

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Columvi 2,5 mg concentrato per soluzione per infusione
Columvi 10 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Columvi 2,5 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino da 2,5 mL di concentrato contiene 2,5 mg di glofitamab ad una concentrazione di 1 mg/mL.

Columvi 10 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino da 10 mL di concentrato contiene 10 mg di glofitamab ad una concentrazione di 1 mg/mL.

Glofitamab è un anticorpo monoclonale bispecifico anti-CD20/anti-CD3, umanizzato, prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) attraverso la tecnologia del DNA ricombinante.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione trasparente e incolore con pH di 5,5 e osmolalità di 270-350 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Columvi, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Columvi deve essere somministrato solo sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti oncologici e che abbia accesso ad un adeguato supporto medico per la gestione di reazioni severe associate alla sindrome da rilascio di citochine (CRS).

Al 1° e 2° Ciclo, prima dell'infusione di Columvi, deve essere disponibile almeno 1 dose di tocilizumab da usare in caso di CRS. È necessario assicurare la disponibilità di una ulteriore dose di tocilizumab entro 8 ore dall'utilizzo dalla dose precedente (vedere paragrafo 4.4).

Pretrattamento con obinutuzumab

Nello studio NP30179, tutti i pazienti hanno ricevuto come pretrattamento il 1° Giorno del 1° Ciclo

(7 giorni prima dell'inizio del trattamento con Columvi), una singola dose di obinutuzumab da 1000 mg per ridurre le cellule B sia circolanti che linfoidi (vedere Tabella 2, *Dosi ritardate o saltate*, e paragrafo 5.1).

Obinutuzumab è stato somministrato attraverso infusione endovenosa a 50 mg/h. La velocità di infusione è stata gradualmente aumentata con incrementi di 50 mg/h ogni 30 minuti fino a un massimo di 400 mg/h.

Per tutti i dettagli su premedicazione, preparazione, somministrazione e gestione delle reazioni avverse di obinutuzumab, vedere le informazioni prescrittive di obinutuzumab.

Premedicazione e profilassi

Profilassi per la sindrome da rilascio di citochine

Columvi deve essere somministrato a pazienti ben idratati. Nella Tabella 1 viene illustrata la premedicazione raccomandata per la CRS (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 1. Premedicazione prima dell'infusione di Columvi

Ciclo di trattamento (Giorno)	Pazienti che necessitano della premedicazione	Premedicazione	Somministrazione
1° Ciclo (8° Giorno, 15° Giorno); 2° Ciclo (1° Giorno); 3° Ciclo (1° Giorno)	Tutti i pazienti	Glucocorticoide per via endovenosa ¹	Completata almeno 1 ora prima dell'infusione di Columvi
		Analgesico/antipiretico per via orale ²	Almeno 30 minuti prima dell'infusione di Columvi
		Antistaminico ³	
Tutte le infusioni successive	Tutti i pazienti	Analgesico/antipiretico per via orale ²	Almeno 30 minuti prima dell'infusione di Columvi
	Pazienti che hanno manifestato CRS con la dose precedente	Antistaminico ³	Completata almeno 1 ora prima dell'infusione di Columvi
		Glucocorticoide per via endovenosa ^{1, 4}	

¹ 20 mg di desametasone o 100 mg di prednisone/prednisolone o 80 mg di metilprednisolone.

² Per esempio 1 000 mg di paracetamolo.

³ Per esempio 50 mg di difenidramina.

⁴ Da somministrare in aggiunta alla premedicazione richiesta per tutti i pazienti.

Posologia

La somministrazione di Columvi ha inizio con un regime posologico di incremento graduale della dose (*step-up*) (che ha lo scopo di ridurre il rischio di CRS), fino alla dose raccomandata di 30 mg.

Schema posologico di incremento graduale della dose (step-up) di Columvi

Columvi deve essere somministrato attraverso infusione endovenosa secondo lo schema posologico di incremento graduale della dose (*step-up*), fino alla dose raccomandata di 30 mg (come mostrato nella Tabella 2), dopo il completamento del pretrattamento con obinutuzumab il 1° Giorno del 1° Ciclo. Ogni ciclo ha una durata di 21 giorni.

Tabella 2. Schema posologico di incremento graduale della dose (*step-up*) di Columvi, in monoterapia, per pazienti con DLBCL recidivante o refrattario

Ciclo di trattamento, Giorno		Dose di Columvi	Durata dell'infusione
1° Ciclo (Pretrattamento e incremento graduale della dose (<i>step-up</i>))	1° Giorno	Pretrattamento con obinutuzumab ¹	
	8° Giorno	2,5 mg	4 ore ²
	15° Giorno	10 mg	
2° Ciclo	1° Giorno	30 mg	
Dal 3° al 12° Ciclo	1° Giorno	30 mg	2 ore ³

¹ Vedere sopra “Pretrattamento con obinutuzumab”.

² Nei pazienti che manifestano CRS con la dose precedente di Columvi, la durata dell'infusione può essere estesa fino a 8 ore (vedere paragrafo 4.4).

³ A discrezione del medico curante, se l'infusione precedente è stata ben tollerata. Se il paziente ha manifestato CRS con una precedente dose, la durata dell'infusione deve essere mantenuta a 4 ore.

Monitoraggio del paziente

- Tutti i pazienti devono essere monitorati durante l'infusione per identificare la comparsa di segni e sintomi di potenziale CRS, e per almeno 10 ore dopo il completamento dell'infusione della prima dose di Columvi (2,5 mg 1°8° Giorno del 1° Ciclo) (vedere paragrafo 4.8).
- I pazienti che con l'infusione precedente hanno manifestato CRS di grado ≥ 2 , devono essere monitorati dopo il completamento dell'infusione (vedere Tabella 3 nel paragrafo 4.2).

Tutti i pazienti devono essere informati su rischio, segni e sintomi di CRS, e avvisati di contattare immediatamente l'operatore sanitario qualora manifestassero segni e sintomi di CRS (vedere paragrafo 4.4).

Durata del trattamento

Il trattamento con Columvi è raccomandato per un massimo di 12 cicli o fino alla progressione della malattia o all'insorgenza di una inaccettabile tossicità. Ogni ciclo ha una durata di 21 giorni.

Dosi ritardate o saltate

Durante lo schema posologico di incremento graduale della dose (*step-up* / somministrazione settimanale):

- dopo il pretrattamento con obinutuzumab, se la dose di Columvi da 2,5 mg viene ritardata di oltre 1 settimana, ripetere il pretrattamento con obinutuzumab
- dopo la dose di Columvi da 2,5 mg o 10 mg, se il trattamento con Columvi non viene somministrato per 2-6 settimane, ripetere l'ultima dose tollerata di Columvi e riprendere lo schema posologico di incremento graduale della dose (*step-up*) programmato
- dopo la dose di Columvi da 2,5 mg o 10 mg, se il trattamento con Columvi non viene somministrato per più di 6 settimane, bisogna ripetere il pretrattamento con obinutuzumab e lo schema posologico di incremento graduale della dose (*step-up*) di Columvi (vedere 1° Ciclo, nella Tabella 2).

Dopo il 2° Ciclo (dose da 30 mg):

- se il trattamento con Columvi non viene somministrato, tra un ciclo e l'altro, per più di 6 settimane, ripetere il pretrattamento con obinutuzumab e lo schema posologico di incremento graduale della dose (*step-up*) di Columvi (vedere 1° Ciclo, nella Tabella 2), e quindi riprendere il ciclo di trattamento programmato (dose da 30 mg).

Modifiche della dose

Non si raccomandano riduzioni della dose di Columvi.

Gestione della sindrome da rilascio di citochine

La CRS deve essere identificata sulla base del quadro clinico (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). I pazienti devono essere sottoposti a una valutazione per altre cause di febbre, ipossia e ipotensione, quali infezioni o sepsi. In caso di sospetta CRS, questa deve essere gestita secondo le raccomandazioni per la gestione della CRS del *Consensus Grading* dell'*American Society of Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT), come da Tabella 3.

Tabella 3. Grading della CRS dell'ASTCT e linee guida di gestione della CRS

Grado¹	Gestione della CRS	Per la successiva infusione programmata di Columvi
Grado 1 Febbre ≥ 38 °C	Se la CRS si manifesta durante l'infusione: <ul style="list-style-type: none">• interrompere l'infusione e trattare i sintomi• quando si risolvono i sintomi, riprendere l'infusione a una velocità inferiore• se i sintomi si ripresentano, interrompere l'infusione corrente Se la CRS si sviluppa dopo l'infusione: <ul style="list-style-type: none">• trattare i sintomi Se la CRS dura più di 48 ore dopo la gestione sintomatica: <ul style="list-style-type: none">• prendere in considerazione l'uso di corticosteroidi³• prendere in considerazione l'uso di tocilizumab⁴	<ul style="list-style-type: none">• Prima della successiva infusione, accertarsi che i sintomi si siano risolti da almeno 72 ore• Prendere in considerazione una velocità di infusione inferiore²
Grado 2 Febbre ≥ 38 °C e/o ipotensione che non necessita di vasopressori e/o ipossia che necessita di ossigeno a basso flusso somministrato attraverso cannula nasale o sistema <i>blow-by</i>	Se la CRS si manifesta durante l'infusione: <ul style="list-style-type: none">• sospendere l'infusione corrente e trattare i sintomi• somministrare corticosteroidi³• prendere in considerazione l'uso di tocilizumab⁴ Se la CRS si manifesta dopo l'infusione: <ul style="list-style-type: none">• trattare i sintomi• somministrare corticosteroidi³• prendere in considerazione l'uso di tocilizumab⁴	<ul style="list-style-type: none">• Prima della successiva infusione, accertarsi che i sintomi si siano risolti da almeno 72 ore,• Prendere in considerazione una velocità di infusione inferiore²• Monitorare i pazienti dopo l'infusione^{5,6}
Per il grado 2: uso di tocilizumab Non superare 3 dosi di tocilizumab nell'arco di 6 settimane. Se in precedenza non è stato utilizzato tocilizumab o se è stata usata 1 dose di tocilizumab nelle ultime 6 settimane: <ul style="list-style-type: none">• somministrare la prima dose di tocilizumab⁴• se non si registra un miglioramento entro 8 ore, somministrare la seconda dose di tocilizumab⁴• dopo 2 dosi di tocilizumab, prendere in considerazione una terapia anti-citochine e/o una terapia immunosoppressiva alternativa Se sono state usate 2 dosi di tocilizumab nelle ultime 6 settimane: <ul style="list-style-type: none">• somministrare solo una dose di tocilizumab⁴• se non si registra un miglioramento entro 8 ore, prendere in considerazione una terapia anti-citochine e/o una terapia immunosoppressiva alternativa		

Grado ¹	Gestione della CRS	Per la successiva infusione programmata di Columvi
<p>Grado 3 Febbre ≥ 38 °C e/o ipotensione che necessita di un vasopressore (con o senza vasopressina) e/o ipossia che necessita di ossigeno ad alto flusso somministrato mediante cannula nasale, maschera facciale, <i>maschera non-rebreather</i> o maschera di Venturi</p>	<p>Se la CRS si manifesta durante l'infusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sospendere l'infusione corrente e trattare i sintomi • somministrare corticosteroidi³ • somministrare tocilizumab⁴ <p>Se la CRS si manifesta dopo l'infusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trattare i sintomi • somministrare corticosteroidi³ • somministrare tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Prima della successiva infusione, accertarsi che i sintomi si siano risolti da almeno 72 ore • Prendere in considerazione una velocità di infusione inferiore² • Monitorare i pazienti dopo l'infusione^{5,6} • Se all'infusione successiva si ripresenta CRS di grado ≥ 3, interrompere immediatamente l'infusione e interrompere definitivamente la terapia con Columvi
<p>Grado 4 Febbre ≥ 38 °C e/o ipotensione che necessita di più vasopressori (esclusa vasopressina) e/o ipossia che necessita di ossigeno somministrato con pressione positiva (per es., ventilazione a pressione positiva continua [<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>, CPAP], ventilazione a pressione positiva [<i>Bilevel Positive Airway Pressure</i>, BiPAP], intubazione e ventilazione meccanica)</p>	<p>Se la CRS si sviluppa durante o dopo l'infusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interrompere definitivamente la terapia con Columvi e trattare i sintomi • somministrare corticosteroidi³ • somministrare tocilizumab⁴ 	
<p>Per il grado 3 e il grado 4: uso di tocilizumab Non superare 3 dosi di tocilizumab in un periodo di 6 settimane.</p> <p>Se in precedenza non è stato utilizzato tocilizumab o se è stata usata 1 dose di tocilizumab nelle ultime 6 settimane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • somministrare la prima dose di tocilizumab⁴ • se non si registra un miglioramento entro 8 ore o in caso di rapida progressione della CRS, somministrare la seconda dose di tocilizumab⁴ • dopo 2 dosi di tocilizumab, prendere in considerazione una terapia anti-citochine e/o una terapia immunosoppressiva alternativa <p>Se sono state usate 2 dosi di tocilizumab nelle ultime 6 settimane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • somministrare solo una dose di tocilizumab⁴ 		

Grado ¹	Gestione della CRS	Per la successiva infusione programmata di Columvi
<ul style="list-style-type: none"> • se non si registra un miglioramento entro 8 ore o in caso di rapida progressione della CRS, prendere in considerazione una terapia anti-citochine e/o immunosoppressiva alternativa 		

¹ Criteri del *Consensus Grading* dell'ASTCT (Lee 2019).

² La durata dell'infusione può essere prolungata fino a 8 ore, secondo quanto appropriato per quel ciclo (vedere Tabella 2).

³ Corticosteroidi (per es., 10 mg di desametasone per via endovenosa, 100 mg di prednisolone per via endovenosa, 1-2 mg/kg di metilprednisolone per via endovenosa al giorno o equivalente).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa (non superare 800 mg), come somministrato nello studio NP30179.

⁵ Nello studio NP30179, dopo la dose di Columvi da 10 mg il 15° Giorno del 1° Ciclo, si è manifestata CRS di grado ≥ 2 nel 5,2% dei pazienti, con un tempo mediano dall'inizio dell'infusione all'insorgenza, di 26,2 ore (intervallo: 6,7-144,2 ore).

⁶ Nello studio NP30179, dopo la dose di Columvi da 30 mg il 1° Giorno del 2° Ciclo, si è manifestata CRS di grado ≥ 2 in un paziente (0,8%), con un tempo all'insorgenza dall'inizio dell'infusione, di 15,0 ore.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun adeguamento della dose in pazienti di età uguale o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da $>$ limite superiore della norma [ULN] a $\leq 1,5$ volte l'ULN o aspartato aminotransferasi [AST] $>$ ULN), non è necessario alcun adeguamento della dose. Columvi non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina [CrCL] da 30 a $<$ 90 mL/min), non è necessario alcun adeguamento della dose. Columvi non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

In bambini di età inferiore a 18 anni, la sicurezza e l'efficacia di Columvi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Columvi è solo per uso endovenoso.

Prima della somministrazione endovenosa, Columvi deve essere diluito da un operatore sanitario in condizioni di asepsi. Deve essere somministrato attraverso infusione endovenosa mediante una linea di infusione dedicata.

Columvi non deve essere somministrato in bolo o *push* endovenoso.

Per istruzioni sulla diluizione di Columvi prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

Per controindicazioni specifiche di obinutuzumab, consultare le relative informazioni prescrittive.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Malattia CD20-negativa

Sono disponibili dati limitati su pazienti con DLBCL CD20-negativo trattati con Columvi ed è possibile che i pazienti con DLBCL CD20-negativo possano avere un minore beneficio rispetto ai pazienti con DLBCL CD20-positivo. In pazienti con DLBCL CD20-negativo devono essere considerati i potenziali rischi e benefici associati al trattamento con Columvi.

Sindrome da rilascio di citochine

Nei pazienti trattati con Columvi è stata segnalata CRS, comprese reazioni potenzialmente letali (vedere paragrafo 4.8).

Le manifestazioni più comuni della CRS sono state ipertensione, tachicardia, ipotensione, brividi e ipossia. Le reazioni correlate a infusione potrebbero essere clinicamente indistinguibili dalle manifestazioni della CRS.

La maggior parte degli eventi di CRS si è manifestata dopo la prima dose di Columvi. In concomitanza a CRS, dopo l'uso di Columvi sono state segnalate prove di funzionalità epatica aumentate (AST e alanina aminotransferasi [ALT] > 3 volte l'ULN e/o bilirubina totale > 2 volte l'ULN) (vedere paragrafo 4.8).

Nello studio NP30179 i pazienti sono stati pretrattati con obinutuzumab 7 giorni prima dell'inizio della terapia con Columvi, e i pazienti devono essere premedicati con un antipiretico, un antistaminico e un glucocorticoide (vedere paragrafo 4.2).

Prima dell'infusione di Columvi, al 1° e 2° Ciclo deve essere disponibile almeno 1 dose di tocilizumab da usare in caso di CRS. È necessario garantire l'accesso a una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore dall'utilizzo della dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati durante tutte le infusioni di Columvi e per almeno 10 ore dopo il completamento della prima infusione. Per le informazioni complete sul monitoraggio, vedere paragrafo 4.2. Ai pazienti deve essere indicato di rivolgersi immediatamente a un medico, qualora in qualsiasi momento si manifestassero segni o sintomi di CRS (vedere *Scheda per il paziente* di seguito).

I pazienti devono essere sottoposti a una valutazione per la ricerca di altre cause di febbre, ipossia e ipotensione, quali infezioni o sepsi. La CRS deve essere gestita sulla base della presentazione clinica del paziente e secondo le linee guida di gestione della CRS riportate nella Tabella 3 (paragrafo 4.2).

Scheda per il paziente

Il prescrittore deve informare il paziente del rischio di CRS e dei relativi segni e sintomi. Ai pazienti deve essere indicato di rivolgersi immediatamente a un medico se manifestano segni e sintomi di CRS, e deve essere consegnata una Scheda per il paziente, specificando che è necessario portarla sempre con sé. Questa scheda descrive i sintomi di CRS che, se si manifestano, devono indurre il paziente a rivolgersi immediatamente a un medico.

Interazione con i substrati del CYP450

Il rilascio iniziale di citochine associato all'inizio del trattamento con Columvi potrebbe sopprimere gli enzimi CYP450 e portare a fluttuazioni delle concentrazioni dei medicinali somministrati in concomitanza. All'inizio della terapia con Columvi, i pazienti trattati con substrati del CYP450 con un indice terapeutico ristretto dovranno essere monitorati poiché le fluttuazioni della concentrazione dei medicinali concomitanti possono portare a tossicità, perdita di effetto o eventi avversi (vedere paragrafo 4.5).

Infezioni gravi

Nei pazienti trattati con Columvi si sono manifestate infezioni gravi (quali sepsi e polmonite) (vedere paragrafo 4.8).

Columvi non deve essere somministrato a pazienti con infezione attiva. È necessario prestare cautela quando si prende in considerazione l'uso di Columvi in pazienti con anamnesi di infezione cronica o ricorrente, con condizioni di base che potrebbero predisporli allo sviluppo di infezioni, o sottoposti a precedente e significativo trattamento immunosoppressivo. I pazienti devono essere monitorati prima e durante il trattamento con Columvi per identificare la comparsa di possibili infezioni batteriche, fungine e virali nuove o riattivate, e devono essere trattati adeguatamente.

In presenza di un'infezione attiva, la terapia con Columvi deve essere temporaneamente sospesa fino a quando l'infezione non si sia risolta. Ai pazienti deve essere indicato di rivolgersi a un medico se si manifestano segni o sintomi indicativi di un'infezione.

Durante il trattamento con Columvi è stata segnalata neutropenia febbrile. I pazienti con neutropenia febbrile devono essere sottoposti a una valutazione per ricercare eventuali infezioni e devono essere trattati tempestivamente.

Tumour flare

Nei pazienti trattati con Columvi è stato segnalato *tumour flare* (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni includevano dolore localizzato e tumefazione.

In linea con il meccanismo d'azione di Columvi, dopo la somministrazione di Columvi, il *tumour flare* è, verosimilmente, dovuto all'afflusso di cellule T nelle sedi tumorali e può simulare la progressione della malattia. Il *tumour flare* non implica un fallimento del trattamento, né rappresenta la progressione del tumore.

Per il *tumour flare* non sono stati identificati fattori di rischio specifici. Tuttavia, nei pazienti con grossa massa tumorale (*bulky*) localizzata nelle immediate vicinanze delle vie aeree e/o di un organo vitale, sussiste un maggior rischio di compromissione e morbidità a causa dell'effetto di massa secondario a *tumour flare*. Nei pazienti trattati con Columvi e gestiti secondo indicazione clinica, si raccomanda il monitoraggio e la valutazione del *tumour flare* nelle sedi anatomiche critiche. Per trattare il *tumour flare* devono essere presi in considerazione corticosteroidi e analgesici.

Sindrome da lisi tumorale

Nei pazienti trattati con Columvi è stata segnalata sindrome da lisi tumorale (*Tumour lysis syndrome*, TLS) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con elevato carico tumorale, tumori a rapida proliferazione, disfunzione renale o disidratazione, sono maggiormente esposti al rischio di sindrome da lisi tumorale.

I pazienti a rischio devono essere strettamente monitorati attraverso adeguati esami clinici e di laboratorio per la valutazione dello stato elettrolitico, l'idratazione e la funzionalità renale. Prima del pretrattamento con obinutuzumab, e prima dell'infusione di Columvi, è necessario prendere in considerazione opportune misure di profilassi con anti-iperuricemici (per es., allopurinolo o rasburicase) e un'idratazione adeguata.

La gestione della TLS può includere idratazione aggressiva, correzione di anomalie elettrolitiche, terapia anti-iperuricemica e terapie di supporto.

Immunizzazione

La sicurezza della immunizzazione con vaccini vivi durante o dopo la terapia con Columvi non è stata studiata. Durante la terapia con Columvi, l'immunizzazione con vaccini vivi non è raccomandata.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi d'interazione. Non si prevedono interazioni con Columvi per mezzo degli enzimi del citocromo P450, altri enzimi metabolizzanti o trasportatori.

Il rilascio iniziale di citochine associato all'avvio del trattamento con Columvi, potrebbe sopprimere gli enzimi del CYP450. In pazienti trattati in concomitanza con substrati del CYP450 con un ristretto indice terapeutico (per es., warfarin, ciclosporina), il massimo rischio di interazione farmaco-farmaco si osserva durante il periodo di una settimana dopo ciascuna delle prime 2 dosi di Columvi (ossia l'8° e il 15° Giorno del 1° Ciclo). I pazienti trattati con substrati del CYP450 con un ristretto indice terapeutico, all'inizio della terapia con Columvi, devono essere monitorati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Pazienti di sesso femminile in età fertile, durante il trattamento con Columvi, e per almeno 2 mesi dopo l'ultima dose di Columvi, devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci.

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Columvi in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

Glofitamab è un'immunoglobulina G (IgG). Notoriamente, le IgG attraversano la placenta. Sulla base del meccanismo d'azione, è probabile che, quando viene somministrato a una donna in gravidanza, glofitamab causi, nel feto, deplezione delle cellule B.

Columvi non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usino misure contraccettive. Pazienti di sesso femminile trattate con Columvi devono essere informate del potenziale danno al feto. Alle pazienti deve essere indicato che, in caso di gravidanza, devono rivolgersi al medico curante.

Allattamento

Non è noto se glofitamab sia escreto nel latte materno. Non sono stati condotti studi per valutare l'impatto di glofitamab sulla produzione del latte o sulla sua presenza nel latte materno. Come noto, le IgG umane sono presenti nel latte materno. Il potenziale assorbimento di glofitamab e le potenziali reazioni avverse nel bambino allattato con latte materno sono sconosciuti. Durante il trattamento con Columvi e per 2 mesi dopo l'ultima dose di Columvi, alle donne deve essere indicato di interrompere l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità umana. Non sono state effettuate valutazioni di fertilità sugli animali per esaminare l'effetto di glofitamab sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Columvi altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Ai pazienti che manifestano sintomi di eventi avversi neurologici e/o CRS (piressia, tachicardia, ipotensione, brividi, ipossia), deve essere indicato di non guidare né usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) sono state sindrome da rilascio di citochine, neutropenia, anemia, trombocitopenia ed eruzione cutanea.

Le reazioni avverse gravi più comuni segnalate nel $\geq 2\%$ dei pazienti sono state sindrome da rilascio di citochine (22,1%), sepsi (4,1%), COVID-19 (3,4%), *tumour flare* (3,4%), polmonite da COVID-19 (2,8%), neutropenia febbrile (2,1%), neutropenia (2,1%) e versamento della pleura (2,1%).

Il 5,5% dei pazienti ha interrotto definitivamente la terapia con Columvi a causa di una reazione avversa. Le reazioni avverse più comuni che hanno comportato l'interruzione definitiva della terapia con Columvi sono state COVID-19 (1,4%) e neutropenia (1,4%).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 4 sono riportate le reazioni avverse che, nello studio NP30179, si sono manifestate in pazienti con DLBCL recidivante o refrattario, trattati con Columvi in monoterapia (n = 145). I pazienti sono stati sottoposti a una mediana di 5 cicli di trattamento con Columvi (intervallo: 1-13 cicli).

Le reazioni avverse sono riportate in funzione della classificazione per sistemi e organi secondo il *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) e delle categorie di frequenza. Sono state usate le seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$). All'interno di ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4. Reazioni avverse segnalate in pazienti con DLBCL recidivante o refrattario, trattati con Columvi in monoterapia

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Tutti i gradi	Grado 3-4
Infezioni ed infestazioni	Infezioni virali ¹	Molto comune	Comune*
	Infezioni batteriche ²	Comune	Comune
	Infezioni delle vie respiratorie superiori ³	Comune	Molto raro**
	Sepsi ⁴	Comune	Comune*
	Infezioni delle vie respiratorie inferiori ⁵	Comune	Molto raro**
	Infezione polmonare	Comune	Non comune
	Infezione delle vie urinarie ⁶	Comune	Non comune
	Infezioni fungine ⁷	Comune	Molto raro**
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)	<i>Tumour flare</i>	Molto comune	Comune
	Neutropenia	Molto comune	Molto comune
	Anemia	Molto comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Tutti i gradi	Grado 3-4
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Molto comune	Comune
	Linfopenia	Comune	Comune
	Neutropenia febbrile ⁸	Comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Sindrome da rilascio di citochine ⁹	Molto comune	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipofosfatemia	Molto comune	Comune
	Ipomagnesiemia	Molto comune	Molto raro**
	Ipocalcemia	Molto comune	Molto raro**
	Ipokaliemia	Molto comune	Non comune
	Iponatremia	Comune	Comune
	Sindrome da lisi tumorale	Comune	Comune
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale	Comune	Molto raro**
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune	Molto raro**
	Sonnolenza	Comune	Non comune
	Tremore	Comune	Molto raro**
	Mielite ¹⁰	Non comune	Non comune
Patologie gastrointestinali	Stipsi	Molto comune	Molto raro**
	Diarrea	Molto comune	Molto raro**
	Nausea	Molto comune	Molto raro**
	Emorragia gastrointestinale ¹¹	Comune	Comune
	Vomito	Comune	Molto raro**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ¹²	Molto comune	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Molto comune	Molto raro**

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Tutti i gradi	Grado 3-4
Esami diagnostici	Alanina aminotransferasi aumentata	Comune	Comune
	Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune	Comune
	Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Comune	Comune
	Gamma-glutamilttransferasi aumentata	Comune	Comune
	Bilirubina ematica aumentata	Comune	Non comune
	Enzima epatico aumentato	Comune	Comune

* Sono state segnalate reazioni di grado 5. Vedere infezioni gravi in *Descrizione di reazioni avverse selezionate*.

** Non sono stati segnalati eventi di Grado 3-4.

¹ Include COVID-19, polmonite da COVID-19, herpes zoster, influenza e herpes zoster oftalmico.

² Include infezione di dispositivo vascolare, infezione batterica, infezione da *Campylobacter*, infezione batterica delle vie biliari, infezione batterica delle vie urinarie, infezione da *Clostridium difficile*, infezione da *Escherichia* e peritonite.

³ Include infezione delle vie respiratorie superiori, sinusite, nasofaringite, sinusite cronica e rinite.

⁴ Include sepsi e shock settico.

⁵ Include infezione delle vie respiratorie inferiori e bronchite.

⁶ Include infezione delle vie urinarie e infezione delle vie urinarie da *Escherichia*.

⁷ Include candidiasi esofagea e candidiasi orale.

⁸ Include neutropenia febbrile e infezione neutropenica.

⁹ Sulla base del *Consensus Grading* dell'ASTCT (Lee 2019).

¹⁰ La mielite si è manifestata in concomitanza a CRS.

¹¹ Include emorragia gastrointestinale, emorragia dell'intestino crasso ed emorragia gastrica.

¹² Include eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea maculo-papulare, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite esfoliativa, eritema, eritema palmare, prurito ed eruzione cutanea eritematosa.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine

Nello studio NP30179 si è manifestata CRS di qualsiasi grado (secondo i criteri ASTCT) nel 67,6% dei pazienti; sono state segnalate CRS di grado 1 nel 50,3% dei pazienti, CRS di grado 2 nel 13,1% dei pazienti, CRS di grado 3 nel 2,8% dei pazienti e CRS di grado 4 nell'1,4% dei pazienti. La CRS si è manifestata più di una volta nel 32,4% (47/145) dei pazienti; 36/47 pazienti hanno manifestato solo molteplici eventi di CRS di grado 1. Non sono stati osservati casi fatali di CRS. La CRS si è risolta in tutti i pazienti, eccetto uno. Un paziente ha interrotto il trattamento a causa di CRS.

Nei pazienti con CRS, le manifestazioni più comuni della CRS includevano piressia (99,0%), tachicardia (25,5%), ipotensione (23,5%), brividi (14,3%) e ipossia (12,2%). Gli eventi di grado 3 o superiori associati a CRS includevano ipotensione (3,1%), ipossia (3,1%), piressia (2,0%) e tachicardia (2,0%).

Dopo la prima dose di Columvi da 2,5 mg, l'8° Giorno del 1° Ciclo si è manifestata CRS di qualsiasi grado nel 54,5% dei pazienti, con un tempo mediano all'insorgenza (dall'inizio dell'infusione) di 12,6 ore (intervallo: 5,2-50,8 ore) e una durata mediana di 31,8 ore (intervallo: 0,5-316,7 ore); nel 33,3% dei pazienti dopo la dose da 10 mg il 15° Giorno del 1° Ciclo, con un tempo mediano all'insorgenza di 26,8 ore (intervallo: 6,7-125,0 ore) e una durata mediana di 16,5 ore (intervallo: 0,3-109,2 ore); nel 26,8% dei pazienti dopo la dose da 30 mg al 2° Ciclo, con un tempo mediano all'insorgenza di 28,2 ore (intervallo: 15,0-44,2 ore) e una durata mediana di 18,9 ore (intervallo: 1,0-180,5 ore). È stata segnalata CRS nello 0,9% dei pazienti al 3° Ciclo e nel 2% dei pazienti dopo il 3° Ciclo.

Dopo la prima dose di Columvi (2,5 mg) si è manifestata CRS di grado ≥ 2 nel 12,4% dei pazienti, con un tempo mediano all'insorgenza di 9,7 ore (intervallo: 5,2-19,1 ore) e una durata mediana di 50,4 ore (intervallo: 6,5-316,7 ore). Dopo la dose di Columvi da 10 mg il 15° Giorno del 1° Ciclo, l'incidenza di CRS di grado ≥ 2 si è ridotta al 5,2% dei pazienti, con un tempo mediano all'insorgenza di 26,2 ore (intervallo: 6,7-144,2 ore) e una durata mediana di 30,9 ore (intervallo: 3,7-227,2 ore). Dopo la dose di Columvi da 30 mg il 1° Giorno del 2° Ciclo si è manifestata CRS di grado ≥ 2 in un paziente (0,8%), con un tempo all'insorgenza di 15,0 ore e una durata di 44,8 ore. Dopo il 2° Ciclo non è stato segnalato alcun caso di CRS di grado ≥ 2 .

Su 145 pazienti, 7 (4,8%) hanno registrato prove di funzionalità epatica aumentate (AST e ALT > 3 volte l'ULN e/o bilirubina totale > 2 volte l'ULN) segnalate in concomitanza con CRS (n = 6) o con la progressione della malattia (n = 1).

Tra i 25 pazienti che hanno manifestato CRS di grado ≥ 2 dopo Columvi, 22 (88,0%) hanno ricevuto tocilizumab, 15 (60,0%) hanno ricevuto corticosteroidi e 14 (56,0%) hanno ricevuto sia tocilizumab che corticosteroidi. A 10 pazienti (40,0%) è stato somministrato ossigeno. Tutti i 6 pazienti (24,0%) con CRS di grado 3 o 4 hanno ricevuto un unico vasopressore.

A seguito della somministrazione di Columvi, l'ospedalizzazione dovuta all'insorgenza di CRS è avvenuta nel 22,1% dei pazienti e la durata mediana del ricovero riportata è stata di 4 giorni (intervallo: 2-15 giorni).

Infezioni gravi

Nello studio NP30179, sono state segnalate infezioni gravi nel 15,9% dei pazienti. Le infezioni gravi più frequenti segnalate nel $\geq 2\%$ dei pazienti sono state sepsi (4,1%), COVID-19 (3,4%) e polmonite da COVID-19 (2,8%). Sono stati segnalati decessi correlati a infezione nel 4,8% dei pazienti (dovuti a sepsi, polmonite da COVID-19 e COVID-19). Quattro pazienti (2,8%) hanno manifestato infezioni gravi in concomitanza con neutropenia di grado 3 o 4.

Neutropenia

Sono state segnalate neutropenia (compresa conta dei neutrofili diminuita) nel 40,0% dei pazienti e neutropenia severa (di grado 3 o 4) nel 29,0% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza del primo evento di neutropenia è stato di 29 giorni (intervallo: 1-203 giorni). Nell'11,7% dei pazienti si è manifestata neutropenia prolungata (di durata superiore a 30 giorni). La maggior parte dei pazienti con neutropenia (79,3%) è stata trattata con un fattore stimolante la crescita delle colonie granulocitarie (G-CSF). Nel 3,4% dei pazienti è stata segnalata neutropenia febbrile.

Tumour flare

Nell'11,7% dei pazienti è stato segnalato *tumour flare*, compresi *tumour flare* di grado 2 nel 4,8% dei pazienti e *tumour flare* di grado 3 nel 2,8% dei pazienti. È stato osservato *tumour flare* che ha interessato i linfonodi della testa e del collo con presenza di dolore e con il coinvolgimento dei linfonodi del torace con sintomi di respiro corto dovuti allo sviluppo di versamento della pleura. La maggior parte degli eventi di *tumour flare* (16/17) si è verificata durante il 1° Ciclo, mentre non è stato segnalato alcun evento di *tumour flare* dopo il 2° Ciclo. Il tempo mediano all'insorgenza di *tumour flare* di qualsiasi grado è stato di 2 giorni (intervallo: 1-16 giorni), mentre la durata mediana è stata di 3,5 giorni (intervallo: 1-35 giorni).

Tra gli 11 pazienti che hanno manifestato *tumour flare* di grado ≥ 2 , 2 (18,2%) hanno ricevuto analgesici, 6 (54,5%) hanno ricevuto corticosteroidi e analgesici, tra cui derivati della morfina, 1 (9,1%) ha ricevuto corticosteroidi e antiemetici, e 2 (18,2%) non hanno necessitato di trattamento. Tutti gli eventi di *tumour flare* si sono risolti, tranne in un paziente con un evento di grado ≥ 2 . Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di *tumour flare*.

Sindrome da lisi tumorale

In 2 pazienti (1,4%) è stata segnalata TLS, in entrambi, i casi di grado 3 di severità. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 2 giorni, mentre la durata mediana è stata di 4 giorni (intervallo: 3-5 giorni).

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

Nelle sperimentazioni cliniche non sono stati segnalati episodi di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere strettamente monitorati per identificare la comparsa di segni o sintomi di reazioni avverse, istituendo un adeguato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici; altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco; codice ATC: L01FX28

Meccanismo d'azione

Glofitamab è un anticorpo monoclonale bispecifico che si lega in modo bivalente al CD20 espresso sulla superficie delle cellule B e in modo monovalente al CD3 nel complesso recettoriale delle cellule T espresso sulla superficie di queste ultime. Legandosi simultaneamente al CD20 sulla cellula B e al CD3 sulla cellula T, glofitamab media la formazione di una sinapsi immunologica con conseguente attivazione e proliferazione delle cellule T, secrezione di citochine e rilascio di proteine citolitiche, che determina la lisi delle cellule B esprimenti CD20.

Farmacodinamica

Nello studio NP30179, l'84% (84/100) dei pazienti presentava già prima del pretrattamento con obinutuzumab una deplezione delle cellule B (< 70 cellule/ μ L). Prima dell'inizio del trattamento con Columvi, la deplezione delle cellule B è aumentata al 100% (94/94) dopo il pretrattamento con obinutuzumab ed è rimasta bassa durante il trattamento con Columvi.

Nel corso del 1° Ciclo (schema posologico di aumento graduale della dose *-step-up-*) sono stati osservati aumenti transitori dei livelli plasmatici di IL-6 dopo 6 ore dall'infusione di Columvi. I livelli sono rimasti elevati 20 ore dopo l'infusione e sono tornati ai valori basali prima dell'infusione successiva.

Elettrofisiologia del cuore

Nello studio NP30179, 16/145 pazienti esposti a glofitamab hanno registrato un valore QTc post-basale > 450 ms. Lo sperimentatore ha valutato come clinicamente significativo uno di questi casi. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa del prolungamento del QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

DLBCL recidivante o refrattario

Per valutare Columvi, in pazienti con linfoma non Hodgkin a cellule B recidivante o refrattario, è stata condotta una sperimentazione (NP30179), in aperto, multicentrica e multicorte. In una coorte con DLBCL, a braccio singolo trattata in monoterapia (n = 108), i pazienti con DLBCL recidivante o refrattario dovevano aver ricevuto almeno due linee precedenti di terapia sistemica, comprendenti un anticorpo monoclonale anti-CD20 e un'antraciclina. I pazienti con linfoma follicolare di grado 3b

(FL3b) e trasformazione di Richter, non erano idonei al reclutamento. Ci si aspettava che i pazienti presentassero DLBCL CD20-positivo, ma l'analisi della positività al biomarcatore non era un requisito per l'inclusione (vedere paragrafo 4.4).

Lo studio ha escluso i pazienti con uno stato di validità fisica secondo PS ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) ≥ 2 , significativa malattia cardiovascolare (come malattia cardiaca di classe III o IV, secondo i criteri della *New York Heart Association*, infarto miocardico negli ultimi 6 mesi, aritmie instabili o angina instabile), malattia polmonare attiva significativa, compromissione delle funzionalità renali (CrCL < 50 mL/min, con livello di creatinina sierica elevato), malattia autoimmune attiva che necessita di terapia immunosoppressiva, infezioni attive (ossia infezione attiva cronica da virus di Epstein-Barr [EBV], epatite C acuta o cronica, epatite B, HIV), leucoencefalopatia multifocale progressiva, presenza attuale o anamnesi di linfoma o malattia del sistema nervoso centrale (SNC), anamnesi di sindrome da attivazione macrofagica/linfocitocitosi emofagocitica, precedente trapianto allogenico di cellule staminali, precedente trapianto di organo o transaminasi epatiche ≥ 3 volte l'ULN.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a pretrattamento con obinutuzumab il 1° Giorno del 1° Ciclo. I pazienti hanno ricevuto 2,5 mg di Columvi il 1° Giorno del 1° Ciclo, 10 mg di Columvi il 15° Giorno del 1° Ciclo e 30 mg di Columvi il 1° Giorno del 2° Ciclo, secondo lo schema posologico di aumento graduale della dose (*step-up*). I pazienti hanno continuato a ricevere 30 mg di Columvi il 1° Giorno dei 3°-12° Cicli. Ogni ciclo aveva una durata di 21 giorni. I pazienti sono stati sottoposti a una mediana di 5 cicli di trattamento con Columvi (intervallo: 1-13 cicli). Il 34,7% dei pazienti è stato sottoposto a 8 o più cicli di trattamento con Columvi, mentre il 25,7% è stato sottoposto a 12 cicli di trattamento con Columvi.

Le caratteristiche demografiche e della malattia, al basale, erano le seguenti: età mediana di 66 anni (intervallo: 21-90 anni), in particolare, il 53,7% dei pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 15,7% dei pazienti aveva un'età pari o superiore a 75 anni; il 69,4% dei pazienti era di sesso maschile; il 74,1% era bianco, il 5,6% asiatico, lo 0,9% nero o afroamericano e il 5,6% ispanico o latinoamericano; il *performance status* secondo l'ECOG era di 0 (46,3%) o 1 (52,8%). La maggior parte dei pazienti (71,3%) era affetta da DLBCL non altrimenti specificato, il 7,4% da DLBCL trasformatosi da linfoma follicolare, l'8,3% da linfoma a cellule B ad alto grado (*high-grade B-cell lymphoma*, HGBCL) o altra istologia trasformatasi da linfoma follicolare, il 7,4% da HGBCL e il 5,6% da linfoma a cellule B primitivo del mediastino (*primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL). Il numero mediano di linee precedenti di terapia ammontava a 3 (intervallo: 2-7), e in particolare il 39,8% dei pazienti era stato sottoposto a 2 linee precedenti mentre il 60,2% era stato sottoposto a 3 o più linee precedenti di terapia. Tutti i pazienti erano stati precedentemente sottoposti a chemioterapia (tutti i pazienti avevano ricevuto una terapia con agenti alchilanti e il 98,1% dei pazienti aveva ricevuto una terapia con antracicline) e avevano ricevuto una precedente terapia con anticorpi monoclonali anti-CD20; il 35,2% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia CAR-T e il 16,7% era stato sottoposto a un trapianto autologo di cellule staminali. La maggior parte dei pazienti (89,8%) presentava malattia refrattaria, il 60,2% presentava malattia refrattaria primaria e l'83,3% era refrattario all'ultima terapia precedente.

La misura del risultato primario di efficacia (*primary efficacy outcome*) era il tasso di risposta completa (CR) secondo la valutazione di un comitato di revisione indipendente (IRC) basata sui criteri di Lugano del 2014. La durata mediana globale dell'osservazione (*follow-up*) era di 15 mesi (intervallo: 0-21 mesi). I risultati di efficacia secondari (*secondary efficacy outcome*) includevano tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR), durata della risposta (*duration of response*, DOR), durata della risposta completa (*duration of complete response*, DOCR) e tempo alla prima risposta completa (*time to first complete response*, TCFR), secondo la valutazione dell'IRC.

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 5.

Tabella 5. Riassunto dell'efficacia in pazienti con DLBCL recidivante o refrattario.

Obiettivi di efficacia (<i>Efficacy endpoints</i>)	Columvi N = 108
Risposta completa	
Pazienti con CR, n (%)	38 (35,2)
IC al 95%	[26,24; 44,96]
Tasso di risposta globale	
Pazienti con CR o PR, n (%)	54 (50,0)
IC al 95%	[40,22; 59,78]
Durata della risposta completa¹	
DOCR mediana, mesi [IC al 95%]	NS [18,4; NS]
Intervallo, mesi	0 ² -20 ²
DOCR a 12 mesi, % [IC al 95%] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Durata della risposta⁴	
Durata mediana, mesi [IC al 95%]	14,4 [8,6; NS]
Intervallo, mesi	0 ² -20 ²
Tempo alla prima risposta completa	
TFCR mediano, giorni [IC al 95%]	42 [41, 47]
Intervallo, giorni	31-308

IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile; PR = risposta parziale.

L'analisi dell'ipotesi è stata effettuata sull'obiettivo primario (*endpoint primario*) del tasso di CR, secondo la valutazione dell'IRC.

¹ Per DOCR si intende la data della prima risposta completa fino alla progressione della malattia o al decesso per qualsiasi causa.

² Osservazioni censurate.

³ Tassi liberi da eventi, sulla base delle stime di Kaplan-Meier.

⁴ Per DOR si intende la data della prima risposta (PR o CR) fino alla progressione della malattia o al decesso per qualsiasi causa.

Il periodo di osservazione (*follow-up*) mediano per la DOR è stato di 12,8 mesi (intervallo: 0-20 mesi).

Immunogenicità

Nello studio NP30179, dei 418 pazienti, al basale, solo due (0,5%) erano negativi per gli anticorpi anti-glofitamab e sono diventati positivi dopo il trattamento. A causa del numero limitato di pazienti con anticorpi diretti contro glofitamab, non è possibile trarre conclusioni in merito a un potenziale effetto di immunogenicità sull'efficacia o sulla sicurezza.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Columvi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle neoplasie a cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione con procedura subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà, almeno annualmente, le nuove informazioni su questo medicinale e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le analisi non compartimentali indicano che la concentrazione sierica di glofitamab raggiunge il massimo livello (C_{max}) alla fine dell'infusione e diminuisce in modo bi-esponenziale. Glofitamab mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi studiato (0,005-30 mg) ed è indipendente dal tempo.

Assorbimento

Columvi viene somministrato attraverso infusione endovenosa. La concentrazione di picco di glofitamab (C_{max}) è stata raggiunta alla fine dell'infusione.

Distribuzione

Dopo la somministrazione endovenosa, il volume centrale di distribuzione era di 3,33 L, simile al volume sierico totale. Il volume periferico di distribuzione era di 2,18 L.

Biotrasformazione

Il metabolismo di glofitamab non è stato studiato. Gli anticorpi vengono eliminati principalmente per via catabolica.

Eliminazione

I dati relativi alla concentrazione sierica di glofitamab in funzione del tempo sono descritti da un modello farmacocinetico di popolazione a due compartimenti, sia con *clearance* indipendente dal tempo che con *clearance* che varia nel tempo.

La *clearance* indipendente dal tempo è stata stimata in 0,602 L/die, mentre la *clearance* iniziale variabile nel tempo in 0,396 L/die, con un decadimento esponenziale nel tempo ($K_{des} \sim 0,445/\text{die}$). L'emivita di decadimento dal valore di *clearance* totale iniziale alla sola *clearance* indipendente dal tempo, è stata stimata in 1,56 giorni.

L'emivita effettiva nella fase lineare (ossia dopo che il contributo della *clearance* variabile nel tempo è sceso a un livello trascurabile), è di 6,54 giorni (IC al 95%: 3,74; 9,41), sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione.

Popolazioni speciali

Anziani

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono state notate differenze nell'esposizione a glofitamab tra i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni e i pazienti di età inferiore a 65 anni.

Compromissione renale

L'analisi farmacocinetica di popolazione su glofitamab ha evidenziato che la *clearance* della creatinina non influisce sulla farmacocinetica di glofitamab. In pazienti con compromissione renale lieve o moderata (CrCL compresa tra 30 e < 90 ml/min), la farmacocinetica di glofitamab è risultata simile a quella nei pazienti con funzionalità renale nella norma. In pazienti con compromissione renale severa, Columvi non è stato studiato.

Compromissione epatica

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno evidenziato che una lieve compromissione epatica non influisce sulla farmacocinetica di glofitamab. In pazienti con lieve compromissione epatica (bilirubina totale da > limite superiore della norma [ULN] a $\leq 1,5$ volte l'ULN o AST > ULN), la farmacocinetica di glofitamab è risultata simile a quella nei pazienti con funzionalità epatica nella norma. In pazienti con compromissione epatica moderata o severa, Columvi non è stato studiato.

Effetti sulla base di età, sesso e peso corporeo

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di glofitamab sulla base di età (21-90 anni), sesso e peso corporeo (31-148 kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi per determinare il potenziale carcinogeno e mutageno di glofitamab.

Fertilità

Non sono state effettuate valutazioni di fertilità sugli animali per esaminare l'effetto di glofitamab.

Tossicità per la riproduzione

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo sugli animali per valutare l'effetto di glofitamab. Considerando il ridotto trasferimento placentare di anticorpi durante il primo trimestre, il meccanismo d'azione di glofitamab (deplezione delle cellule B, attivazione delle cellule T bersaglio-dipendente *-target-dependent-* e rilascio di citochine), i dati di sicurezza disponibili relativi a glofitamab e i dati su altri anticorpi anti-CD20, il rischio di teratogenicità è basso. La deplezione prolungata delle cellule B può comportare un aumento del rischio di infezioni opportunistiche, che potrebbe causare perdita fetale. Anche la CRS transitoria associata alla somministrazione di Columvi potrebbe essere dannosa per il feto (vedere paragrafo 4.6).

Tossicità sistemica

In uno studio su scimmie cinomolge (*cynomolgus*), dopo una singola dose endovenosa di glofitamab (0,1 mg/kg), senza pretrattamento con obinutuzumab, gli animali in cui si è sviluppata CRS severa hanno manifestato erosioni nel tratto gastrointestinale e infiltrati di cellule infiammatorie nella milza, nei sinusoidi epatici e, sporadicamente, in altri organi. Questi infiltrati di cellule infiammatorie erano verosimilmente secondari all'attivazione delle cellule immunitarie indotta dalle citochine. Il pretrattamento con obinutuzumab ha prodotto un'attenuazione del rilascio di citochine indotto da glofitamab e degli effetti avversi correlati tramite la deplezione delle cellule B nel sangue periferico e nel tessuto linfoide. Ciò ha permesso di somministrare dosi di glofitamab almeno 10 volte più elevate (1 mg/kg) nelle scimmie cinomolge (*cynomolgus*), che si sono tradotte in una C_{max} fino a 3,74 volte la C_{max} nell'uomo, alla dose raccomandata di 30 mg.

Tutti gli esiti osservati con glofitamab sono stati considerati effetti farmacologicamente mediati e reversibili. Non sono stati condotti studi di durata superiore a 4 settimane, in quanto glofitamab è risultato altamente immunogenico nelle scimmie cinomolge e ha determinato una riduzione dell'esposizione e dell'effetto farmacologico.

Poiché tutti i pazienti con DLBCL recidivato o refrattario da trattare, sono stati precedentemente esposti a trattamento anti-CD20, la maggior parte avrà probabilmente bassi livelli di cellule B circolanti a causa degli effetti residui della precedente terapia anti-CD20, prima del trattamento con obinutuzumab. Pertanto, il modello animale senza precedente trattamento con rituximab (o altro anti-CD20) potrebbe non riflettere pienamente il contesto clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
L-metionina
Saccarosio
Polisorbato 20 (E432)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

30 mesi.

Soluzione diluita per infusione endovenosa

La stabilità fisico-chimica dopo la diluizione è stata dimostrata per un massimo di 72 ore a 2-8 °C e di 24 ore a 30 °C, seguite da un tempo massimo di infusione di 8 ore.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione diluita deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione dopo la diluizione, prima dell'uso, sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8 °C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Columvi 2,5 mg concentrato per soluzione per infusione

2,5 mL di concentrato per soluzione per infusione in flaconcino (di vetro incolore di tipo I) da 6 mL con tappo (in gomma butilica).

Confezione da 1 flaconcino.

Columvi 10 mg concentrato per soluzione per infusione

10 mL di concentrato per soluzione per infusione in flaconcino (in vetro incolore di tipo I) da 15 mL con tappo (in gomma butilica).

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la diluizione

- Columvi non contiene conservanti ed è esclusivamente monouso.
- Columvi deve essere diluito da un operatore sanitario in condizioni di asepsi prima della somministrazione endovenosa.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il flaconcino di Columvi per escludere la presenza di particelle o alterazioni del colore. Columvi è una soluzione trasparente e incolore. Gettare il flaconcino se la soluzione è torbida, presenta alterazioni del colore o contiene particelle visibili.
- Con l'ausilio di un ago e di una siringa sterili, prelevare dalla sacca per infusione il volume adeguato di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%), come descritto nella Tabella 6, e gettarlo.
- Con l'ausilio di un ago e di una siringa sterili, prelevare dal flaconcino il volume di Columvi concentrato necessario per la dose prevista e diluirlo nella sacca per infusione (vedere Tabella 6). Gettare eventuali residui inutilizzati contenuti nel flaconcino.
- Dopo la diluizione la concentrazione finale di glofitamab deve essere compresa tra 0,1 mg/mL e 0,6 mg/mL.
- Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione eccessiva di schiuma. Non agitare.
- Ispezionare la sacca per infusione per escludere la presenza di particelle. Se presenti, gettare la sacca.
- Prima di iniziare l'infusione endovenosa, il contenuto della sacca per infusione deve essere a temperatura ambiente (25 °C).

Tabella 6. Diluizione di Columvi per l'infusione

Dose di Columvi da somministrare	Dimensione della sacca per infusione	Volume di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%) da prelevare e gettare	Volume di Columvi concentrato da aggiungere
2,5 mg	50 mL	27,5 mL	2,5 mL
	100 mL	77,5 mL	2,5 mL
10 mg	50 mL	10 mL	10 mL
	100 mL	10 mL	10 mL
30 mg	50 mL	30 mL	30 mL
	100 mL	30 mL	30 mL

Per diluire Columvi deve essere usata esclusivamente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%), poiché non sono stati testati altri solventi.

Quando viene diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), Columvi è compatibile con sacche per infusione endovenosa in polivinilcloruro (PVC), polietilene (PE), polipropilene (PP) o poliolefina non PVC. Quando viene diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%), Columvi è compatibile con sacche per infusione endovenosa in PVC.

Non sono state osservate incompatibilità con deflussori che presentano superfici a contatto con il prodotto in poliuretano (PUR), PVC o PE, e filtri in linea con membrana in polietersulfone (PES) o polisulfone. L'uso di filtri in linea con membrana è facoltativo.

Smaltimento

Il flaconcino di Columvi è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati 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/1/23/1742/001
EU/1/23/1742/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
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**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
CONDIZIONI**

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Germania

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E 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 all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

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*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'uso di Columvi in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha lo scopo di:

- informare i medici circa la necessità di fornire a ogni paziente la scheda per il paziente e di spiegarne il contenuto, che include l'elenco dei sintomi di CRS, per esortare il paziente ad agire in caso di comparsa di CRS a rivolgersi immediatamente a un medico;
- esortare il paziente ad agire in caso di comparsa dei sintomi di CRS a rivolgersi immediatamente a un medico;
- informare i medici circa il rischio di *tumour flare* e alle sue manifestazioni.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve accertarsi che, in ogni Stato membro in cui viene commercializzato Columvi, tutti gli operatori sanitari che si prevede prescrivano, dispensino o usino Columvi, abbiano la possibilità di consultare/ricevano un opuscolo per gli operatori sanitari, che conterrà:

- una descrizione del *tumour flare* e informazioni su riconoscimento precoce, diagnosi appropriata e monitoraggio del *tumour flare*;
- un promemoria della necessità di fornire a ogni paziente la scheda per il paziente, comprendente un elenco dei sintomi di CRS, per indurre i pazienti a rivolgersi immediatamente a un medico, in caso di comparsa dei sintomi.

A tutti i pazienti trattati con Columvi sarà fornita una scheda per il paziente, che conterrà i seguenti elementi chiave:

- dati di contatto del medico prescrittore di Columvi;
- elenco dei sintomi di CRS per indurre il paziente ad agire in caso di comparsa dei sintomi, incluso rivolgersi immediatamente a un medico;
- istruzioni al paziente di portare sempre con sé la scheda per il paziente e presentarla agli operatori sanitari che lo hanno in cura (operatori sanitari del pronto soccorso, ecc.);
- informazioni per gli operatori sanitari che trattano il paziente circa la possibilità che il trattamento con Columvi sia associato al rischio di CRS.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Nell'ambito della procedura EMEA/H/C/005751/0000, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire la relazione aggiornata dello studio clinico con almeno 2 anni di osservazione (<i>follow-up</i>) dalla fine del trattamento dell'ultimo paziente arruolato nella popolazione primaria di sicurezza dello studio NP30179.	Quarto trimestre del 2024
Per offrire ulteriori evidenze di efficacia e sicurezza di glofitamab nel DLBCL, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà i risultati dello studio GO41944, uno studio di fase III, in aperto, multicentrico e randomizzato, in pazienti con DLBCL recidivante o refrattario, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di glofitamab in associazione a gemcitabina + oxaliplatino, rispetto a rituximab in associazione a gemcitabina e oxaliplatino,.	Terzo trimestre del 2024