini con virus vivo non è raccomandata durante il trattamento e fino al ripristino dei linfociti B (vedere paragrafo 4.4).

L'associazione di obinutuzumab con clorambucile, bendamustina, CHOP o CVP può incrementare il rischio di neutropenia (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante e nei 18 mesi successivi al trattamento con Gazyvaro.

Gravidanza

Uno studio sulla riproduzione condotto sulle scimmie *cynomolgus* non ha mostrato alcuna evidenza di tossicità embriofetale o effetti teratogeni, ma ha comportato nella progenie la completa deplezione dei linfociti B. Nei 6 mesi successivi alla nascita, nella progenie la conta linfocitaria B si è normalizzata e si è verificato il ripristino della funzionalità immunologica. Le concentrazioni sieriche di obinutuzumab nella progenie si sono rivelate analoghe a quelle osservate nelle madri il ventottesimo giorno dopo il parto, mentre le concentrazioni nel latte materno rilevate lo stesso giorno sono state molto basse, suggerendo che obinutuzumab attraversa la placenta (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sull'uso di obinutuzumab nelle donne in gravidanza. Gazyvaro non deve essere somministrato alle donne in gravidanza a meno che il possibile beneficio superi il potenziale rischio.

In caso di esposizione durante la gravidanza, è possibile che nei neonati si manifesti deplezione dei linfociti B dovuta alle proprietà farmacologiche del medicinale. In neonati, nati da madri esposte a Gazyvaro durante la gravidanza, occorre considerare di posticipare la vaccinazione con virus vivo fino a quando la conta dei linfociti B del neonato non si sia ristabilita. (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Studi condotti sugli animali hanno mostrato la secrezione di obinutuzumab nel latte materno (vedere paragrafo 5.3).

Poiché le immunoglobuline G (IgG) umane sono secrete nel latte materno umano e non è noto il potenziale assorbimento e il rischio di danno per il neonato, si deve consigliare alle donne di non allattare con latte materno durante la terapia con Gazyvaro e durante i 18 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose di Gazyvaro (vedere paragrafo 5.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Fertilità

Non sono stati effettuati studi specifici sugli animali per valutare l'effetto di obinutuzumab sulla fertilità. Negli studi di tossicità a dose ripetuta condotti nelle scimmie *cynomolgus* non sono stati osservati effetti avversi sugli organi riproduttivi dei soggetti di entrambi i sessi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gazyvaro non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Le IRR sono molto comuni durante la prima infusione di Gazyvaro e ai pazienti che manifestano sintomi correlati all'infusione si deve consigliare di non guidare veicoli e di non usare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse da farmaco (ADRs) negli studi clinici sono state individuate durante l'induzione, il mantenimento e il *follow-up* per il linfoma non Hodgkin indolente (iLNH), ivi incluso il LF; il trattamento e il periodo di *follow-up* per la LLC nei tre studi clinici registrativi:

- BO21004/CLL11 (N=781): pazienti con LLC non pretrattata
- BO21223/GALLIUM (N=1390): pazienti con iLNH non pretrattato (di cui l'86% era affetto da LF)
- GAO4753g/GADOLIN (N=409): pazienti con iLNH (di cui l'81% era affetto da LF), che non avevano risposto o che avevano progredito durante o fino a 6 mesi dopo il trattamento con rituximab o un regime contenente rituximab.

Questi studi hanno valutato la somministrazione di Gazyvaro in combinazione con clorambucile per la LLC e con bendamustina, CHOP o CVP seguiti da Gazyvaro come terapia di mantenimento per il iLNH. Gli studi BO21223/GALLIUM e GAO4753g/GADOLIN hanno arruolato pazienti affetti da iLNH, inclusi i pazienti con LF. Inoltre al fine di fornire informazioni di sicurezza più comprensive, l'analisi delle ADR descritte successivamente è stata effettuata sull'intera popolazione in studio (iLNH).

La Tabella 7 presenta un riassunto di tutte le reazioni avverse da farmaco incluse quelle osservate negli studi registrativi (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) e verificatesi con un'incidenza maggiore (differenza ≥ 2%) rispetto al pertinente braccio di confronto in almeno uno studio registrativo in:

- Pazienti con LLC trattati con Gazyvaro più clorambucile, rispetto a clorambucile in monoterapia o rituximab più clorambucile (studio BO21004/CLL11)
- Pazienti con iLNH non pretrattato sottoposti a Gazyvaro più chemioterapia (bendamustina, CHOP, CVP) seguito da Gazyvaro in mantenimento nei pazienti che ottengono una risposta rispetto a rituximab più chemioterapia seguito da rituximab in mantenimento nei pazienti che ottengono una risposta (studio BO21223/GALLIUM)
- Pazienti con iLNH non responsivi o andati incontro a progressione durante o fino a 6 mesi dopo il trattamento con rituximab o con un regime contenente questo agente trattati con Gazyvaro più bendamustina seguito da Gazyvaro in mantenimento in alcuni pazienti rispetto a bendamustina in monoterapia (studio GAO4753g/GADOLIN).

Le incidenze riportate nella tabella 7 (tutti i gradi e gradi 3-5) rappresentano le incidenze più elevate segnalate per l'ADR in uno qualunque dei tre studi.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le frequenze sono definite come: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000) e molto raro (≤ 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella delle reazioni avverse

Tabella 7 Riassunto delle reazioni avverse da farmaco segnalate, nei pazienti[#] **trattati con Gazyvaro + chemioterapia***

Classificazione per sistemi e organi **Frequenza**	**Tutti i gradi** **Gazyvaro + chemioterapia* (LLC, iLNH) seguito da Gazyvaro in mantenimento (iLNH)**	**Gradi 3-5[†]** **Gazyvaro + chemioterapia* (LLC, iLNH) seguito da Gazyvaro in mantenimento (iLNH)**
Infezioni ed infestazioni		
Molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori, sinusite[§], infezione delle vie urinarie, infezione polmonare[§], herpes zoster, nasofaringite	
Comune	Herpes orale, rinite, faringite, infezione ai polmoni, influenza	Infezione delle vie urinarie, polmonite, infezione ai polmoni, infezione delle vie respiratorie superiori, sinusite, herpes zoster
Non comune	Riattivazione dell'epatite B	Nasofaringite, rinite, influenza, herpes orale
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)		
Comune	Carcinoma a cellule squamose della cute, carcinoma basocellulare	Carcinoma a cellule squamose della cute, carcinoma basocellulare
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Molto comune	Neutropenia[§], trombocitopenia, anemia, leucopenia	Neutropenia, trombocitopenia
Comune	Neutropenia febbrile	Anemia, leucopenia, neutropenia febbrile
Non comune	Coagulazione intravascolare disseminata[##]	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Comune	Sindrome da lisi tumorale, iperuricemia, ipokaliemia	Sindrome da lisi tumorale, ipokaliemia
Non comune		Iperuricemia
Disturbi psichiatrici		
Molto comune	Insonnia	
Comune	Depressione, ansia	
Non comune		Insonnia, depressione, ansia
Patologie del sistema nervoso		
Molto comune	Cefalea	
Non comune		Cefalea
Non nota	Leucoencefalopatia multifocale progressiva	
Patologie cardiache		
Comune	Fibrillazione atriale	Fibrillazione atriale
Patologie vascolari		
Comune	Ipertensione	Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Molto comune	Tosse[§]	

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Comune	Congestione nasale, rinorrea, dolore orofaringeo	
Non comune		Tosse, dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali		
Molto comune	Diarrea, stipsi§	
Comune	Dispepsia, emorroidi, perforazione gastrointestinale	Diarrea
Non comune		Stipsi, emorroidi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Molto comune	Alopecia, prurito	
Comune	Eczema	
Non comune		Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Molto comune	Artralgia§, dolore dorsale, dolore a un arto	
Comune	Dolore toracico muscolo-scheletrico, dolore osseo	Dolore a un arto
Non comune		Artralgia, dolore dorsale, dolore toracico muscolo-scheletrico, dolore osseo
Patologie renali e urinarie		
Comune	Disuria, incontinenza urinaria	
Non comune		Disuria, incontinenza urinaria
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Molto comune	Piressia, astenia, affaticamento	
Comune	Dolore toracico	Piressia, astenia, stanchezza
Non comune		Dolore toracico
Esami diagnostici		
Comune	Conta dei leucociti diminuita, , conta dei neutrofili diminuita, peso aumentato	Conta dei leucociti diminuita, , conta dei neutrofili diminuita
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		
Molto comune	IRR	IRR

Viene segnalata solo la frequenza più elevata osservata negli studi (basata sugli studi BO21004/pazienti con LLC non pretrattati, BO21223/pazienti con iLNH avanzato non pretrattati e GAO4753g/pazienti con iLNH refrattari a rituximab)
##Nell'ambito di studi clinici e di sorveglianza post-marketing in pazienti trattati con Gazyvaro è stata segnalata coagulazione intravascolare disseminata (CID), inclusi eventi fatali (vedere paragrafo 4.4).
† Non sono state osservate reazioni avverse di grado 5 con una differenza ≥ 2% tra i bracci di trattamento.
* Chemioterapia: clorambucile nella LLC; bendamustina, CHOP, CVP nel iLNH, ivi incluso LF
§ Osservata anche durante il trattamento di mantenimento con un'incidenza di almeno il 2% più elevata nel braccio trattato con Gazyvaro (BO21223)

Il profilo delle reazioni avverse nei pazienti con FL è stato coerente con la popolazione complessiva di iLNH in entrambi gli studi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le incidenze riportate nei seguenti paragrafi, ove riferite al iLNH, rappresentano le incidenze più elevate segnalate per l'ADR negli studi registrativi (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Lo studio MO40597 è stato disegnato al fine di caratterizzare il profilo di sicurezza delle infusioni di breve durata (circa 90 minuti), in pazienti con LF non trattato in precedenza, a partire dal Ciclo 2 (vedere paragrafo 5.1 "Proprietà farmacodinamiche").

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Reazioni correlate all'infusione

I sintomi correlati a una IRR riferiti con maggiore frequenza (≥5 %) sono stati nausea, vomito, diarrea, mal di testa, capogiri, affaticamento, brividi, piressia, ipotensione, vampate, ipertensione, tachicardia, dispnea e costrizione toracica. Sono stati altresì segnalati sintomi respiratori quali broncospasmo, irritazione della laringe e della gola, respiro sibilante, edema della laringe e sintomi cardiaci come fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.4).

Leucemia Linfocitica Cronica

L'incidenza delle IRR si è rivelata maggiore nel braccio Gazyvaro più clorambucile rispetto al braccio rituximab più clorambucile. L'incidenza delle IRR è risultata pari al 66% con l'infusione dei primi 1.000 mg di Gazyvaro (il 20% dei pazienti ha manifestato una IRR di grado 3-4). Nel complesso, il 7% dei pazienti ha sviluppato una IRR che ha comportato l'interruzione di Gazyvaro. Per quanto riguarda le infusioni successive, l'incidenza delle IRR è stata del 3% con la seconda dose da 1.000 mg e dell'1% con le dosi successive. Non sono state segnalate IRR di grado 3-5 oltre a quelle associate alla prima infusione da 1.000 mg del Ciclo 1.

E' stata osservata una ridotta incidenza di IRR di tutti i gradi nei pazienti che hanno ricevuto le misure raccomandate per la prevenzione delle IRR, come descritto nella sezione 4.2.
Il tasso di IRR di Grado 3-4 (verificate in un numero relativamente ridotto di pazienti) sono state simili prima e dopo l'implementazione di misure di mitigazione.

Linfoma non-Hodgkin Indolente incluso Linfoma Follicolare

Nel 12% dei pazienti si sono manifestate IRR di grado 3-4. Nel Ciclo 1, l'incidenza complessiva di IRR è stata più alta nei pazienti trattati con Gazyvaro più chemioterapia rispetto ai pazienti del braccio di confronto. Nei pazienti trattati con Gazyvaro più chemioterapia, l'incidenza di IRR è stata più alta il giorno 1 ed è diminuita gradualmente con le infusioni successive. Questa tendenza decrescente è proseguita durante il trattamento di mantenimento con Gazyvaro in monoterapia. Dopo il ciclo 1, l'incidenza di IRR durante le infusioni successive è stata paragonabile tra il braccio trattato con Gazyvaro e quello pertinente di confronto. Complessivamente nel 4% dei pazienti che hanno riportato una reazione correlata all'infusione il trattamento con Gazyvaro è stato sospeso.

Infusione di breve durata in pazienti con linfoma follicolare

Nello studio MO40597, disegnato per valutare la sicurezza della SDI, è stata registrata una più elevata percentuale di pazienti che, al Ciclo 2, hanno manifestato IRR di qualsiasi grado, rispetto alla percentuale di pazienti che, nello studio BO21223, al Ciclo 2, hanno manifestato IRR dopo infusione standard (rispettivamente, 10/99 [10,1%] contro 23/529 [4,3%]; IRR attribuite dallo sperimentatore a qualsiasi componente della terapia in studio). Nello studio MO40597, al Ciclo 2, nessun paziente ha manifestato IRR di grado ≥ 3 dopo SDI, mentre, nello studio BO21223, al Ciclo 2, 3/529 (0,6%) pazienti hanno manifestato IRR di grado ≥ 3. I sintomi e i segni delle IRR sono risultati simili in entrambi gli studi.
Nello studio MO40597/GAZELLE, le reazioni correlate all'infusione osservate nello studio, sono riassunte nella Tabella 8.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 8 Studio MO40597/GAZELLE sull'infusione di breve durata: reazioni correlate all'infusione[a] per Ciclo (popolazione valutabile per la sicurezza)

Grado CTCAE	C1 complessivo (infusione standard)	C1[b] per giorno				C2[C]	C3	C4	C5	C6	C7	Cicli di induzione complessivo
		Giorno 1	Giorno 2[d]	Giorno 8	Giorno 15							
Tutti i gradi	65/113 (57,5%)	57/113 (50,4%)	4/51 (7,8%)	6/112 (5,4%)	5/111 (4,5%)	13/110 (11,8%)	9/108 (8,3%)	7/108 (6,5%)	6/107 (5,6%)	5/105 (4,8%)	2/55 (3,6%)	71/113 (62,8%)
Grado ≥ 3	6/113 (5,3%)	5/113 (4,4%)	1/51 (2,0%)	0	0	0	0	0	1/107 (0,9%)	0	0	7/113 (6,2%)

C = ciclo; CTCAE = Comuni criteri terminologici per gli eventi avversi; IRR = reazione correlata a infusione

[a] Per reazione correlata a infusione si intende qualsiasi evento manifestatosi durante o entro 24 ore dalla fine dell'infusione del trattamento in studio che, a giudizio dello sperimentatore, sia correlato a uno qualsiasi dei componenti della terapia.

[b] Il C1 comprendeva tre infusioni alla velocità di infusione standard, somministrate a intervalli settimanali.

[c] Ai pazienti è stata somministrata l'infusione di breve durata a partire dal C2. Il denominatore al C2 e ai cicli successivi rappresenta il numero di pazienti che hanno ricevuto la SDI in quel ciclo.

[d] Pazienti trattati con bendamustina il Giorno 2 del Ciclo 1.

Neutropenia e infezioni

Leucemia Linfocitica Cronica

L'incidenza della neutropenia è risultata maggiore nel braccio trattato con Gazyvaro più clorambucile (41%) rispetto al braccio trattato con rituximab più clorambucile; questa condizione si è risolta spontaneamente grazie alla somministrazione di fattori stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF). L'incidenza delle infezioni è stata pari al 38% nel braccio trattato con Gazyvaro più clorambucile e al 37% nel braccio trattato con rituximab più clorambucile (con eventi di grado 3-5 segnalati rispettivamente nel 12% e nel 14% dei pazienti, ed eventi con esito fatale segnalati in < 1% dei pazienti in entrambi i bracci di trattamento). Sono stati inoltre riferiti casi di neutropenia prolungata (2% nel braccio trattato con Gazyvaro più clorambucile e 4% nel braccio trattato con rituximab più clorambucile) e di neutropenia a insorgenza tardiva (16% nel braccio trattato con Gazyvaro più clorambucile e 12% nel braccio trattato con rituximab più clorambucile) (vedere paragrafo 4.4).

Linfoma non-Hodgkin Indolente incluso Linfoma Follicolare

Nel braccio trattato con Gazyvaro più chemioterapia, l'incidenza della neutropenia di grado 1-4 (50%) è risultata maggiore rispetto al braccio di confronto, con un aumento del rischio durante il periodo di induzione. L'incidenza di neutropenia prolungata e a insorgenza tardiva si è attestata rispettivamente al 3% e all'8%. L'incidenza di infezioni è stata del 81% nel braccio trattato con Gazyvaro + chemioterapia (con eventi di grado 3-5 segnalati nel 22% dei pazienti ed eventi con esito fatale segnalati nel 3% dei pazienti). I pazienti sottoposti a profilassi con G-CSF hanno presentato un tasso inferiore di infezioni di grado 3-5 (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Infusione di breve durata in pazienti con linfoma follicolare

Nello studio MO40597, disegnato per valutare la sicurezza della SDI, la neutropenia è stata osservata quale evento avverso in una percentuale di pazienti più elevata rispetto allo studio BO21223, nel quale i pazienti hanno ricevuto l'infusione di durata standard (rispettivamente 69/113 [61,1%] contro 247/595 [41.5%], nel corso di tutta l'induzione). Ad ogni rilevazione, la mediana e l'intervallo di valori relativo alla conta dei neutrofili, sono risultati simili in entrambi gli studi. Negli studi MO40597 e BO21223, la neutropenia febbrile è stata osservata in una percentuale simile di pazienti (rispettivamente, 6/113 [5,3%] contro 31/595 [5,2%]). Nello studio MO40597, le infezioni sono state osservate con frequenza inferiore rispetto allo studio BO21223 (rispettivamente, 45/113 [39,8%] contro 284/595 [47,7%]).

Piastrinopenia ed eventi emorragici

Leucemia Linfocitica Cronica

L'incidenza della piastrinopenia è risultata maggiore nel braccio trattato con Gazyvaro più clorambucile rispetto al braccio trattato con rituximab più clorambucile (16% vs. 7%) in particolare durante il primo ciclo. Il 4% dei pazienti trattati con Gazyvaro più clorambucile ha manifestato piastrinopenia acuta (verificatasi nelle 24 ore successive all'infusione di Gazyvaro) (vedere paragrafo 4.4). L'incidenza complessiva degli eventi emorragici è risultata simile nel braccio trattato con Gazyvaro e nel braccio trattato con rituximab. Il numero degli eventi emorragici con esito fatale si è dimostrato equilibrato tra i bracci di trattamento; tuttavia, tutti gli eventi verificatisi nei pazienti trattati con Gazyvaro sono stati segnalati nel Ciclo 1. Non sono stati riportati eventi di trombocitopenia di grado 5. Non è stata stabilita una correlazione chiara tra piastrinopenia ed eventi emorragici.

Linfoma non-Hodgkin Indolente incluso Linfoma Follicolare

L'incidenza della piastrinopenia si è attestata al 15%. La piastrinopenia si è manifestata con maggiore frequenza durante il ciclo 1 nel braccio trattato con Gazyvaro più chemioterapia. La piastrinopenia con insorgenza durante l'infusione o 24 ore dopo la fine della stessa (piastrinopenia acuta) è stata osservata più spesso nei pazienti trattati con Gazyvaro più chemioterapia rispetto al braccio di confronto. L'incidenza di eventi emorragici è risultata simile in tutti i bracci di trattamento. Gli eventi emorragici e gli eventi emorragici di grado 3-5 si sono manifestati rispettivamente nell'12% e nel 4% dei pazienti. Gli eventi emorragici fatali hanno interessato meno dell'1% dei pazienti e nessuno degli eventi avversi letali si è verificato nel ciclo 1.

Infusione di breve durata in pazienti con linfoma follicolare

Nello studio MO40597, disegnato per valutare la sicurezza della-SDI, la trombocitopenia è stata osservata quale evento avverso in una percentuale di pazienti più elevata, rispetto allo studio BO21223, nel quale i pazienti hanno ricevuto l'infusione di durata standard (rispettivamente 21/113 [28,6%] contro 63/595 [10,6%], nel corso di tutta l'induzione). Ad ogni rilevazione, la mediana e l'intervallo di valori della conta delle piastrinesono risultati simili in entrambi gli studi. Nessun evento di trombocitopenia segnalato nello studio MO40597 è stato associato a sanguinamento.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Leucemia Linfocitica Cronica

Nello studio registrativo BO21004/CLL11 il 46% (156 su 336) dei pazienti affetti da LLC trattati con Gazyvaro più clorambucile erano di età pari o superiore a 75 anni (l'età mediana era pari a 74 anni).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Questi pazienti hanno manifestato un maggior numero di eventi avversi gravi ed eventi avversi che hanno portato al decesso rispetto ai pazienti con età inferiore a 75 anni.

Linfoma non-Hodgkin Indolente incluso Linfoma Follicolare

Negli studi registrativi (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) nel iLNH, i pazienti di età pari o superiore a 65 anni hanno manifestato un maggior numero di eventi avversi gravi ed eventi avversi che hanno determinato l'interruzione del trattamento o il decesso rispetto ai pazienti di età < 65 anni.

Compromissione renale

Leucemia Linfocitica Cronica

Nello studio registrativo BO21004/CLL11 il 27% (90 su 336) dei pazienti trattati con Gazyvaro più clorambucile ha presentato compromissione renale di intensità moderata (Cl Cr < 50 mL/min). Questi pazienti hanno manifestato un maggior numero di eventi avversi gravi ed eventi avversi che hanno portato al decesso rispetto ai pazienti con Cl Cr ≥ 50 mL/min (vedere paragrafo 4.2, 4.4 e 5.2). Pazienti con una CrCl < 30 mL/min sono stati esclusi dallo studio (vedere paragrafo 5.1).

Linfoma non-Hodgkin Indolente incluso Linfoma Follicolare

Negli studi registrativi (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) nel iLNH, rispettivamente il 5% (35 su 698) e il 7% (14 su 204) dei pazienti trattati con Gazyvaro aveva compromissione renale moderata (CrCl < 50 mL/min). Questi pazienti hanno manifestato un maggior numero di eventi avversi gravi, eventi avversi di grado 3-5 ed eventi avversi che hanno determinato l'interruzione del trattamento (solo pazienti nello studio BO21223) rispetto ai pazienti con una CrCl ≥50 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I pazienti con una CrCl < 40 mL / min sono stati esclusi dagli studi (vedere paragrafo 5.1).

Ulteriori informazioni di sicurezza ottenute dall'esperienza relativa agli studi clinici

Peggioramento delle condizioni cardiache pre-esistenti
Sono stati riferiti casi di aritmia (quali fibrillazione atriale e tachiaritmia), angina pectoris, sindrome coronarica acuta, infarto miocardico e insufficienza cardiaca verificatisi durante il trattamento con Gazyvaro (vedere paragrafo 4.4). Tali eventi possono manifestarsi nell'ambito di una IRR e possono essere letali.

Anomalie di laboratorio
Subito dopo la somministrazione della prima infusione di Gazyvaro sono stati osservati rialzi transitori degli enzimi epatici (aspartato aminotransferasi [AST], alanina aminotransferasi [ALT], fosfatasi alcalina).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dagli studi clinici condotti sull'uomo non è disponibile alcuna esperienza relativa al sovradosaggio. Negli studi clinici condotti con Gazyvaro sono state somministrate tramite infusione dosi da 50 mg fino a 2.000 mg inclusi. L'incidenza e l'intensità delle reazioni avverse riportate in questi studi non sono sembrate essere dipendenti dalla dose.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti che manifestano sintomi di sovradosaggio devono interrompere immediatamente o ridurre l'infusione ed essere sottoposti a un attento monitoraggio. Si deve valutare la necessità di un monitoraggio periodico della conta ematica e del possibile aumento del rischio di infezioni fintantoché i pazienti presentano deplezione dei linfociti B.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC15.

Meccanismo d'azione

Obinutuzumab è un anticorpo monoclonale ricombinante anti-CD20 di tipo II, umanizzato e glicoingegnerizzato, dell'isotipo IgG1, che agisce selettivamente sul segmento extracellulare dell'antigene transmembranico CD20 presente sulla superficie di linfociti B maturi e pre-B neoplastici e non, ma non su cellule staminali ematopoietiche, linfociti pro-B, plasmacellule normali o su altri tessuti normali. La glicoingegnerizzazione della regione Fc di obinutuzumab comporta un'affinità maggiore per i recettori FcɣRIII presenti sulle cellule effettrici del sistema immunitario, quali cellule NK (*Natural Killer*), macrofagi e monociti, rispetto agli anticorpi non glicoingegnerizzati.

In studi non clinici obinutuzumab induce la morte cellulare diretta, mediando la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC,) e la fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (Antibody Dependent Cellular Phagocytosis, ADCP) attraverso il reclutamento delle cellule effettrici immunitarie positive per il recettore FcɣRIII. In vivo obinutuzumab media altresì una minore citotossicità complemento-dipendente (Complement Dependent Cytotoxicity, CDC). Rispetto agli anticorpi monoclonali di tipo I, obinutuzumab, un anticorpo monoclonale di tipo II, è caratterizzato da un potenziamento dell'induzione della morte cellulare diretta e una riduzione della CDC ad una dose equivalente.
Obinutuzumab, in quanto anticorpo monoclonale glicoingegnerizzato, è caratterizzato da un potenziamento della ADCC e della ADCP rispetto agli anticorpi non glicoingegnerizzati ad una dose equivalente. Nei modelli animali obinutuzumab induce una deplezione dei linfociti B importante e una potente efficacia antitumorale.

Nello studio clinico registrativo su pazienti con LLC (BO21004/CLL11), il 91% (40 su 44) dei pazienti valutabili trattati con Gazyvaro presentava deplezione dei linfociti B (definita come conta dei linfociti B CD19-positivi < 0,07 x 10^9/l) alla fine del periodo di trattamento e continuava a presentarla durante i primi 6 mesi di *follow-up*. Il recupero dei linfociti B è stato osservato entro 12-18 mesi di *follow-up* nel 35% (14 su 40) dei pazienti senza malattia progressiva e nel 13% (5 su 40) dei pazienti con malattia progressiva.

Nello studio clinico registrativo su pazienti con iLNH (GAO4753/GADOLIN), il 97% (171 su 176) dei pazienti valutabili trattati con Gazyvaro presentava deplezione dei linfociti B alla fine del periodo di trattamento e il 97% (61 su 63) ha continuato a presentarla per oltre 6 mesi dopo l'ultima dose. Il recupero dei linfociti B è stato osservato entro 12-18 mesi di *follow-up* nell'11% (5 su 46) dei pazienti valutabili.

Efficacia e sicurezza clinica

Leucemia Linfocitica Cronica

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Uno studio clinico di fase III, a tre bracci, a due fasi, randomizzato, in aperto, multicentrico, internazionale (BO21004/CLL11) che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Gazyvaro più clorambucile (GClb) rispetto a rituximab più clorambucile (RClb) o clorambucile (Clb) in monoterapia è stato condotto su pazienti affetti da LLC non pretrattata associata a comorbilità.

Prima dell'arruolamento i pazienti dovevano presentare LLC CD20-positiva documentata e le seguenti valutazioni (una o entrambe) in relazione alle condizioni mediche coesistenti: punteggio di comorbilità (indice CIRS) pari o superiore a 6 o compromissione della funzionalità renale valutata come Cl Cr < 70 mL/min. Sono stati esclusi i pazienti con inadeguata funzionalità epatica (anomalie nei valori dei test di funzionalità epatica di grado 3 [AST, ALT > 5 x ULN per oltre 2 settimane; bilirubina > 3 x ULN] secondo i Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute, NCI-CTCAE) e renale (Cl Cr < 30 mL/min). Sono stati esclusi i pazienti con un punteggio relativo alla compromissione di uno o più organi/apparati pari a 4, valutato in base alla definizione dell'indice CIRS, ad eccezione degli organi occhi, orecchie, naso, gola e laringe.

In totale sono stati randomizzati 781 pazienti in rapporto 2:2:1 al trattamento con Gazyvaro più clorambucile, rituximab più clorambucile o clorambucile in monoterapia. Lo stage 1A ha messo a confronto Gazyvaro più clorambucile e clorambucile in monoterapia in 356 pazienti, mentre lo stage 2 ha messo a confronto Gazyvaro più clorambucile e rituximab più clorambucile in 663 pazienti.

Nella maggioranza dei pazienti la somministrazione di Gazyvaro è avvenuta per via endovenosa alla dose iniziale di 1.000 mg al Giorno 1, 8 e 15 del primo ciclo di trattamento. Al fine di ridurre il tasso delle reazioni correlate all'infusione nei pazienti, è stata apportata una modifica e a 140 pazienti la prima dose di Gazyvaro è stata somministrata nell'arco di 2 giorni (Giorno 1 [100 mg] e Giorno 2 [900 mg]] (vedere paragrafo 4.2 e 4.4). Per ogni ciclo di trattamento successivo (Cicli 2-6), i pazienti hanno ricevuto Gazyvaro alla dose di 1.000 mg solo nel Giorno 1. Il clorambucile è stato somministrato per via orale alla dose di 0,5 mg/kg di peso corporeo il Giorno 1 e 15 di tutti i cicli di trattamento (1-6).

I dati anagrafici e le caratteristiche basali sono risultate ben distribuite tra i bracci di trattamento. La maggioranza dei pazienti era caucasica (95%) e di sesso maschile (61%). L'età mediana era pari a 73 anni, con il 44% dei pazienti di età pari o superiore a 75 anni. Al basale il 22% dei pazienti presentava malattia in stadio di Binet A, il 42% in stadio di Binet B e il 36% in stadio di Binet C.

Il punteggio mediano di comorbilità è risultato pari a 8 e il 76% dei pazienti arruolati presentava un punteggio di comorbilità superiore a 6. La Cl Cr mediana stimata è stata pari a 62 mL/min e il 66% di tutti i pazienti presentava una Cl Cr < 70 mL/min. Il 42% dei pazienti arruolati presentava sia una Cl Cr < 70 mL/min sia un punteggio di comorbilità superiore a 6. Il 34% dei pazienti è stato arruolato sulla base del solo punteggio di comorbilità, mentre il 23% soltanto sulla base della compromissione della funzionalità renale.

Le condizioni mediche coesistenti riferite con maggiore frequenza (utilizzando un valore di *cut-off* pari o superiore al 30%) sono, in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi: patologie vascolari (73%), patologie cardiache (46%), patologie gastrointestinali (38%), disturbi del metabolismo e della nutrizione (40%), patologie renali e urinarie (38%), patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (33%).

I risultati di efficacia nei pazienti con LLC non pretrattata sono riassunti nella Tabella 9. Nelle Figure 1-4 vengono mostrate le curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) e alla sopravvivenza globale (OS).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 9 Riassunto dei dati di efficacia ottenuti dallo studio BO21004/CLL11

	Stage 1A		Stage 2	
	clorambucile N=118	**Gazyvaro + clorambucile N=238**	**Rituximab + clorambucile N=330**	**Gazyvaro + clorambucile N=333**
	Mediana del tempo di osservazione pari a 22,8 mesi[g]		**Mediana del tempo di osservazione pari a 18,7 mesi[g]**	
Endpoint primario				
PFS valutata dallo sperimentatore (PFS-INV)[a]				
Numero (%) di pazienti con un evento	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
PFS mediana (mesi)	11,1	26,7	15,2	26,7
Hazard ratio (IC al 95%)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
Valore *p* (test *log-rank*, stratificato[b])	< 0,0001		< 0,0001	
Endpoint secondari principali				
PFS valutata dall'IRC (PFS-IRC)[a]				
Numero (%) di pazienti con un evento	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
PFS Mediana (mesi)	11,2	27,2	14,9	26,7
Hazard ratio (IC al 95%)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
Valore *p* (test *log-rank*, stratificato[b])	< 0,0001		< 0,0001	
Tasso di risposta alla fine del trattamento				
Numero di pazienti inclusi nell'analisi	118	238	329	333
Pazienti che hanno risposto al trattamento (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Pazienti che non hanno risposto al trattamento (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Differenza nel tasso di risposta, (IC al 95%)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
Valore *p* (test del chi quadrato)	< 0,0001		0,0001	
Numero di pazienti con risposta completa[c] (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
Remissione molecolare alla fine del trattamento[d]				
Numero di pazienti inclusi nell'analisi	90	168	244	239
MRD-negativi[e] (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
MRD-positivi[f] (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
Differenza nei tassi di MRD, (IC al 95%)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Sopravvivenza libera da eventi				
N. (%) di pazienti con un evento	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Tempo mediano all'evento (mesi)	10,8	26,1	14,3	26,1
Hazard ratio (IC al 95%)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
Valore *p* (test *log-rank*, stratificato[b])	< 0,0001		< 0,0001	

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tempo al successivo trattamento anti-leucemico				
N. (%) di pazienti con un evento	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
tempo mediano (mesi)	14,8	NR	30,8	NR
Hazard ratio (IC al 95%)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
Valore *p* (test *log-rank*, stratificato[b])	< 0,0001		< 0,0018	
Sopravvivenza globale				
N. (%) di pazienti con un evento	57 (48,3%)	93 (39,1%)	147 (44,5%)	121 (36,3%)
Tempo mediano all'evento (mesi)	66,7	NR	73,1	NR
Hazard ratio (IC al 95%)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
Valore *p* (test *log-rank*, stratificato[b])	0,0196		0,0245	

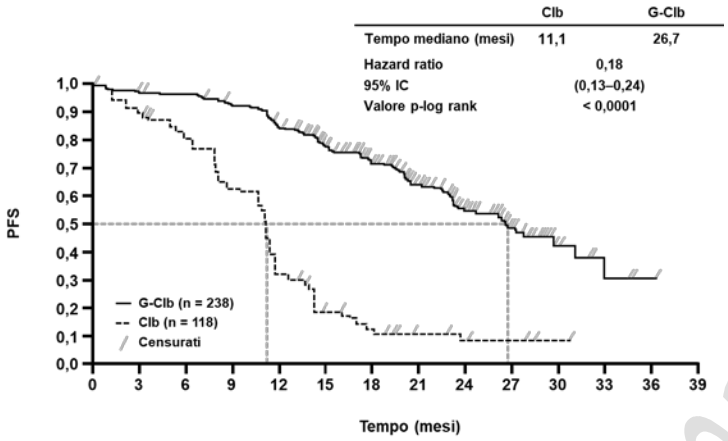
IRC: (Independent Review Committee) Comitato di Revisione Indipendente; PFS: sopravvivenza libera da progressione; HR: *hazard ratio*; IC: Intervallo di Confidenza; MRD: Malattia Minima Residua; NR: non raggiunto.
a Definita come il tempo intercorso tra la randomizzazione e la prima occorrenza di progressione, recidiva o decesso per qualsiasi causa in base alla valutazione dello sperimentatore.
[b] Stratificato per stadio di Binet al basale.
[c] Comprende 11 pazienti nel braccio GClb con una risposta completa e presentanti un recupero incompleto della funzione midollare.
[d] Sangue e midollo osseo in combinazione.
[e] La negatività per MRD è definita come risultato inferiore a 0,0001.
[f] Comprende i pazienti MRD-positivi e i pazienti con progressione di malattia o deceduti prima della fine del trattamento.
[g] Il tempo mediano di osservazione relativo ai dati di sopravvivenza globale (OS) corrisponde a un tempo mediano di osservazione di 62,5 mesi nello Stage 1A e a un tempo mediano di osservazione di 59,4 mesi nello Stage 2.

Risultati delle analisi di sottogruppo

I risultati in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) nell'analisi dei sottogruppi (ossia sesso, età, stadio di Binet, Cl Cr, punteggio CIRS, beta-2 microglobulina, stato mutazionale di IGVH, anomalie cromosomiche, conta linfocitaria al basale) erano coerenti con quelli osservati nella popolazione ITT (*Intent-to-Treat*) globale. In tutti i sottogruppi il rischio di progressione della malattia o decesso era ridotto nel braccio GClb rispetto al braccio RClb e al braccio Clb ad eccezione del sottogruppo di pazienti con delezione 17p. Nel piccolo sottogruppo di pazienti con delezione 17p è stato osservato solo un trend positivo rispetto al braccio Clb (HR=0.42, p=0.0892), mentre nessun beneficio è stato osservato rispetto al braccio RClb. Per i sottogruppi la riduzione del rischio di progressione della malattia o di decesso era compresa tra il 92% e il 58% per il braccio GClb rispetto al braccio Clb e tra il 72% e il 29% per il braccio GClb rispetto al braccio RClb.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier relativa alla PFS valutata dallo sperimentatore per lo Stage 1A in pazienti con LLC (studio BO21004/CLL11)

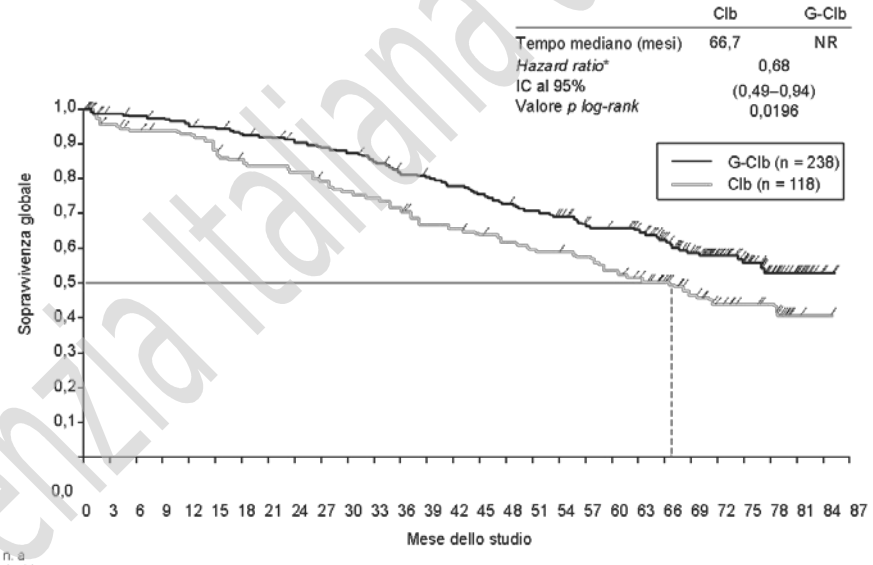


n. a rischio

Clb	118	101	89	68	36	18	11	6	4	3	1	0	0	0
G-Clb	238	220	218	207	188	156	122	93	60	34	12	4	1	0

IC intervallo di confidenza; PFS, sopravvivenza libera da progressione

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier relativa alla OS per lo Stage 1A in pazienti con LLC (studio BO21004/CLL11)



n. a rischio

Clb	118	109	105	103	102	96	91	90	88	84	81	79	74	69	68	64	61	58	57	56	51	46	37	29	20	16	14	2	1	0
G-Clb	238	226	223	221	216	213	208	206	200	197	194	186	177	174	169	164	158	152	147	136	134	129	107	91	69	49	28	13	2	0

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 3. Curva di Kaplan-Meier relativa alla PFS valutata dallo sperimentatore per lo Stage 2 in pazienti con LLC (studio BO21004/CLL11)

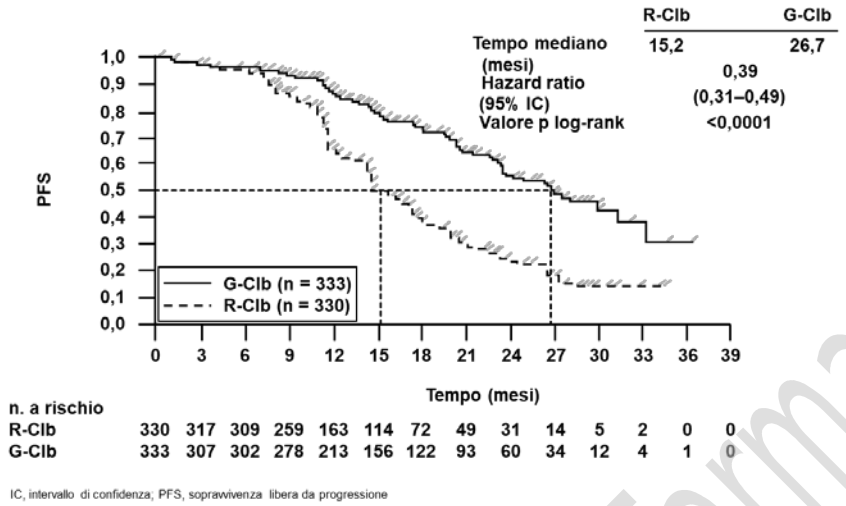
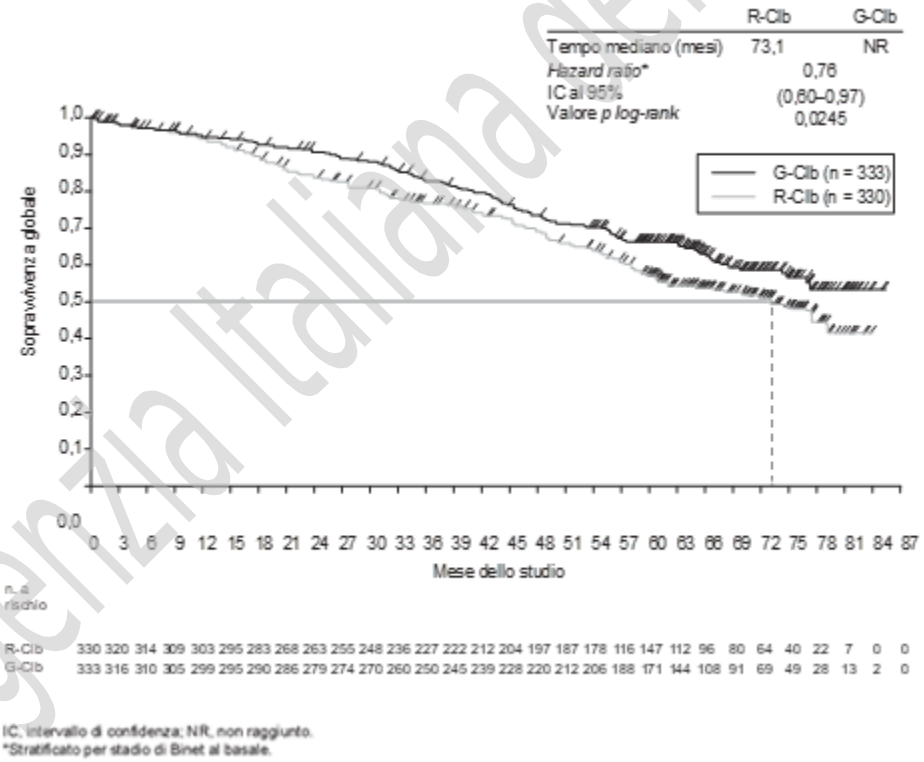


Figura 4 Curva di Kaplan-Meier relativa alla OS per lo Stage 2 in pazienti con LLC (studio BO21004/CLL11)



Qualità della vita

Nei questionari per la valutazione della qualità della vita in pazienti oncologici (QLQ-C30) e in pazienti affetti da LLC (QLQ-CLL-16) condotti durante il periodo di trattamento non sono state riscontrate differenze sostanziali in alcuna delle sottoscale. I dati rilevati durante il *follow-up*, in particolare per il braccio trattato con clorambucile in monoterapia, sono limitati. Tuttavia, finora non sono state individuate differenze significative in termini di qualità della vita durante il *follow-up*.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le valutazioni di qualità della vita correlate alla salute (HRQoL), specifiche per l'affaticamento durante l'intero periodo di trattamento, non mostrano differenze statisticamente significative, suggerendo che l'aggiunta di Gazyvaro a un regime contenente clorambucile non provoca alcun aumento dell'insorgenza di affaticamento nei pazienti.

Linfoma Follicolare

Linfoma follicolare non pretrattato (studio BO21223/GALLIUM)

Nell'ambito di uno studio clinico di fase III, in aperto, multicentrico e randomizzato (BO21223/GALLIUM) sono stati valutati 1202 pazienti con LF avanzato di grado 1-3a (malattia *bulky* in stadio II, stadio III/IV) non pretrattato. I pazienti con LF di grado 3b sono stati esclusi dallo studio. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con Gazyvaro (n=601 pazienti) o rituximab (n=601 pazienti) in associazione a chemioterapia (bendamustina, CHOP o CVP), seguito da Gazyvaro o rituximab in mantenimento nei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa o parziale.

Gazyvaro è stato somministrato mediante infusione endovenosa a una dose da 1.000 mg i giorni 1, 8 e 15 del ciclo 1 e il giorno 1 dei cicli successivi. Nel complesso sono stati somministrati sei cicli di Gazyvaro (ogni 28 giorni) in associazione a sei cicli di bendamustina e otto cicli di Gazyvaro (ogni 21 giorni) in associazione a sei cicli di CHOP od otto cicli di CVP. Gazyvaro è stato somministrato prima della chemioterapia. Quando associata a Gazyvaro, bendamustina è stata somministrata per via endovenosa i giorni 1 e 2 di tutti i cicli di trattamento (cicli 1-6) a 90 mg/m^2/die. CHOP e CVP sono stati somministrati secondo la posologia standard. Dopo i cicli 6-8 in associazione a chemioterapia, i pazienti responsivi sono stati trattati con Gazyvaro come terapia di mantenimento ogni 2 mesi fino alla progressione della malattia o per un periodo massimo di 2 anni.

I dati demografici e le caratteristiche basali della popolazione di pazienti risultavano ben bilanciati tra i bracci di trattamento. L'età mediana era pari a 59 anni, l'81% dei pazienti era caucasico, il 53% era di sesso femminile e il 79% presentava un punteggio FLIPI ≥ 2. Il 7% era in stadio II (*bulky*), il 35% in stadio III e il 57% in stadio IV. Il 44% era affetto da malattia *bulky* (> 7 cm) e al basale rispettivamente il 34% e il 97% dei soggetti manifestavano almeno un sintomo B e una performance status ECOG di 0-1. Il 57% dei pazienti è stato trattato con chemioterapia a base di bendamustina, il 33% con chemioterapia CHOP e il 10% con chemioterapia CVP.

Nella tabella 10 sono sintetizzati i risultati di efficacia dei pazienti con LF non pretrattato, mentre nella figura 5 sono riportate le curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 10 Riassunto dei dati di efficacia ottenuti nei pazienti con LF non pretrattato dello studio BO21223/GALLIUM

	Rituximab + chemioterapia seguito da rituximab, in mantenimento N=601	**Gazyvaro + chemioterapia seguito da Gazyvaro, in mantenimento N=601**
Endpoint primario		
PFS valutata dallo sperimentatore[§] (PFS-INV), analisi primaria		
Numero (%) di pazienti con evento	144 (24,0%)	101 (16,8%)
Hazard ratio [IC al 95%]	0,66 [0,51, 0,85]	
Valore *p* (test *log-rank*, stratificato*)	0,0012	
PFS stimata a 3 anni [%] [IC al 95%]	73,3 [68,8, 77,2]	80,0 [75,9, 83,6]
PFS-INV, analisi finale[§§]		
Numero (%) di pazienti con evento	244 (40,6%)	206 (34,3%)
Hazard ratio [IC al 95%]	0,77 [0,64, 0,93]	
Valore *p* (test *log-rank*, stratificato*)	0,0055	
Stima PFS a 3 anni [%]	75,5	82,4
[IC 95%]	[71,8, 78,9]	[79,0, 85,3]
Stima PFS a 7 anni [%]	55,7	63,4
[IC 95%]	[51,3, 59,9]	[59,0, 67,4]
Endpoint principali		
PFS valutata dall'IRC (PFS-IRC), analisi primaria		
Numero (%) di pazienti con evento	125 (20,8%)	93 (15,5%)
Hazard ratio [IC al 95%]	0,71 [0,54, 0,93]	
Valore *p* (test *log-rank*, stratificato*)	0,0138	
Tempo alla successiva terapia anti-linfoma[#], analisi primaria		
Numero (%) di pazienti con evento	111 (18,5%)	80 (13,3%)
Hazard ratio [IC al 95%]	0,68 [0,51, 0,91]	
Valore *p* (test *log-rank*, stratificato*)	0,0094	
Sopravvivenza globale[#], analisi primaria		
Numero (%) di pazienti con evento	46 (7,7%)	35 (5,8%)
Hazard ratio [IC al 95%]	0,75 [0,49, 1,17][¶]	
Valore *p* (test *log-rank*, stratificato*)	0,21[¶]	

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Rituximab + chemioterapia seguito da rituximab, in mantenimento N=601	Gazyvaro + chemioterapia seguito da Gazyvaro, in mantenimento N=601
Sopravvivenza globale, analisi finale §§		
Numero (%) di pazienti con evento	86 (14,3%)	76 (12,6%)
Hazard ratio [IC al 95%]	0,86 [0,63, 1,18]	
Valore *p* (test *log-rank*, stratificato*)	0,36	
Tasso di risposta globale alla fine dell'induzione‡ (valutato dall'INV, TC)** #, analisi primaria**		
Pazienti responsivi (%) (CR, PR)	522 (86,9%)	532 (88,5%)
Differenza nel tasso di risposta (%) [IC al 95%]	1,7% [-2,1%, 5,5%]	
Valore *p* (test Cochran-Mantel-Haenszel)	0,33	
Risposta completa (CR)	143 (23,8%)	117 (19,5%)
Risposta parziale (PR)	379 (63,1%)	415 (69,1%)

IRC: (*Independent Review Committee*) comitato di revisione indipendente; PFS: sopravvivenza libera da progressione; IC: intervallo di confidenza

* I fattori di stratificazione erano il regime chemioterapico, il gruppo di rischio FLIPI per il linfoma follicolare e la regione geografica.

§ Livello di significatività a quest'analisi *ad interim/analisi primaria* dell'efficacia: 0,012, data limite *(cut-off)* 31 gennaio 2016, tempo mediano di osservazione 34/35 mesi

§§ Analisi finale, data limite *(cut-off)* 30 luglio 2021, tempo mediano di osservazione 94 mesi

¶ Dati non ancora maturi: al momento dell'analisi la mediana non è stata raggiunta.

non corretto per la multiplicità

** Valutazione secondo i criteri modificati di Cheson del 2007.

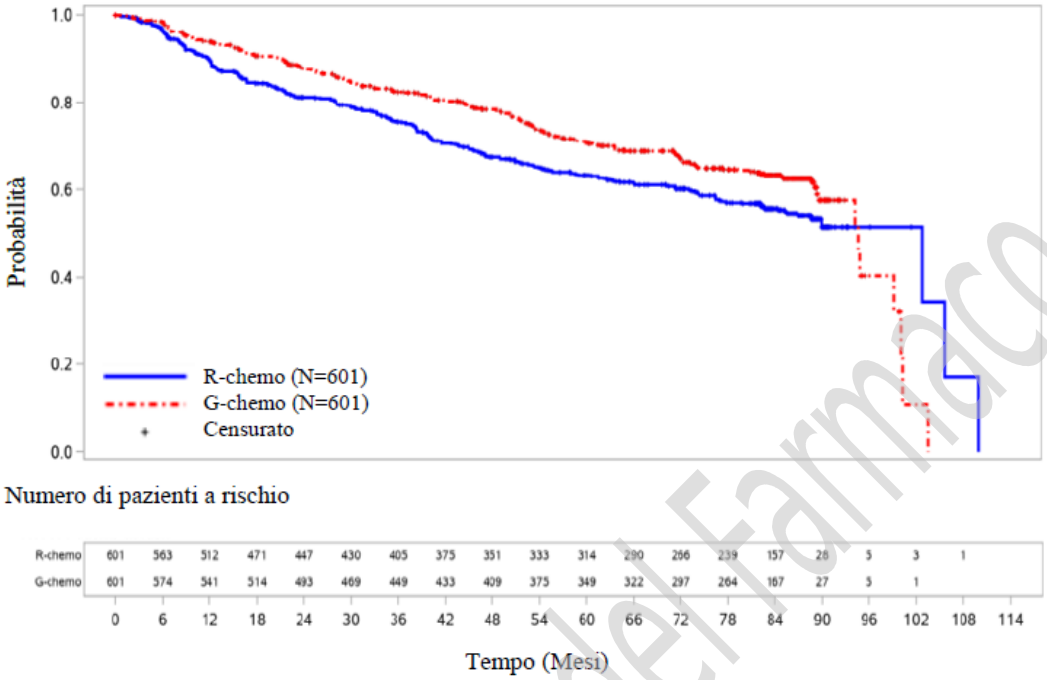
‡ Fine dell'induzione = fine della fase di induzione, escluso il mantenimento in monoterapia.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 5 Curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza libera da progressione valutata dall'INV in pazienti con LF non pretrattato (studio BO21223/GALLIUM), analisi finale*



R-Chemo: Rituximab più chemioterapia, G-Chemo: Gazyvaro più chemioterapia, HR: *hazard ratio*, IC: intervallo di confidenza *Analisi finale, data cut-off 30 luglio 2021, tempo mediano di osservazione 94 mesi

Risultati delle analisi di sottogruppo

I risultati delle analisi di sottogruppo (non corretto per la multiplicità) si sono rivelati tendenzialmente compatibili con quelli osservati nella popolazione con LF, a riprova della solidità dell'esito globale (analisi primaria, data limite *(cut-off)* 31 gennaio 2016). I sottogruppi valutati includevano IPI, FLIPI, malattia *bulky*, sintomi B al basale, stadio Ann Arbor ed ECOG al basale. Nei pazienti con punteggio FLIPI 0-1 (basso rischio), non si sono osservate differenze fra Gazyvaro più chemioterapia e rituximab più chemioterapia (PFS valutata dagli investigatori HR 1.17 (95% CI 0.63;2.19, 40 eventi PFS). Questo sottogruppo comprende il 21% (253/1202) della popolazione ITT nella sottopopolazione LF (linfoma follicolare) e ha avuto il 16.3% (40/245) degli eventi di PFS.Le analisi esplorative di sottogruppo sulla PFS tra i regimi chemioterapici (bendamustina, CHOP e CVP) si sono dimostrate compatibili con i risultati registrati nella popolazione trattata con Gazyvaro più chemioterapia. Gli *hazard ratio* osservati in funzione del sottogruppo chemioterapico erano i seguenti; CHOP (n = 398): *hazard ratio* 0,77 (IC al 95%: 0,50, 1,20), CVP (n = 118): *hazard ratio* 0,63 (IC al 95%: 0,32, 1,21) e bendamustina (n = 686): *hazard ratio* 0,61 (IC al 95%: 0,43, 0,86).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Esiti riferiti dai pazienti

In base al questionario FACT-Lym somministrato durante le fasi di trattamento e *follow-up,* i pazienti di entrambi i bracci di trattamento hanno manifestato miglioramenti clinicamente significativi dei sintomi correlati al linfoma, definiti come un aumento ≥ 3 punti rispetto al basale sulla sottoscala Linfoma, ≥ 6 punti rispetto al basale nel punteggio FACT Lym TOI e ≥ 7 punti rispetto al basale nel punteggio totale FACT Lym. I punteggi di utilità EQ-5D sono risultati simili al basale, durante il trattamento e nel corso del *follow-up*. Tra i bracci non sono state osservate differenze significative nei parametri di HRQOL o relativi alle condizioni di salute.

A causa del disegno dello studio in aperto, gli esiti riferiti dai pazienti devono essere interpretati con cautela.

Pazienti con linfoma follicolare non responsivi o andati incontro a progressione durante o fino a 6 mesi dopo il trattamento con rituximab o con un regime contenente questo agente (studio GAO4753g/GADOLIN)

In uno studio clinico di fase III, in aperto, multicentrico, randomizzato (GAO4753g/GADOLIN), sono stati valutati 396 pazienti affetti da iLNH che non hanno risposto o che hanno progredito durante o dopo 6 mesi dall'ultima dose di trattamento con rituximab o un regime contenente rituximab (incluso rituximab in monoterapia come parte del trattamento di induzione o del mantenimento).
I pazienti sono stati randomizzati 1: 1 a ricevere solo bendamustina (B) (n = 202) o Gazyvaro in combinazione con bendamustina (G + B) (n = 194) per 6 cicli, ciascuno di 28 giorni di durata. I pazienti nel braccio G +B che non avevano avuto progressione di malattia (es. pazienti con risposta completa (CR), risposta parziale (PR) o malattia stabile (SD)) al termine dell'induzione hanno continuato a ricevere Gazyvaro in mantenimento, una volta ogni due mesi per due anni o fino alla progressione della malattia (a seconda di quello che si verifica prima). I pazienti sono stati stratificati in base alla regione, al sottotipo di iLNH (follicolare vs. non follicolare), refrattarietà a rituximab (sia refrattario a precedente trattamento con rituximab in monoterapia o rituximab in associazione a chemioterapia) e il numero di precedenti terapie (≤ 2 vs > 2).

I dati demografici e le caratteristiche al basale erano ben bilanciati tra i bracci di trattamento (età media 63 anni, la maggior parte erano caucasici [88 %] e di sesso maschile [58 %]). La maggior parte dei pazienti aveva linfoma follicolare (81 %). Il tempo mediano dalla diagnosi iniziale era di 3 anni e il numero mediano di precedenti terapie era 2 (range da 1 a 10). Il 44% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia e il 34% dei pazienti avevano ricevuto 2 terapie precedenti.

Gazyvaro è stato somministrato per infusione con una dose di 1.000 mg nei giorni 1 , 8 e 15 del ciclo 1, il giorno 1 dei cicli 2-6 e, nei pazienti che non hanno avuto progressione della malattia, una volta ogni due mesi per due anni o fino alla progressione della malattia (a seconda di quello che si verifica prima) Bendamustina è stata somministrata per via endovenosa nei giorni 1 e 2 per tutti i cicli di trattamento (Cicli 1-6) a 90 mg/m2/giorno, quando somministrato in combinazione con Gazyvaro o 120 mg/m2/giorno, quando somministrata da sola . Nei pazienti trattati con G + B, il 79,4 % ha ricevuto tutti i sei cicli di trattamento rispetto al 66,7 % dei pazienti nel braccio B

L'analisi primaria basata sulla valutazione del Comitato di Revisione Indipendente (IRC) ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa, del 45 %, del rischio di progressione della malattia o di morte, in pazienti con iLNH che hanno ricevuto G + B seguito da mantenimento con Gazyvaro, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto solo bendamustina. La riduzione del rischio di progressione della malattia o di morte osservata in pazienti con iLNH è guidata dal sottogruppo di pazienti affetti da LF. La maggior parte dei pazienti nello studio GAO4753g aveva LF (81,1 %). I risultati di efficacia dell'analisi primaria nella popolazione con LF sono indicati nella tabella 11 e nelle figure 6 e 8. L'11,6% dei pazienti aveva linfoma della zona marginale (MZL) e il 7,1 % aveva linfoma linfocitico a piccole cellule (SLL). Nella popolazione con linfoma non follicolare, l'HR della PFS

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

valutata dall'IRC si è attestato a 0,94 [IC al 95%: 0,49, 1,90]. Non è stato possibile trarre conclusioni definitive sull'efficacia nelle sottopopolazioni con MZL e SLL.

All'analisi finale, il tempo mediano di osservazione è stato di 45,9 mesi (range: 0-100,9 mesi) nei pazienti con LF del braccio B e di 57,3 mesi (range: 0,4-97,6 mesi) nei pazienti del braccio G+B, tra i quali si contano 25,6 e 35,2 mesi aggiuntivi di *follow-up* mediano rispettivamente nei bracci B e G+B dall'analisi primaria. All'analisi finale sono stati riportati soltanto gli endpoint valutati dallo sperimentatore (INV), in quanto le valutazioni dell'IRC non sono proseguite. Nel complesso, i risultati di efficacia valutati dallo sperimentatore erano in linea con quanto osservato nell'analisi primaria. Con un *follow-up* più lungo, la sopravvivenza globale (OS) nei pazienti con LF è risultata stabile (vedere figura 7); l'HR del rischio di decesso si è attestato a 0,71 (IC al 95%: 0,51, 0,98).

Tabella 11 Riassunto dell'analisi primaria di efficacia nei pazienti con LF[#] dello studio GAO4753g/GADOLIN

	Bendamustina N=166	**Gazyvaro + Bendamustina induzione) seguito da Gazyvaro in mantenimento N= 155**
	Mediana del tempo di osservazione: 20mesi	**Mediana del tempo di osservazione: 22mesi**
Endpoint primario nella popolazione con LF		
PFS valutata dall'IRC (PFS-IRC)		
Numero (%) di pazienti con un evento	90 (54.2%)	54 (34.8%)
Mediana del tempo all'evento (mesi, 95% IC)	13.8 (11.4, 16.2)	NR (22.5,-)
HR (95% IC)	0.48 (0.34, 0.68)	
Valore p (test log-rank, stratificato*)	< 0.0001	
Endpoint secondari		
PFS valutata dallo sperimentatore (PFS-INV)[a]		
Numero (%) di pazienti con un evento	102 (61.4%)	62 (40.0%)
Mediana del tempo all'evento (mesi, 95% IC)	13.7 (11.0, 15.5)	29.2 (17.5,-)
HR (95% IC)	0.48 (0.35, 0.67)	
Valore *p* (test *log-rank*, stratificato*)	< 0.0001	
Migliore risposta globale (BOR) (*valutata dall'IRC*)[§]		
Numero di pazienti inclusi nell'analisi	161	153
Pazienti che hanno risposto al trattamento (%) (RC/RP)	124 (77.0%)	122 (79.7%)
Differenza di tasso di risposta (95% IC)	2.72 (-6.74, 12.18)	
Valore *p* (test Cochran-Mantel-Haenszel)	0.6142	
Pazienti con risposta completa (%)	31 (19.3%)	24 (15.7%)

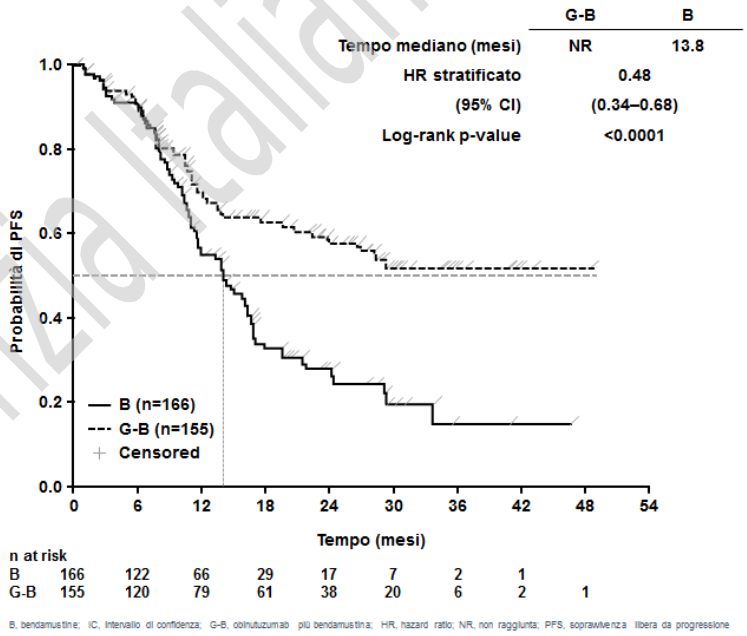
Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti con risposta parziale (%)	93 (57.8%)	98 (64.1%)
Pazienti con malattia stabile (%)	18 (11.2%)	13 (8.5%)
Durata della risposta (DOR) (valutata dall'IRC)		
Numero di pazienti inclusi nell'analisi	127	122
Numero di pazienti con eventi (%)	74 (58.3%)	36 (29.5%)
Durata mediana (mesi) DOR (95% CI)	11.9 (8.8, 13.6)	NR (25.4,-)
HR (95% IC)	0.36 (0.24, 0.54)	
Overall Survival (non ancora matura)		
Numero di pazienti con eventi (%)	36 (21.7%)	25 (16.1%)
Tempo mediano all'evento (mesi)	NR	NR
HR (95% IC)	0.71 (0.43, 1.19)	
Valore *p* (test *log-rank*, stratificato*)	0.1976	

IRC: (Independent Review Committee) Comitato di Revisione Indipendente; PFS: sopravvivenza libera da progressione; HR: *hazard ratio*; IC: Intervallo di Confidenza
NR = Non Raggiunta
[#] Pazienti con LF non responsivi o andati incontro a progressione durante o fino a 6 mesi dopo il trattamento con rituximab o con un regime contenente questo agente

* Fattori di stratificazione per l'analisi sono stati la refrattarietà (rituximab in monoterapia vs rituximab + chemioterapia) e numero di terapie precedenti (≤ 2 vs > 2). Un ulteriore fattore di stratificazione per lo studio è stato linfoma follicolare vs linfoma non follicolare, ma non è applicabile nell'analisi del sottogruppo di pazienti con LF.
§ Migliore risposta entro 12 mesi dall'inizio del trattamento

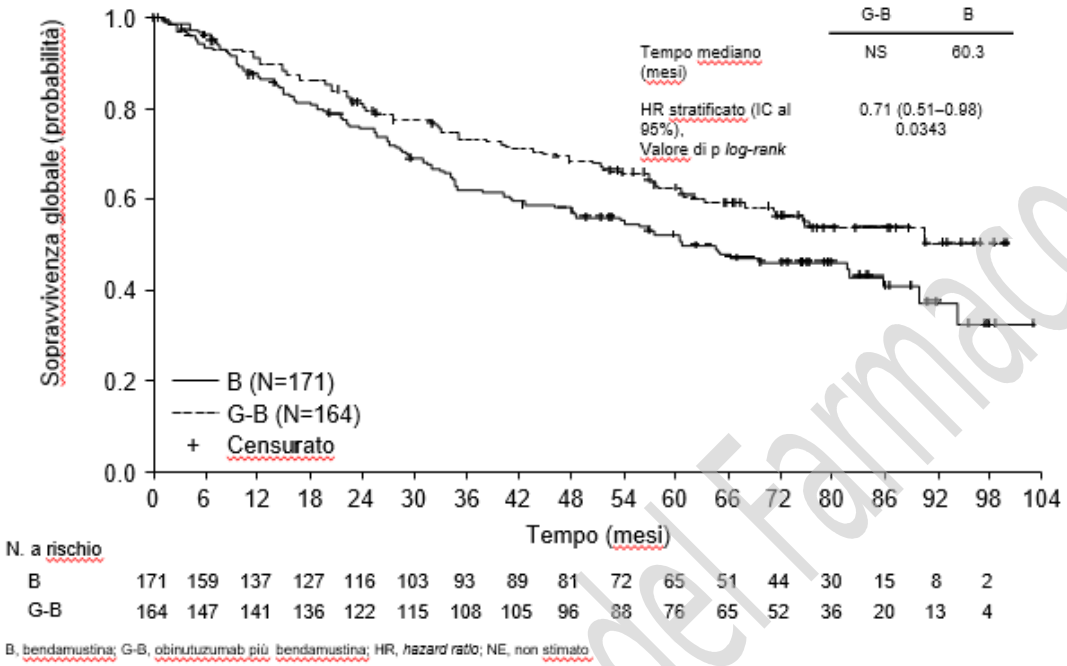
Figura 6 Curva di Kaplan-Meier relativa alla PFS valutata dall'IRC in pazienti con LF[#] (studio GAO4753g/GADOLIN)



[#] Pazienti con LF non responsivi o andati incontro a progressione durante o fino a 6 mesi dopo il trattamento con rituximab o con un regime contenente questo agente

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 7 Curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza globale in pazienti con LF all'analisi finale (studio GAO4753g/GADOLIN)



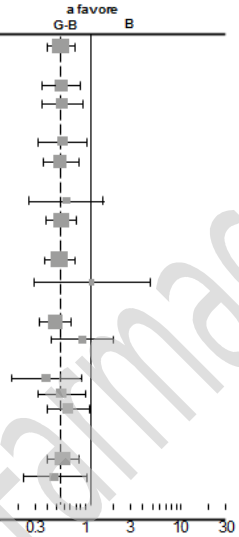
Risultati delle analisi dei sottogruppi

I risultati delle analisi di sottogruppo sono stati complessivamente, in linea con i risultati osservati nella popolazione con LF, confermando la robustezza del risultato complessivo.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Figura 8 PFS valutata da IRC per sottogruppi di pazienti con LF*# (studio GAO4753g/GADOLIN)

Fattori al basale	Totale n	B (n = 166) n	B Eventi	B 1-year KM rate	G-B (n = 155) n	G-B Eventi	G-B 1-year KM rate	HR	95% Wald CI
Tutti i pazienti	321	166	90	54.888	155	54	69.219	0.49	(0.35, 0.68)
Sesso									
Maschile	180	95	47	55.028	85	28	72.507	0.49	(0.30, 0.78)
Femminile	141	71	43	54.593	70	26	65.083	0.50	(0.31, 0.82)
Malattia Bulky al BL (soglia di 6 cm)									
Si	107	58	33	53.774	49	17	69.568	0.51	(0.28, 0.91)
No	212	106	57	55.515	106	37	69.113	0.48	(0.32, 0.74)
sintomi B(≥1) al BL									
Si	47	27	16	54.444	20	7	68.177	0.55	(0.22, 1.34)
No	271	137	73	55.366	134	47	69.376	0.49	(0.34, 0.70)
ECOG al BL									
0–1	304	157	85	55.820	147	50	70.512	0.47	(0.33, 0.67)
2	15	7	4	41.667	8	4	50.000	1.02	(0.25, 4.17)
Numero di terapie precedenti									
≤2	255	130	74	55.100	125	41	69.826	0.43	(0.29, 0.63)
>2	66	36	16	54.092	30	13	65.660	0.82	(0.39, 1.72)
Refrattari a									
R-mono	64	39	20	63.982	25	8	82.143	0.34	(0.15, 0.80)
R-chemo induzione	120	64	34	48.448	56	20	72.098	0.50	(0.28, 0.87)
R-mantenimento dopo induzione con chemioterapia	133	62	35	56.561	71	26	60.648	0.58	(0.35, 0.97)
Stato doppio refrattario									
Si	252	133	73	51.224	119	42	67.441	0.51	(0.34, 0.74)
No	69	33	17	69.156	36	12	74.829	0.43	(0.20, 0.91)



Viene visualizzato HR non stratificato . Asse X in scala logaritmica.
B, bendamustine; BL, basale; chemo, chemioterapia; IC, intervallo di confidenza; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group;
G-B, obinutuzumab più bendamustina; HR, hazard ratio; KM, Kaplan-Meier; R-chemo, rituximab più chemioterapia;
R-mantenimento, rituximab mantenimento; R-mono, rituximab monoterapia

* analisi pre-specificate effettuate sulla popolazione *intent-to-treat* (ITT) sono state ripetute sulla popolazione con LF; l'analisi della doppia refrattarietà (ossia paziente che non risponde al trattamento o paziente con progressione della malattia durante o entro 6 mesi dall'ultima dose di un regime a base di agenti alchilanti) è stata esplorativa.
[#] Pazienti con LF non responsivi o andati incontro a progressione durante o fino a 6 mesi dopo il trattamento con rituximab o con un regime contenente questo agente

Studio MO40597 (GAZELLE) sull'infusione di breve durata

La sicurezza dell'infusione di breve durata (circa 90 minuti) (SDI) di obinutuzumab somministrato in associazione con chemioterapia CHOP, CVP o con bendamustina, è stata valutata in uno studio multicentrico, in aperto e a braccio singolo, su 113 pazienti con linfoma follicolare avanzato non trattato in precedenza (studio MO40597/GAZELLE).
I pazienti hanno ricevuto nei Giorni 1, 8 e 15 del Ciclo 1, il primo ciclo di obinutuzumab alla velocità di infusione standard. Ai pazienti che durante il primo ciclo non hanno manifestato IRR di grado ≥ 3 è stata somministrata la SDI a partire dal Ciclo 2.
Il criterio di valutazione primario *(endpoint primario)* dello studio era la percentuale di pazienti che durante il Ciclo 2, manifestavano una IRR di grado ≥ 3 in associazione alla SDI tra coloro che in precedenza, durante il Ciclo 1, avevano ricevuto 3 somministrazioni di obinutuzumab alla velocità di infusione standard, senza manifestare IRR di grado ≥ 3.
Tra i pazienti che, al Ciclo 2, hanno ricevuto la SDI-non sono state osservate IRR di grado ≥ 3. Dopo il Ciclo 2, solo un paziente ha manifestato una IRR di grado 3 (ipertensione al Ciclo 5). Vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati".

Esiti riportati dai pazienti (Patient-reported Outcomes)

A causa del disegno dello studio in aperto, gli esiti riferiti dai pazienti devono essere interpretati con cautela. Sulla base del questionario FACT- Lym e dell'indice della scala EQ-5D raccolti durante il trattamento e durante i periodi di follow-up, la qualità della vita correlata alla salute è stata generalmente mantenuta nello studio registrativo con nessuna differenza significativa tra i bracci. Tuttavia, nei pazienti con FL l'aggiunta di Gazyvaro al trattamento con bendamustina ha ritardato il tempo di peggioramento della qualità della vita connessa alla salute, come misurato dal punteggio TOI

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

FACT- Lym di 2,2 mesi (mediana di 5,6 mesi rispetto a 7,8 mesi B e G+B, rispettivamente HR = 0.83; 95 % IC: 0,60, 1,13).

Immunogenicità

I risultati del saggio di immunogenicità sono altamente dipendenti da numerosi fattori, tra cui sensibilità e specificità, metodologia, robustezza del saggio alle quantità di Gazyvaro in circolo, trattamento del campione, momento di prelievo del campione, medicinali concomitanti e malattia pregressa. Per questi motivi il confronto dell'incidenza di anticorpi anti-Gazyvaro con l'incidenza di anticorpi contro altri medicinali può essere fuorviante.

I pazienti nello studio registrativo BO21004/CLL11 sulla LLC sono stati valutati in diversi momenti per individuare la presenza di anticorpi antiterapeutici (ATA) anti-Gazyvaro. Nel gruppo di pazienti trattati con Gazyvaro, 8 su 140 nella fase randomizzata e 2 su 6 nella fase di *run-in* sono risultati positivi al test per il rilevamento degli ATA a 12 mesi di *follow-up*. Nessuno di questi pazienti ha sviluppato reazioni anafilattiche o di ipersensibilità ritenute correlate agli ATA e la risposta clinica non è stata influenzata.

Nessun HAHA (Human Anti-Human Antibody) post-basale è stato osservato in pazienti con iNHL trattati nello studio GAO4753g/GADOLIN. Nello studio BO21223/GALLIUM, 1/565 dei pazienti (0.2% di pazienti con una valutazione post-basale) hanno sviluppato HAHA al completamento dell'induzione. Mentre il significato clinico di HAHA non è conosciuto, una correlazione potenziale fra HAHA e decorso clinico non può essere esclusa.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha revocato l'obbligo di presentazione dei risultati degli studi con Gazyvaro in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella LLC e nel LF (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

È stato sviluppato un modello farmacocinetico (*Pharmacokinetics*, PK) di popolazione per l'analisi dei dati farmacocinetici in 469 pazienti affetti da iLNH, 342 pazienti affetti da LLC e 130 pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) partecipanti a studi di fase I, II e III e trattati con obinutuzumab da solo o in associazione a chemioterapia.

Assorbimento

Obinutuzumab è somministrato per via endovenosa, pertanto l'assorbimento non è applicabile. Non sono stati effettuati studi su altre vie di somministrazione. In base al modello farmacocinetico di popolazione dopo l'infusione del Giorno 1 del Ciclo 6 nei pazienti affetti da LLC il valore medio stimato per C_{max} è stato pari a 465,7 µg/mL e il valore per AUC(τ) è stato pari a 8961 µg•d/mL e in pazienti affetti da iLNH il valore medio stimato per C_{max} è stato pari a 539,3 µg/mL e il valore per AUC(τ) è stato pari 10956 µg•d/mL.

Distribuzione

Dopo la somministrazione endovenosa il volume di distribuzione del comparto centrale (2,98 l in pazienti affetti da LLC e 2,97 l in pazienti con iLNH) risulta prossimo al volume sierico, indicando che la distribuzione si limita in gran parte al plasma e al liquido interstiziale.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Biotrasformazione

Il metabolismo di obinutuzumab non è stato studiato direttamente. Gli anticorpi sono eliminati principalmente mediante il catabolismo.

Eliminazione

La *clearance* di obinutuzumab è stata pari a circa 0.11 l/giorno in pazienti affetti da LLC e 0,08 l/giorno in pazienti affetti da iLNH, con una emivita mediana di eliminazione terminale (t½) di 26,4 giorni in pazienti affetti da LLC e 36,8 giorni in pazienti affetti da iLNH. L'eliminazione di obinutuzumab comprende due vie parallele che descrivono la *clearance*, ovvero una via metabolica lineare e una via metabolica non lineare che varia in funzione del tempo. Durante il trattamento iniziale, la via metabolica non lineare che varia in funzione del tempo è dominante e rappresenta di conseguenza la principale via metabolica della *clearance*. Con la prosecuzione del trattamento, l'impatto di questa via metabolica diminuisce con la conseguente prevalenza della via metabolica lineare, condizione che denota l'eliminazione del farmaco per elevata affinità di legame al bersaglio (*Target Mediated Drug Disposition*, TMDD), dove l'abbondanza iniziale di cellule CD20 causa una rapida rimozione di obinutuzumab dalla circolazione. Tuttavia, dopo che la maggior parte delle cellule CD20 si è legata a obinutuzumab, l'impatto della TMDD sulla farmacocinetica è minimizzato.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Nell'analisi della farmacocinetica della popolazione, si è appurato che il sesso era una covariata che spiega alcune variabilità tra i pazienti, con una *clearance* allo stato stazionario maggiore del 22% (CLss) ed un volume di distribuzione maggiore (V) del 19% nei pazienti di sesso maschile. Tuttavia, i risultati dell'analisi della popolazione hanno dimostrato che le differenze di esposizione non sono significative (con valori mediani stimati per AUC e $C_{max,}$ in pazienti con LLC rispettivamente pari a 11.282 µg•d/mL e 578,9 µg/mL in pazienti di sesso femminile e a 8451 µg•d/mL e 432,5 µg/mL nei pazienti di sesso maschile al Ciclo 6 e AUC e $C_{max,}$ in pazienti con iLNH rispettivamente pari a 13.172 µg•d/mL e 635,7 µg/mL in pazienti di sesso femminile e 9769 µg•d/mL e 481,3 µg/mL nei pazienti di sesso maschile), indicando che non è necessario correggere la dose sulla base del sesso.

Anziani

L'analisi farmacocinetica di popolazione di obinutuzumab ha mostrato che l'età non influisce sulla farmacocinetica di obinutuzumab. Non sono state osservate differenze significative nella farmacocinetica di obinutuzumab tra i pazienti di età < 65 anni (n=375), nei pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni (n=265) e nei pazienti di età > 75 anni (n=171).

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi che valutino la farmacocinetica di obinutuzumab nei pazienti in età pediatrica.

Compromissione renale

L'analisi farmacocinetica di popolazione di obinutuzumab ha mostrato che la *clearance* della creatinina non influisce sulla farmacocinetica di obinutuzumab. La farmacocinetica di obinutuzumab osservata nei pazienti con lieve *clearance* della creatinina (Cl Cr 50-89 mL/min, n=464) o moderata compromissione renale (Cl Cr 30-49 mL/min, n=106) è risultata simile a quella riscontrata nei pazienti con funzionalità renale normale (Cl Cr ≥ 90 mL/min, n=383). I dati di farmacocinetica in pazienti con severa compromissione renale (Cl Cr da 15 a 29 mL/min) sono limitati (n = 8); non è pertanto possibile fare raccomandazioni sulla dose.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi in grado di definire il potenziale cancerogenico di obinutuzumab.

Non sono stati effettuati studi specifici sugli animali per valutare l'effetto di obinutuzumab sulla fertilità. In studi di tossicità a dosi ripetute condotti su scimmie *cynomolgus* obinutuzumab non ha prodotto effetti avversi a carico degli organi riproduttivi maschili e femminili.

Uno studio di tossicità potenziato per lo sviluppo pre- e post-natale (*Pre- and Post-Natal Development*, PPND) su scimmie *cynomolgus* gravide non ha mostrato alcuna evidenza di effetti teratogeni. La somministrazione di una dose settimanale di obinutuzumab dal ventesimo giorno dopo l'accoppiamento al parto ha tuttavia determinato la completa deplezione dei linfociti B nei cuccioli di scimmie a dosi settimanali di obinutuzumab per via endovenosa di 25 e 50 mg/kg (2-5 volte l'esposizione clinica sulla base di C_{max} e AUC). La progenie esposta non ha mostrato alcun effetto teratogeno ma al ventottesimo giorno dopo il parto si è osservata la completa deplezione dei linfociti B. L'esposizione della progenie al ventottesimo giorno dopo il parto indica che obinutuzumab è in grado di attraversare la barriera emato-placentare. Le concentrazioni osservate nel siero dei cuccioli il ventottesimo giorno dopo il parto sono risultate essere comprese nell'intervallo delle concentrazioni presenti nel siero materno, mentre lo stesso giorno le concentrazioni presenti nel latte erano minime (inferiori allo 0,5% dei corrispondenti livelli nel siero materno), indicando che l'esposizione dei cuccioli deve essersi verificata all'interno dell'utero. Nei 6 mesi successivi al parto la conta dei linfociti B si è normalizzata e si è verificato il ripristino della funzionalità immunologica.

In uno studio condotto su scimmie *cynomolgus* della durata di 26 settimane sono state riscontrate reazioni di ipersensibilità attribuite all'anticorpo monoclonale riconosciuto come sostanza estranea negli animali (0.7-6 volte l'esposizione clinica sulla base di C_{max} e AUC allo stato stazionario dopo la somministrazione settimanale di 5, 25 e 50 mg/kg). I risultati hanno compreso reazioni anafilattiche o anafilattoidi acute e un aumento della prevalenza di infiammazioni sistemiche e infiltrati coerente con le reazioni di ipersensibilità immuno-complesso mediata, quali arterite/periarterite, glomerulonefrite e flogosi sierosa/avventiziale. Queste reazioni hanno comportato l'interruzione non prevista della terapia in 6/36 animali trattati con obinutuzumab durante le fasi di trattamento e ripresa; questi cambiamenti sono stati parzialmente reversibili. Nell'uomo non è stata osservata alcuna correlazione tra tossicità renale e obinutuzumab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Trealosio diidrato
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli indicati al paragrafo 6.6.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

3 anni

Dopo la diluizione

Dopo la diluizione è stata dimostrata stabilità chimico-fisica in una soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9% (9 mg/mL) a concentrazioni di 0,4 mg/mL - 20 mg/mL per 24 ore a 2-8°C, seguite da 48 ore (compreso il tempo di infusione) a ≤ 30°C.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima della somministrazione sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino (in vetro trasparente di tipo I) da 50 mL contenente 40 mL di concentrato con tappo (in gomma butilica). Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la diluizione

Gazyvaro deve essere preparato da un operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica. Non agitare il flaconcino. Per preparare Gazyvaro devono essere usati un ago e una siringa sterili.

Per LLC cicli 2 – 6 e LF tutti I cicli
Prelevare 40 mL di concentrato per soluzione dal flaconcino e diluirli in sacche per infusione in polivinilcloruro (PVC) o poliolefine non PVC contenenti una soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9% (9 mg/mL).

Solo per LLC – Ciclo 1
Affinché le due sacche infusionali per la dose iniziale da 1.000 mg risultino differenziate, si raccomanda l'uso di sacche con dimensioni diverse al fine di distinguere la dose da 100 mg per il Giorno 1 del Ciclo 1 dalla dose da 900 mg per il Giorno 1 (continuazione) o il Giorno 2 del Ciclo 1. Per preparare le due sacche infusionali prelevare 40 mL di concentrato dal flaconcino, diluire 4 mL in una sacca per infusione da 100 mL in PVC o poliolefine non PVC e i restanti 36 mL in una sacca per infusione da 250 mL in PVC o poliolefine non PVC contenenti una soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9% (9 mg/mL). Ogni sacca infusionale deve essere etichettata in maniera chiara. Per le condizioni di conservazione delle sacche infusionali, vedere paragrafo 6.3.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dose di Gazyvaro da somministrare	Quantità necessaria di Gazyvaro concentrato	Dimensione della sacca infusionale in PVC o poliolefine non PVC
100 mg	4 mL	100 mL
900 mg	36 mL	250 mL
1.000 mg	40 mL	250 mL

Non utilizzare altri diluenti come ad esempio una soluzione di glucosio (al 5%) (vedere paragrafo 6.2).

La sacca deve essere capovolta con delicatezza per miscelare la soluzione evitando la formazione eccessiva di schiuma. Non agitare o congelare la soluzione diluita.

I medicinali per somministrazione parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particelle e di cambiamento del colore.
Negli intervalli di concentrazione compresi tra 0,4 mg/mL e 20,0 mg/mL dopo la diluizione di Gazyvaro con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9% (9 mg/mL) non sono state osservate incompatibilità tra Gazyvaro e

- sacche in PVC, polietilene (PE), polipropilene (PP) o poliolefine;
- strumentazione per infusione in PVC, poliuretano (PUR) o PE;
- filtri in linea opzionali con superfici di contatto in polietersulfone (PES), deflussori con rubinetto a 3 vie in policarbonato (PC) e cateteri in polietere-uretano (PEU).

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/937/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2014
Data del rinnovo più recente: 2 aprile 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Germany

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2010/84/CE e successive modifiche, e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se la presentazione dello PSUR e del RMP aggiornato coincide, PSUR e RMP possono essere presentati allo stesso tempo.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco